

**EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO  
NÃO INVASIVOS NA SÍNDROMA DE  
TAKOTSUBO**

**ARTIGO DE REVISÃO**

Nuno André Borges Ramos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Aluno da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

## Índice

Índice.....	2
Índice de Abreviaturas .....	3
Índice de Imagens e Tabelas .....	4
Resumo.....	5
Abstract .....	6
I – Introdução .....	7
II – Materiais e Métodos .....	12
III – Desenvolvimento.....	14
Eletrocardiograma .....	14
Biomarcadores cardíacos.....	22
Ecocardiograma.....	29
Ressonância magnética cardíaca .....	35
IV – Conclusões .....	41
Agradecimentos.....	42
Referências Bibliográficas .....	43

## **Índice de Abreviaturas**

BNP – Peptídeo natriurético cerebral tipo-B

CK – Creatina quinase

CMTT – Cardiomiopatia de Takotsubo

DP – Desvios-padrão

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

ECG – Eletrocardiograma

NT-proBNP – Fragmento N-terminal do próBNP

RMC- Ressonância magnética cardíaca

RTG – Realce tardio de gadolínio

VE – Ventrículo esquerdo

## Índice de Imagens e Tabelas

FIGURA 1 - SEMELHANÇA ENTRE O UTENSÍLIO TAKOTSUBO E A VENTRICULOGRAFIA NA CMTT.....	7
FIGURA 2 - CAUSAS DE ELEVAÇÃO DAS TROPONINAS. ....	25
FIGURA 3- SEQUÊNCIA RECOMENDADA NA RMC NA CMTT. ....	40
GRÁFICO A-COMPARAÇÃO DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR ENTRE DOENTES COM EAM E CMTT .....	10
GRÁFICO B- COMPARAÇÃO DAS DIFERENÇAS ELETROCARDIOGRÁFICAS ENTRE CMTT E EAM ANTERIOR. ....	18
GRÁFICO C- COMPARAÇÃO DA AMPLITUDE DO SEGMENTO ST ENTE A CMTT E EAM .....	18
TABELA I- CAUSAS DE <i>STRESS</i> EMOCIONAL E FÍSICO NA CMTT. ....	8
TABELA II- CRITÉRIOS DA <i>MAYO CLINIC</i> . ....	11
TABELA III- - AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DE PARÂMETROS ELETROCARDIOGRÁFICOS. ....	20
TABELA IV - AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS ELETROCARDIOGRÁFICOS NAS DERIVAÇÕES V1 E -AVR.....	21
TABELA V- EVOLUÇÃO DE BIOMARCADORES CARDÍACOS EM DOENTES COM CMTT.....	26

## Resumo

**INTRODUÇÃO:** A Cardiomiopatia de Takotsubo apresenta-se como uma disfunção aguda e transitória do ventrículo esquerdo, com hiper cinésia do segmento basal e acinésia apical. Afeta principalmente mulheres na pós-menopausa, normalmente em consequência de um significativo *stress* emocional ou físico, continuando por esclarecer muitos dados da sua fisiopatologia. A sua apresentação clínica assemelha-se ao Enfarte Agudo do Miocárdio, contudo, não existe obstrução significativa das artérias coronárias. Definimos como **OBJETIVOS** desta revisão, a avaliação da utilidade prática dos meios complementares de diagnóstico não invasivos na Cardiomiopatia de Takotsubo, determinação das suas limitações e identificação de critérios que permitam um diagnóstico diferencial com o Enfarte Agudo do Miocárdio.

**MATERIAIS E MÉTODOS:** Pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed usando como palavras-chave *Takotsubo cardiomyopathy, diagnosis e non invasive methods* para as datas entre 2005 e 2012.

**DESENVOLVIMENTO/RESULTADOS:** As publicações analisadas avaliaram os dados epidemiológicos, as características clínicas e antecedentes dos doentes, os possíveis mecanismos fisiopatológicos e o interesse do uso de exames complementares não invasivos (eletrocardiograma, biomarcadores cardíacos, ecocardiograma e ressonância magnética cardiovascular) com o objetivo de diagnosticar a Cardiomiopatia de Takotsubo, excluindo com segurança o Enfarte Agudo do Miocárdio.

**DISCUSSÃO:** Atualmente não é possível realizar o diagnóstico de Cardiomiopatia de Takotsubo e excluir o Enfarte Agudo do Miocárdio, recorrendo apenas a exames complementares não invasivos, não existindo nenhum parâmetro que permita realizar um diagnóstico seguro. Perante um caso suspeito de Cardiomiopatia de Takotsubo considera-se ser necessário a realização de cateterismo cardíaco. O desconhecimento dos mecanismos fisiopatológicos, é uma limitação na orientação preventiva, diagnóstica e terapêutica dos doentes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Diagnóstico, Cardiomiopatia de Takotsubo, Eletrocardiograma, Biomarcadores Cardíacos, Ecocardiograma, Ressonância Magnética Cardiovascular.

## Abstract

**Background:** Takotsubo Cardiomyopathy is an acute and transitory dysfunction of the left ventricle, which results from a hyperkinesia of the basal segment and apical akinesia. It typically affects postmenopausal women subjected to significant emotional and physical stress, although it remains unclear the real pathophysiology of this illness. Its clinical presentation bears a resemblance to Acute Myocardial Infarction even though there is no significant blockage of coronary arteries.

**Objectives:** Evaluate the clinical utility of non-invasive methods to diagnose Takotsubo Cardiomyopathy, but also determine their limitations and identify criteria that allow differential diagnosis with Acute Myocardial Infarction.

**Methods:** Bibliographic research in PubMed using key-words *Takotsubo cardiomyopathy*, *diagnosis* and *non invasive methods* during the period of 2005 and 2012.

**Results:** The analyzed documents evaluated epidemiology data, their clinical features and ill's past medical history, the possible pathophysiology mechanism and the importance of non-invasive methods of diagnosis such as Electrocardiography, Cardiac Biomarkers, Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance assembling a definite diagnosis of Takotsubo Cardiomyopathy and excluding with conviction Acute Myocardial Infarction.

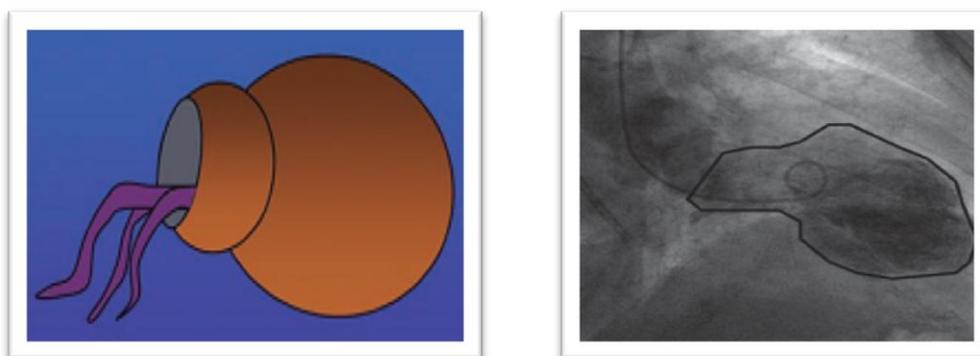
**Conclusion:** Nowadays, it is not possible to diagnose Takotsubo Cardiomyopathy and exclude with certainty Acute Myocardial Infarction simply using non-invasive complementary methods since there are no parameters that provide an indubitable diagnose. Against a suspicious of Takotsubo Cardiomyopathy it is mandatory to perform a Cardiac Catheterization. The uncertainty of the pathophysiology mechanism in this illness is a limitation to preventive orientation, diagnosis and therapeutic approach.

**Key-words:** Diagnosis, Takotsubo cardiomyopathy, Electrocardiography, Cardiac Biomarkers, Echocardiography, Cardiac Magnetic Resonance.

## I – Introdução

A cardiomiopatia de Takotsubo (CMTT), também designada por síndrome de Takotsubo, cardiomiopatia de *stress* ou por “síndrome do coração partido” (do inglês “Broken Heart Syndrome”), foi inicialmente identificada e descrita no Japão há cerca de duas décadas[1]. Na altura, acreditava-se que apenas afetava a população japonesa. Contudo, na última década, vários casos foram descritos um pouco por todo o mundo [2].

A CMTT caracteriza-se por uma disfunção aguda e reversível do ventrículo esquerdo (VE) com hipercinésia do segmento basal e acinésia apical, tendo à ventriculografia um aspeto morfológico semelhante ao utensílio utilizada no Japão para a captura de polvo, o takotsubo [3], como é representado pelas imagens seguintes [4] .



**Figura1 - Semelhança entre o utensílio takotsubo e a ventriculografia na CMTT-** Analogia entre um desenho do vaso japonês Takotsubo e a imagem obtida por ventriculografia num doente com CMTT, explicando assim a origem da designação desta cardiomiopatia. Imagens adaptadas Fernandez-Perez, G.C., et al., *Takotsubo cardiomyopathy: assessment with cardiac MRI*. AJR Am J Roentgenol, 2010. 195(2): p. W139-45.

Esta dismotilidade reversível no VE e a ausência de obstrução significativa nas artérias coronárias são parâmetros obrigatórios para a definição e o diagnóstico de CMTT [5].

A sua verdadeira incidência continua a ser desconhecida, contudo, estudos recentes revelam que cerca de 2% de todos os doentes com apresentação sugestiva de enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST nos Estados Unidos da América e na

Europa, padecem na realidade de CMTT, podendo atingir 7% quando considerado apenas doentes do sexo feminino [2, 6, 7]. Esta incidência pode estar subestimada por falta de conhecimento sobre CMTT e devido a um limitado acesso a cateterização cardíaca [5].

As mulheres em idade pós-menopausa são as mais afetadas pela CMTT, correspondendo a cerca de 90% dos indivíduos acometidos [6]. Apesar deste padrão característico, esta cardiomiopatia também foi encontrado em homens e mulheres jovens. O baixo nível de estrogénios na pós-menopausa parece ter um papel importante nesta seletividade, contudo, ainda não foi possível identificar em que medida os estrogénios atuam como mecanismo de proteção [6].

Um fator indutor de *stress* pode ser identificado em 70% dos casos, ocorrendo, normalmente, 48 horas antes do início da sintomatologia. Cerca de 30% desses casos correspondem a *stress* emocional, sendo os restantes 40% causados por stress físico [6]. O seguinte quadro, resume os principais acontecimentos iniciadores da CMTT [5, 8] .

<i>Stress emocional</i>	<i>Stress físico</i>
Acidente	Realização de procedimentos médicos invasivos
Falar em Público	Cetoacidose
Ida a um tribunal	Coma hipoglicémico
Morte de um amigo ou familiar	Exacerbação de condição médica (asma por exemplo)
Notícias trágicas	Urosépsis
Terramoto	Pneumonia
Visita Médica	Exercício físico extremo

**Tabela I- Causas de *stress* emocional e físico na CMTT.** Principais causas indutoras da CMTT, adaptadas dos trabalhos de Pernicova, I., et al., *Takotsubo cardiomyopathy: a review of the literature*. *Angiology*, 2010. 61(2): p. 166-73 e Derrick, D., *The "broken heart syndrome": understanding Takotsubo cardiomyopathy*. *Crit Care Nurse*, 2009. 29(1): p. 49-57.

Clinicamente, a dor torácica e a dispneia são sintomas praticamente constantes, atingindo entre 72-100% dos doentes [2, 9]. Na apresentação inicial é também característico o aparecimento de palpitações, náuseas ou síncope. Em casos mais graves ocorre instabilidade

hemodinâmica com hipotensão ou choque cardiogênico requerendo suporte aminérgico e ventilatório [2].

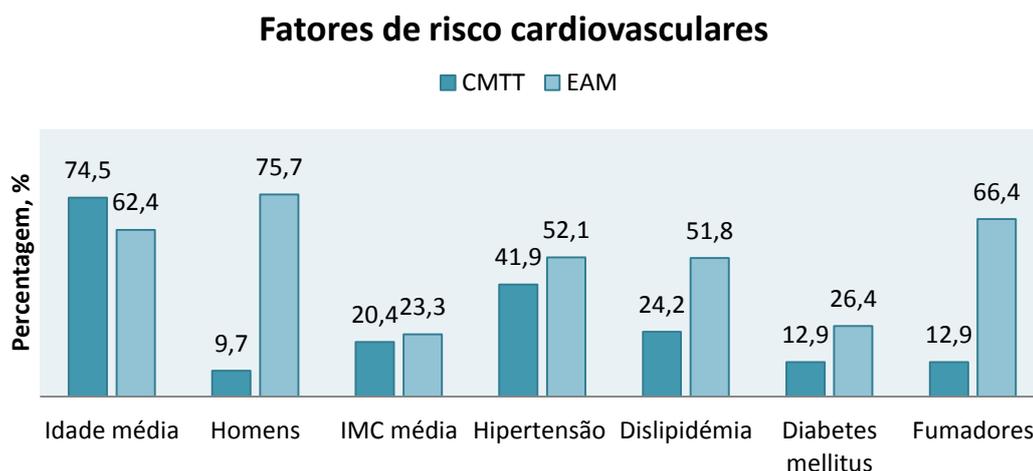
Na admissão hospitalar, as alterações eletrocardiográficas mais frequentes são o supradesnivelamento do segmento ST, ocorrendo em 56% dos doentes, seguido da inversão da onda T que ocorre em 17% dos doentes [2]. A elevação ligeira das enzimas cardíacas é também característico, contudo, desproporcional relativamente à sintomatologia e aos achados eletrocardiográficos.

Assim, quer pela apresentação clínica, quer pelas alterações registadas nos exames complementares, a CMTT é uma entidade que dificilmente se distingue do enfarte agudo do miocárdio (EAM). O estabelecimento de um diagnóstico precoce e acertado na CMTT, evita o uso de agentes fibrinolíticos (terapia usada no EAM com supradesnivelamento do segmento ST) e seus efeitos secundários, como a hemorragia, que ocorrem principalmente em doentes idosos, com baixo peso e do sexo feminino, características bastante comuns na CMTT [10].

Vários estudos têm sido concordantes em demonstrar a baixa prevalência dos tradicionais fatores de risco cardiovasculares em doentes com CMTT comparativamente aos doentes com EAM [9], como é demonstrado pelo gráfico A, baseado no trabalho de Tamura *et al.*, 2011 [11].

Em relação ao mecanismo fisiopatológico responsável pela CMTT, várias teorias têm sido elaboradas, contudo, o verdadeiro mecanismo responsável continua por esclarecer. Atualmente, a teoria aceite, atribui às catecolaminas o principal papel no desenvolvimento desta cardiomiopatia, em virtude do seu efeito tóxico potencial direto sobre o miocárdio e/ou pelo seu efeito sobre a micro vasculatura cardíaca, causando disfunção desta. Vários achados suportam esta hipótese, entre eles, os elevados valores de catecolaminas circulantes em doentes com CMTT, a presença de sensibilidades diferentes nos recetores adrenérgicos na

região basal e apical e anomalias mecânicas ventriculares semelhantes às observadas na CMTT em doentes com feocromocitoma [12, 13]. A ocorrência de espasmo epicárdico multivascular ou oclusão transitória de vasos coronários por rutura de uma placa aterosclerótica são apontados como outros possíveis mecanismos fisiopatológicos.



**Gráfico A-Comparação dos fatores de risco cardiovascular entre doentes com EAM e CMTT-** Gráfico que demonstra a diferença na epidemiologia e na presença dos fatores de risco cardiovasculares em doentes com CMTT, quando comparados com doentes com EAM. Gráfico baseado nos dados do trabalho de Tamura, A., et al., *A new electrocardiographic criterion to differentiate between Takotsubo cardiomyopathy and anterior wall ST-segment elevation acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 2011. 108(5): p. 630-3.

Hoje em dia, novas variantes da CMTT têm sido descritas, afetando a motilidade de diferentes zonas da parede ventricular. A CMTT invertida com hipercontração do segmento apical e acinesia basal do ventrículo esquerdo (VE) e o abaulamento medioventricular em que as zonas apicais e basais estão poupadas são as variantes mais comuns [5]. Em todas as formas de CMTT, a marcada diminuição da fração de ejeção para valores médios de  $36 \pm 9$  % é um sinal consistente e transversal, apresentando a particularidade de ser reversível, com resolução, em média, ao fim de duas semanas [9, 13]. Cerca de 10% dos doentes pode apresentar recorrência desta síndrome [14]

O envolvimento do ventrículo direito não é incomum e tende a estar associado a disfunção severa do VE [15, 16]. Esta heterogeneidade de formas de apresentação provoca controvérsia sobre os métodos mais indicados para diagnóstico.

Em 2007 foram propostos os critérios da *Mayo Clinic*, apresentando condições que devem estar presentes obrigatoriamente para o diagnóstico de CMTT. Estas quatro condições encontram-se expostas no quadro seguinte [10].

- 
- |   |   |
|---|---|
| 1 | Discinésia ou acinésia temporária da região apical e medioventricular do ventrículo esquerdo, que se estende para além da área de irrigação de um único leito vascular. |
| 2 | Ausência de doença coronária obstrutiva ou evidência de rutura aguda de uma placa na angiografia.   |
| 3 | Nova alteração eletrocardiográfica (elevação do segmento ST ou inversão da onda T).   |
| 4 | Ausência de um significativo e recente traumatismo craniano, hemorragia intracraniana, feocromocitoma, miocardite, ou cardiomiopatia hipertrófica.                      |
- 

**Tabela II- Critérios da *Mayo Clinic*.** Tabela com os quatro critérios obrigatórios para ser realizado o diagnóstico de CMTT. Tabela retirada do trabalho de Reis, J.G.V. and G. Rosas, *Cardiomiopatia de Takotsubo: um diagnóstico diferencial da síndrome coronariana aguda: revisão da literatura*. 2011.

O prognóstico desta patologia é geralmente excelente, com uma mortalidade hospitalar inferior a 1%, sendo, contudo, necessário recorrer a exames invasivos para estabelecer o diagnóstico [17]. É neste contexto que se inserem os objetivos do presente trabalho, identificar critérios que permitam o diagnóstico de CMTT por métodos não invasivos, avaliando as suas limitações, aplicabilidade prática e segurança no diagnóstico diferencial com EAM.

## II – Materiais e Métodos

Em Junho de 2012 realizámos uma pesquisa bibliográfica usando a base de dados da PubMed, utilizando as palavras-chave: *Takotsubo cardiomyopathy*, *stress cardiomyopathy*, *diagnosis* e *noninvasive methods*. Compilámos uma lista de artigos que reuniam os critérios de inclusão através da leitura dos seus títulos e resumos. Foram solicitados ao Serviço de Documentação dos Hospitais da Universidade de Coimbra esses mesmos artigos, assim como aqueles que nos suscitaram dúvidas em relação à sua inclusão, em formato digital ou em papel.

A pesquisa facultou 289 citações. Com base no título seleccionámos 68 artigos e após leitura integral destes, incluímos 52 artigos neste trabalho. Os estudos excluídos não iam de encontro aos critérios de inclusão, ou não continham informação necessária para a análise a que nos propusemos.

### Crítérios de inclusão:

- Estudos escritos em inglês ou português, publicados a partir do ano 2007;
- Estudos com amostras significativas realizados na Europa, Estados Unidos da América e Japão;
- Estudos que compararam as características clínicas, epidemiológicos, fatores de risco e prognóstico entre a CMTT e EAM;
- Estudos que utilizaram exames não invasivos (ECG, biomarcadores cardíacos, ecocardiograma e RMC) no diagnóstico de CMTT e avaliaram a sua utilidade prática, limitações e capacidade de excluir com segurança o diagnóstico de EAM;

- Estudos que comparassem a sensibilidade e especificidade de parâmetros obtidos através de exames de diagnóstico não invasivos;
- Estudos com elevado fator de impacto, citados várias vezes em publicações e livros de referência da área científica de Cardiologia.

Critérios de exclusão:

- Estudos com amostras não-significativas realizados fora da Europa, Estados Unidos da América ou Japão;
- Estudos que apenas tinham como objetivo a investigação dos mecanismos fisiopatológicos da CMTT, sem integração dos seus resultados com potencial uso no diagnóstico;

Foram ainda consultados livros de referência na área da Medicina Interna e Cardiologia. Excepcionalmente foram consultados artigos anteriores a 2007 pela sua individualidade como ferramenta informativa.

### **III – Desenvolvimento**

#### **Eletrocardiograma**

A CMTT pode exibir uma clínica indistinguível do EAM com oclusão da artéria descendente anterior (enfarte da parede anterior), cursando com dor torácica, supradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma (ECG), elevação da enzimologia cardíaca e anomalias no padrão de contração ventricular [18].

O reconhecimento precoce de achados que sugerem o diagnóstico de CMTT ao invés de enfarte agudo do miocárdio é de especial utilidade na prática clínica, podendo neste contexto o ECG ser fundamental.

Vários trabalhos têm examinado o potencial do ECG em doentes com CMTT, na tentativa de identificar características específicas e orientadoras no diagnóstico. Contudo, os resultados apresentados na literatura são muito heterogêneos, pecando a grande maioria pelo restrito número de indivíduos estudados. No entanto, o ECG deve ser encarado como um elemento importante na avaliação do doente ainda que as alterações apresentadas careçam de especificidade diagnóstica [19].

A oclusão súbita de uma artéria coronária epicárdica manifesta-se com alterações características no ECG. A primeira modificação do traçado eletrocardiográfico normal é o aparecimento de uma onda T alta e pontiaguda, que resulta da diminuição do influxo de cálcio para os miócitos, aumentando o gradiente de repolarização entre o subendocárdio e o subepicárdio. Esta diminuição no influxo de cálcio é um mecanismo protetor na medida em que deprime a contração dos miócitos, diminuindo assim as necessidades de oxigênio. A segunda alteração, resulta da evolução do processo isquémico, diminuição do pH local e consequente corrente de lesão entre a área saudável e a área isquêmica, manifestando-se pelo supradesnivelamento do segmento ST. A contínua evolução do processo isquémico, leva ao atingimento do sistema de Purkinje, sendo expresso no ECG por alterações no complexo QRS [20].

Na CMTT a alteração eletrocardiográfica registada inicialmente é o supradesnivelamento do segmento ST, o qual, segundo estudos recentes, poderá ter como fator despoletante, o défice de estrogénios presente em mulheres na idade pós-menopausa, que correspondem a cerca de 90% dos indivíduos afetados por esta cardiomiopatia [20]. Nas mulheres em idade fértil, os estrogénios ocupam um papel central na proteção do miocárdio, atuando em diferentes níveis das cascatas metabólicas, como por exemplo na regulação da libertação pré-sináptica de substâncias adrenérgicas, assim como no aumento da libertação de adenosina. Consequentemente a este último, ocorre aumento do número e função dos canais de potássio sensíveis à adenosina trifosfato (ATP) que regulam o fluxo de entrada de cálcio para o interior do retículo sarcoplasmático. Estes canais hiperpolarizam as células na camada subepicárdica durante situações de extrema agressão como a isquémia ou “tempestade adrenérgica”. Perante os baixos níveis de estrogénios, como aparentemente sucede na CMTT, a diminuição da concentração de adenosina e da densidade dos canais de potássio sensíveis ao ATP, os miócitos da camada subepicárdica não são capazes de hiperpolarizar e a ‘tempestade adrenérgica’ manifesta-se por supradesnivelamento moderado do segmento ST [20].

A inversão das ondas T é o segundo achado mais frequente, resultando de um potencial de ação na camada subepicárdica mais prolongado do que na camada subendocárdica. Este achado pode persistir algumas semanas após normalização da contração ventricular. O aparecimento de ondas Q patológicas, durante os primeiros dias, não é um achado transversal nos doentes com CMTT, tendo uma incidência inferior à encontrada nos doentes com EAM (15% VS 69%) [21]. Neste último grupo, as ondas Q patológicas resultam da ausência de forças elétricas na área de enfarte e podem persistir, representando fibrose. Na CMTT a lesão é circunferencial envolvendo a parede anterior, lateral e posterior da região apical e medioventricular esquerda. A região basal e a apical são opostas, e as forças predominantes da região basal do VE deslocam superiormente as forças elétricas formando

ondas Q patológicas predominantemente de V2 a V4. É característico o seu desaparecimento em poucas semanas. A ausência de verdadeira necrose do miocárdio nestes doentes, demonstrada pela elevação moderada das enzimas cardíacas pode explicar a baixa incidência de ondas Q patológicas no ECG [20, 22].

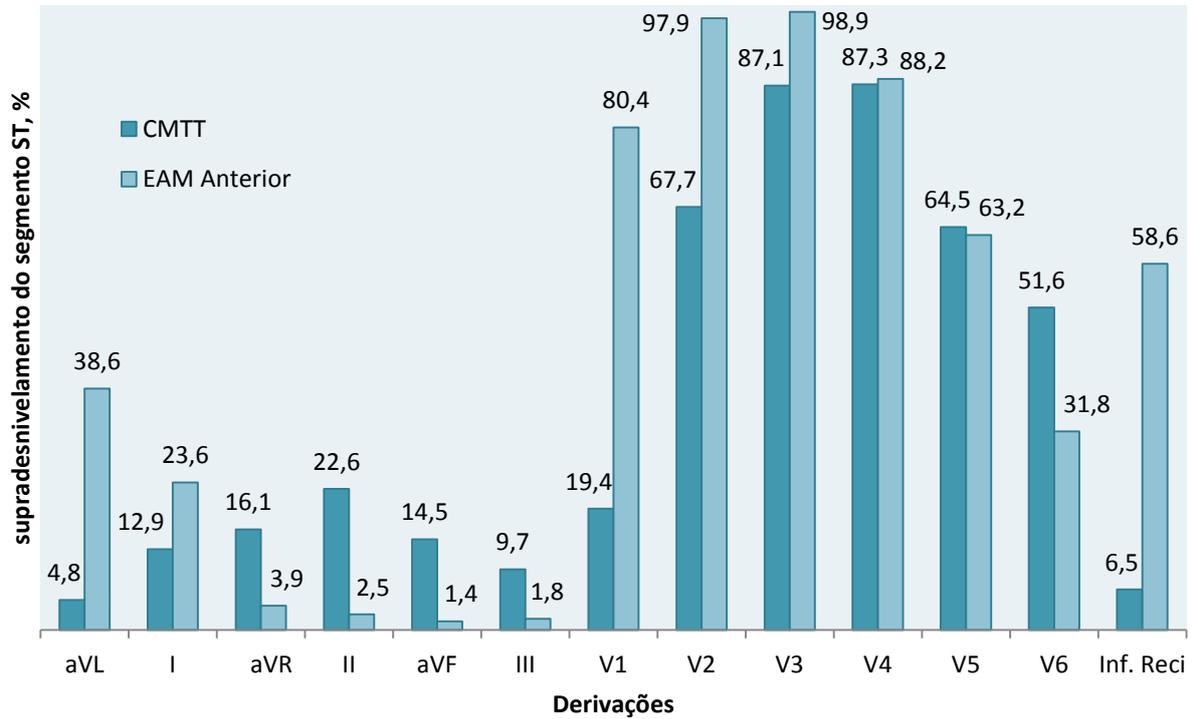
Aquando da admissão hospitalar, os doentes com Takotsubo revelam no ECG, em cerca de 56% dos casos, supradesnivelamento do segmento ST nas derivações precordiais [2]. A elevação média do supradesnivelamento é inferior à encontrada em doentes com EAM de parede anterior ( $4.5 \pm 4.9\text{mm}$  vs  $7.0 \pm 3.0\text{mm}$  [18]). Outras alterações menos comuns incluem inversão de onda T em 17% dos casos e aparecimento de onda Q patológica em 10%. Cerca de 17% dos doentes não apresentaram alterações específicas [2].

É possível observar a presença de prolongamento significativo do intervalo QTc ( $>440\text{ ms}$ ) em até 19.1% dos doentes com CMTT, um achado variável dependente do estudo [23]. O aumento do intervalo QT, deve-se provavelmente, ao efeito local das catecolaminas, que gera alterações anátomo-funcionais transitórias e um aumento do risco de arritmias como a *Torsade de Pointes*. Contudo a morte súbita e as arritmias ventriculares são raras [10, 24]. Durante a fase de recuperação, o aparecimento de novo ou o agravamento da inversão das ondas T é o achado mais comum, especialmente nas derivações de V2 a V6.

As alterações eletrocardiográficas descritas são subtis, inespecíficas e variáveis de doente para doente, dificultando o diagnóstico diferencial entre EAM e CMTT [2].

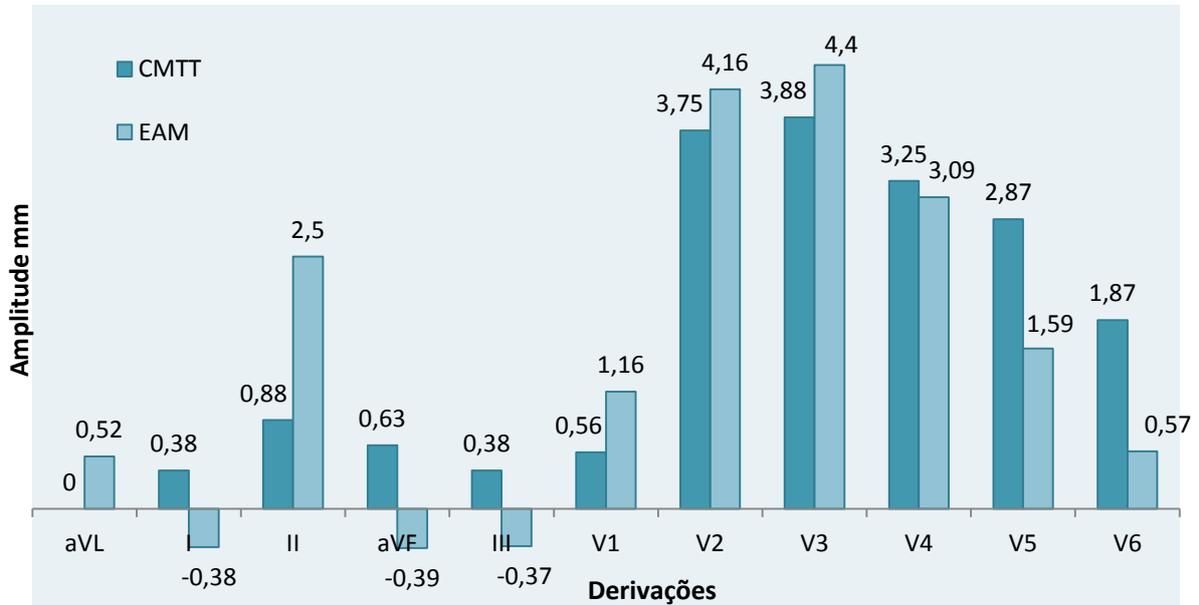
Os Gráficos seguintes, baseados nos trabalhos de Man-Hong *et al.* e Tamura *et al.* são representativos das diferenças encontradas no ECG entre as duas entidades patológicas, enfarte e CMTT [11, 25].

**Diferenças electrocardiográficas entre CMTT e EAM de parede anterior**



**Gráfico B- Comparação das diferenças electrocardiográficas entre CMTT e EAM anterior.** Gráfico realizado com os dados obtidos no trabalho de Tamura, A., et al., *A new electrocardiographic criterion to differentiate between Takotsubo cardiomyopathy and anterior wall ST-segment elevation acute myocardial infarction.* Am J Cardiol, 2011. 108(5): p. 630-3. Inf. Recí = infradesnivelamento recíproco

**Comparação da amplitude do segmento ST entre a CMTT e o EAM**



**Gráfico C- Comparação da amplitude do segmento ST ente a CMTT e EAM de parede anterior.** Gráfico realizado com base nos dados do trabalho de Jim, M.H., et al., *A new ECG criterion to identify takotsubo cardiomyopathy from anterior myocardial infarction: role of inferior leads.* Heart Vessels, 2009. 24(2): p. 124-30.

No enfarte anterior, a oclusão da artéria descendente anterior, produz isquemia da parede anterior, septal e apical do VE, assim como graus variáveis de isquemia lateral. No ECG manifesta-se como elevação no segmento ST principalmente nas derivações V1-V4 [11]. A depressão recíproca, que é definida por infradesnivelamento do segmento ST  $\geq 1$ mm em duas ou mais derivações inferiores (II,III ou aVF) é bastante mais frequente que na CMTT (48.1% vs 0%,  $p=0.015$ ). Contudo este valor depende da localização da lesão na artéria descendente anterior [21].

Na CMTT o envolvimento cardíaco estende-se para além do território vascularizado por um único vaso epicárdico. Assim, os dois terços distais do ventrículo esquerdo são afetados difusamente nas regiões anterior, septal, lateral e inferior, levando a alterações mais dispersas do segmento ST. Portanto, quando comparado com o EAM, a elevação do segmento ST é mais proeminente nas derivações de V4 a V6, -aVR e derivações inferiores.

A presença de supradesnivelamento do segmento ST em duas ou mais derivações inferiores é significativamente mais frequente em doentes com CMTT (50% vs 7.4%,  $p=0.016$  [21]) e quando presente, o segmento ST apresenta maior amplitude na derivação II do que na derivação III, entre 85.7% a 100% dos casos. Este critério apresenta uma sensibilidade de 62.5% e especificidade de 92.6% no diagnóstico da síndrome de Takotsubo. Contudo, a oclusão proximal da artéria descendente anterior pode levar a alterações eletrocardiográficas semelhantes [25].

Vários autores reportaram que o ratio  $\Sigma ST V4-6 / \Sigma ST V1-3 \geq 1$  representa um sinal específico e correto da presença Takotsubo, tendo a relação um valor médio de  $1.55 \pm 0.53$ , bastante superior ao encontrado no EAM  $0.57 \pm 0.58$  [22, 26].

A tabela seguinte apresenta a sensibilidade e especificidade de achados eletrocardiográficos com potencial capacidade discriminatória entre CMTT e EAM [11, 22, 25].

Achado eletrocardiográfico	Sensibilidade	Especificidade
Ausência de alterações recíprocas	100%	69%
Ausência de ondas Q anormais	83%	69%
$\Sigma ST V4-6 / \Sigma ST V1-3 \geq 1$	80%	77%
SST $\geq 1$ mm em V3 na ausência de SST $\geq 1$ mm em V1	67.7%	80.7%
SST $\geq 1$ mm em $\geq 1$ derivação de V3 a V5 na ausência de ST $\geq 1$ mm em V1	74.2%	80.4%

**Tabela III- - Avaliação da sensibilidade e especificidade de parâmetros eletrocardiográficos.** Tabela construída tendo por base os trabalhos de Tamura, A., et al., *A new electrocardiographic criterion to differentiate between Takotsubo cardiomyopathy and anterior wall ST-segment elevation acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 2011. 108(5): p. 630-3 e Jim, M.H., et al., *A new ECG criterion to identify takotsubo cardiomyopathy from anterior myocardial infarction: role of inferior leads*. Heart Vessels, 2009. 24(2): p. 124-30. SST = supradesnivelamento do segmento ST

A avaliação das derivações aVR e V1 é especialmente informativa no diagnóstico diferencial entre EAM e CMTT. Os territórios de perfusão da artéria descendente anterior, normalmente, não se estendem para as regiões apical e inferolateral, conseqüentemente, o supradesnivelamento do segmento ST no EAM anterior na derivação aVR é um achado pouco frequente. Ao contrário, o envolvimento difuso em volta do ápex na CMTT traduz-se por uma prevalência elevada de supradesnivelamento do segmento ST nesta derivação. Por outro lado, a derivação V1 avalia o envolvimento da região anterior do ventrículo direito assim como da região parasseptal direita, zonas em que raramente se estende a dismotilidade na CMTT e por isso, o supradesnivelamento do segmento ST, nesta derivação, é raro nestes doentes. As características operativas dos achados eletrocardiográficos nestas derivações são apresentadas na seguinte tabela, onde são avaliadas a sua sensibilidade e especificidade no diagnóstico de CMTT [18].

<b>Achado eletrocardiográfico</b>	<b>Sensibilidade</b>	<b>Especificidade</b>
Ausência de ondas Q em V1	42%	74%
Supradesnivelamento do segmento ST em -aVR *1	97%	75%
Ausência de supradesnivelamento do segmento ST em V1 *2	94%	71%
<b>*1 +*2</b>	<b>96%</b>	<b>96%</b>

**Tabela IV - Avaliação de parâmetros eletrocardiográficos nas derivações V1 e -aVR.** Na tabela são comparados a sensibilidade e especificidade de diferentes parâmetros no diagnóstico de CMTT. Tabela baseado no trabalho de Kosuge, M., et al., *Simple and accurate electrocardiographic criteria to differentiate takotsubo cardiomyopathy from anterior acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol, 2010. 55(22): p. 2514-6

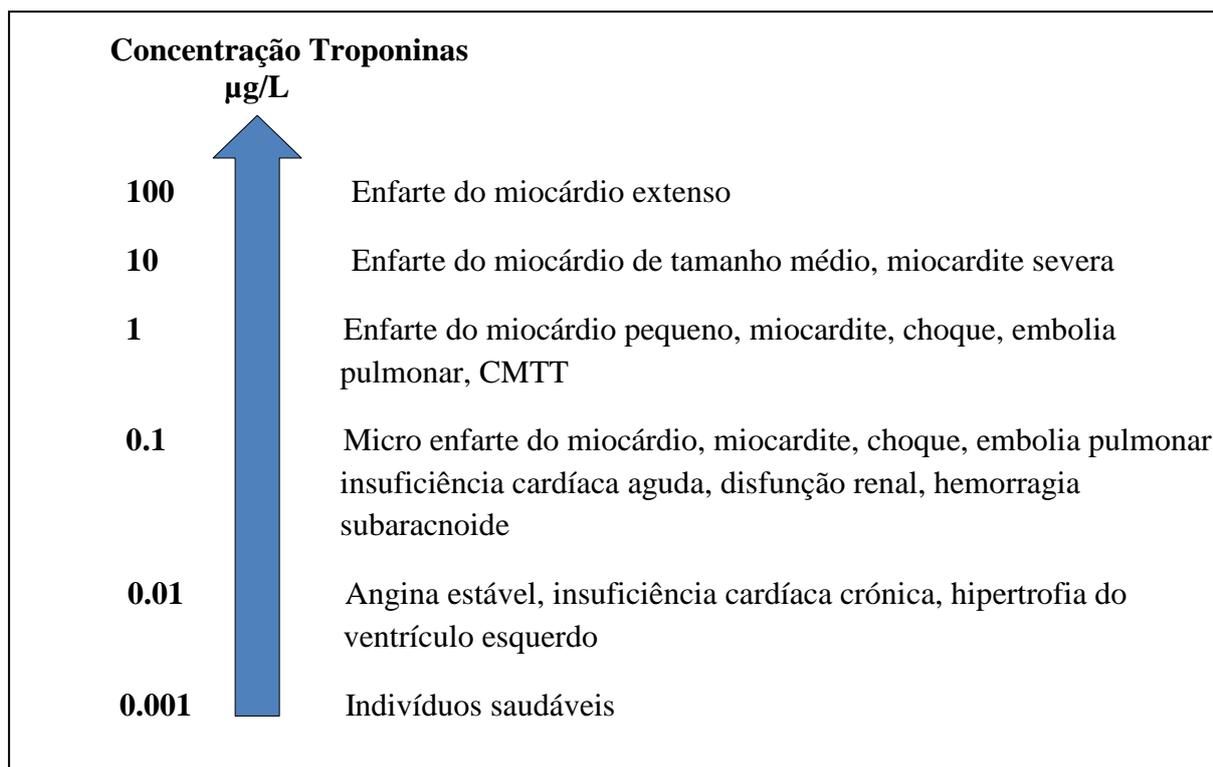
## **Biomarcadores cardíacos**



O cortisol é uma hormona envolvida nos processos de resposta ao *stress*, tendo estudos experimentais em animais demonstrado que pode contribuir para o desenvolvimento de cardiomiopatia induzida por *stress*. Este facto, levou à realização de estudos cujo objetivo se centrou no papel que os níveis desta hormona poderiam desempenhar no diagnóstico de CMTT. Na sua apresentação inicial, 53% dos doentes com CMTT apresentam valores plasmáticos de cortisol elevados. Contudo, trata-se de um valor semelhante ao encontrado nos doentes com EAM, sugerindo que esta elevação é uma resposta não específica ao compromisso hemodinâmico. O registo contínuo sugere que se trata de uma alteração apenas registada no período agudo, não se mantendo para além deste. Desta forma, os resultados não sustentam o envolvimento do cortisol na fisiopatologia da CMTT [28].

A lesão do miocárdio é definida como a rutura da integridade membranar dos miócitos, resultando na perda para o espaço extracelular de uma variedade de compostos biológicos e estruturais como troponinas, creatina quinase (CK), mioglobina ou lactato desidrogenase. No doseamento serológico, a elevação destes compostos sugere fortemente uma lesão do miocárdio. Contudo, a sua interpretação deve ser cuidadosa, integrada com a clínica e demais exames (ECG por exemplo), pois um vasto conjunto de patologias pode ser responsável pelo aumento da enzimologia cardíaca, como exemplifica na figura 2, baseada no trabalho de Agewall *et al.*

As troponinas cardíacas são constituídas por três subunidades (T, I e C) que resultam da transcrição de diferentes genes. Apesar de apresentarem uma massa total ínfima quando comparadas com outras proteínas cardíacas como a actina e a miosina, são marcadores amplamente usados na clínica para deteção de lesão do miocárdio, principalmente as troponinas T e I, pois são isoformas específicas da musculatura cardíaca [31].



**Figura 2 - Causas de elevação das troponinas.** Este esquema relaciona as concentrações plasmáticas de troponinas com possíveis hipóteses de diagnóstico, que poderão estar na base dessa mesma elevação. Esquema adaptado de Agewall, S., et al., *Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease*. Eur Heart J, 2011. 32(4): p. 404

A elevação plasmática das troponinas no EAM tem uma cinética própria, com um primeiro pico resultante dos níveis livres no citoplasma e um segundo pico, mais prolongado, devido à degradação do aparelho contrátil. Estudos experimentais sugerem que o aumento das troponinas ocorre apenas após ruptura da membrana celular e morte celular. A detecção de níveis acima do limiar da normalidade, após esforços intensos, põe em causa a hipótese de que, apenas, lesões irreversíveis do miocárdio são compatíveis com a elevação das troponinas [31].

Os níveis de troponina encontram-se ligeiramente elevadas em cerca de 90% dos doentes com CMTT. A magnitude da elevação é inferior à encontrada nos doentes com EAM com supradesnivelamento do segmento ST e desproporcional com o que seria de esperar, quer pela sintomatologia, quer pelo extenso envolvimento da contractilidade do ventrículo

esquerdo. Radhakrishnan *et al.* apresentou um estudo com 114 doentes com CMTT, onde analisou a evolução dos biomarcadores cardíacos ao longo do internamento [32]. Os resultados encontram-se no quadro seguinte:

<b>Biomarcador</b>	<b>Valor mínimo</b>	<b>Valor máximo</b>	<b>Média</b>
Troponina I	3 ng/ml	13 ng/ml	6.5 ng/ml
Troponina T	3 ng/ml	7 ng/ml	3.6 ng/ml
CK	20 U/l	3395 U/l	556.1 U/l
CK-MB	2 U/l	111 U/l	32.9 U/l

**Tabela V- Evolução de biomarcadores cardíacos em doentes com CMTT.** Nesta tabela estão representadas as variações plasmáticas de vários biomarcadores cardíacos em doentes diagnosticados com CMTT. A tabela foi retirada do trabalho de Ramaraj, R., V.L. Sorrell, and M.R. Movahed, *Levels of troponin release can aid in the early exclusion of stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy.* Exp Clin Cardiol, 2009. 14(1): p. 6-8

No mesmo estudo, a troponina T mostrou uma relação inversa significativa com a fração de ejeção. Vários autores consideram pouco provável o diagnóstico de CMTT perante concentrações plasmáticas de troponina T superiores a 6ng/ml e troponina I superiores a 15 ng/ml [31, 32].

Inúmeros estudos têm documentado o aumento dos níveis plasmáticos do peptídeo natriurético cerebral tipo-B (BNP) e do seu precursor o fragmento N-terminal do proBNP (NT-proBNP) em doentes com CMTT [33]. A hipótese desta elevação ser consequência da hipercontratilidade encontrada na região basal do VE, uma anomalia característica na CMTT que pode levar a uma sobrecarga na pressão do VE, similar à observada em doentes com estenose aórtica e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, poderia explicar esta alteração. A pressão telediastólica do VE correlaciona-se com os níveis séricos do BNP durante a fase inicial da CMTT e a normalização da mobilidade na parede ventricular esquerda associa-se a

regularização dos valores de BNP, fortalecendo a relação entre dismotilidade ventricular e os níveis de BNP [34].

O BNP é uma hormona natriurética, inicialmente detetada no cérebro mas libertada principalmente pelo coração, especialmente pelos ventrículos. Apresenta funções diuréticas e efeito hipotensivo, inibe o sistema renina angiotensina, a secreção de endotelina e também a função simpática renal [35]. A sua libertação encontra-se, classicamente, aumentada na insuficiência cardíaca, em virtude das pressões de enchimento elevadas, mas a doença valvular cardíaca, a pericardite constrictiva, a hipertensão pulmonar e a sépsis podem levar a alterações de igual ordem.

Na CMTT os seus valores apresentam-se elevados nas primeiras 12 horas e continuam a aumentar, atingindo um máximo 24 horas após o início da sintomatologia (valores médios: BNP 617 pg/ml e NT-proBNP 4382 pg/ml), sugerindo que tal se deve a um incremento na sua expressão/síntese do que à libertação de peptídeo pré-formado [33]. Também tem sido reportado que a inflamação do miocárdio pode funcionar como “gatilho” na libertação de BNP, ocorrendo, por exemplo, no âmbito da transplantação cardíaca onde não há distúrbios hemodinâmicos. Como a presença de inflamação na CMTT tem sido demonstrada, quer por biopsia, quer por estudos de RMC com imagens ponderadas em T2, o incremento dos peptídeos pode dever-se a este achado. A correlação entre NT-proBNP e proteína C reativa de alta sensibilidade é consistente com esta teoria.

De uma forma geral, as troponinas, a CK-MB e a mioglobina estão ligeiramente elevadas na CMTT em comparação com a ordem de valores encontrados no EAM. Relação inversa se passa com o BNP e NT-proBNP [34]. Esta constatação tem despertado interesse da comunidade científica dada o aparente poder discriminativo. Assim, na admissão hospitalar, a utilização da relação NT-proBNP (ng/l) / mioglobina (µg/l) com um valor *cut-off* a partir de 3.8, apresenta sensibilidades de 89% e especificidade de 90% na distinção entre CMTT e

EAM com supradesnivelamento do segmento ST. Maior acuidade diagnóstica é conseguida com a utilização da relação pico máximo de NT-proBNP (ng/l) / pico máximo de Troponina T ( $\mu\text{g/l}$ ), utilizando como *cut-off* valores superiores a 2889. A utilização deste ratio permite uma sensibilidade de 91% e especificidade de 95%. Segundo Fröhlich *et al*, estas relações permitem informação precoce, com elevada sensibilidade e especificidade, com potencial interesse para estabelecer o diagnóstico sem recorrer a métodos invasivos [36]. A relação NT-proBNP / mioglobina pode ser utilizada no serviço de urgências, visto a elevação da mioglobina, no plasma, ser precoce, atingindo em média um pico máximo de 2 a 6 horas após o início da sintomatologia. Apesar da segunda relação descrita apresentar melhor sensibilidade e especificidade, o pico plasmático de NT-proBNP é atingido entre 22 a 26 horas após o início da sintomatologia e o pico de Troponina T é atingido entre 8 a 13 horas. Esta demora na obtenção da relação não é compatível com a gravidade do quadro clínico, em que o EAM é uma hipótese de diagnóstico [36]. O seu interesse relativo centra-se nos doentes que recorrem às urgências 24 horas após o início da sintomatologia.

## **Ecocardiograma**

Ao longo dos últimos anos o ecocardiograma tem desempenhado um papel crucial na avaliação cardíaca, tendo sido usado na síndrome de Takotsubo desde a sua descrição inicial, com o objetivo de compreender os mecanismos fisiopatológicos e auxiliar no diagnóstico[37].

Várias outras técnicas imagiológicas têm sido utilizadas na avaliação da extensão da disfunção do VE na CMTT, incluindo a ventriculografia e a Ressonância magnética.

O ecocardiograma é a técnica de imagem mais prática para avaliação de doentes com suspeita de CMTT, em virtude da possibilidade de utilização em qualquer local, podendo ser utilizado em contexto de urgência, contribuindo, assim, para o estabelecimento do diagnóstico e para a definição de estratégias de abordagem e estratificação do risco. É assim um exame de primeira linha, devido à informação que fornece e à facilidade e rapidez de utilização [29].

A síndrome de Takotsubo pode simular um enfarte agudo do miocárdio anterior, com padrão típico no ecocardiograma de envolvimento do VE, com acinesia apical e hipercinesia da região basal. No ecocardiograma convencional, nas incidências apicais em 2 e 4 câmaras cardíacas, evidencia-se o envolvimento simétrico das paredes cardíacas, com características mais difusas do que é normalmente encontrado no EAM anterior, não estando correlacionado com as áreas de irrigação da artéria descendente anterior [7]. Este padrão típico é designado na literatura como abaulamento apical agudo do VE [38]. Apesar destas características mecânicas serem altamente típicas na CMTT, elas não são patognomónicas e por isso não podem ser consideradas isoladamente, mas antes enquadradas com a clínica, antecedentes e demais exames [39]. Um outro achado no ecocardiograma que reforça o diagnóstico de CMTT é o envolvimento do ventrículo direito com um padrão apical semelhante ao encontrado no VE. Este achado pode estar presente em 25% dos doentes [39], estando associado a um pior prognóstico, com disfunção severa do miocárdio, maior associação a derrame pleural e maior duração de hospitalização, sendo assim um marcador de risco [13].

Nos casos de CMTT invertida, na ecocardiografia observa-se a acinésia basal com hipercinésia do segmento apical, com um envolvimento difuso, não estando também limitado a territórios de vascularização de uma artéria coronária [39].

A utilização do ecocardiograma permite ainda a deteção da obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo, presente em cerca de 25% dos doentes com CMTT, ocorrendo principalmente devido à hipercontratilidade excessiva do segmento basal ventricular [37].

A utilização de produtos de contraste à base de microbolhas injetadas por via endovenosa, pode contribuir, através da introdução de múltiplas interfaces gás-líquido na circulação, para a melhoria da qualidade das imagens ecocardiográficas.

Segundo o trabalho de Mansencal *et al*, através do ecocardiograma 2D convencional é possível confirmar o diagnóstico de anomalia da motilidade ventricular em 70% dos doentes com CMTT, mas com recurso a técnicas contrastadas, a capacidade de detetar essas mesmas anomalias aumenta para 91%. Desta forma, o uso de contraste melhora a capacidade da ecocardiografia em diferenciar CMTT de EAM anterior, apresentando uma sensibilidade de 88%, um valor bem superior aos 56% conseguidos com recurso ao ecocardiograma convencional. Neste mesmo trabalho foi determinada a média da fração de ejeção, dos doentes em estudo, recorrendo à ventriculografia e à ecografia convencional, obtendo como resultado  $37.7\pm 9\%$  e  $42\pm 11\%$  respetivamente. O uso de ecocardiograma contrastado, com uma correta opacificação do coração permitiu, nos mesmos doentes, obter uma fração de ejeção de  $38.2\pm 8.5\%$ , um valor muito próximo do obtido pelos métodos invasivos [40].

O recente desenvolvimento de microbolhas com maior persistência na circulação sanguínea, associado ao avanço das técnicas ecográficas, permitiu o estudo da perfusão miocárdica, ampliando o papel da ecocardiografia contrastada na avaliação não-invasiva da doença arterial coronária [41]. Mansencal *et al*, também avaliaram o interesse desta técnica na CMTT. Nos segmentos do miocárdio com anomalia da motilidade, na CMTT, o valor de

intensidade do sinal obtido com ecocardiografia contrastada foi  $13.3\pm 3.3$  dB, significativamente maior do que os  $7.9\pm 2.9$  dB observados em doentes com EAM. A intensidade registada nos mesmos segmentos ventriculares em doentes saudáveis foi  $19.3\pm 2.2$  dB, sugerindo ausência de patologia coronária significativa nos doentes com CMTT, apesar de apresentarem valores inferiores aos encontrados nos indivíduos saudáveis [40].

A ecocardiografia convencional apresenta a limitação de avaliar apenas a contratilidade no seu sentido radial. É de amplo conhecimento a complexa disposição geométrica das fibras miocárdicas que determina mecanismos sistólicos em várias direções: radial (espessamento), longitudinal (encurtamento) e circunferencial (torsão) [42].

Novas técnicas ecocardiográficas têm possibilitado a avaliação da contratilidade regional e global através de métodos quantitativos. Entre elas, destaca-se o *strain* bidimensional usando a metodologia do “speckle tracking” ou rastreamento de marcas acústicas. Este procedimento permite aferir as diferentes direções da deformação do miocárdio sem depender do ângulo de incidência dos ultrassons. Avalia a motilidade através do deslocamento de vários pontos acústicos (speckles) presentes nas diversas interfaces do miocárdio, numa imagem bidimensional convencional. Cada ponto identificado de uma determinada região é seguido ao longo de todo o ciclo cardíaco, descrevendo um “loop” que começa e termina no mesmo lugar. Esses pontos são então rastreados (tracking), e, por meio de cálculos realizados por software específico, realiza-se o processamento espacial e temporal da imagem, obtendo-se como resultado final curvas de deformação, que nos indicam qual a percentagem que determinada região alongou ou encurtou em relação ao estado inicial. A análise destes valores permite uma visão global da contratilidade. Trata-se de uma “sintonia fina” dos eventos ocorridos durante a sístole e durante a diástole, permitindo determinar com bastante precisão a presença de alterações da contratilidade ou do relaxamento, antes consideradas subliminares ou inexistentes [42].

Na literatura disponível, poucos são os relatos da aplicação deste método na CMTT. Como já foi referido, esta patologia caracteriza-se por uma completa resolução da disfunção ventricular com melhoria da fração de ejeção, num curto período de tempo, após o evento inicial. A utilização desta técnica terá como principal interesse o follow-up dos doentes, pois é capaz de identificar os casos que evoluem com persistência das alterações de contratilidade, mesmo que mínimas, e que possivelmente necessitarão dum tratamento mais específico e um seguimento diferenciado [43].

Tanto no EAM como na CMTT as alterações no padrão de contratilidade são um achado precoce e em muitos casos ocorrem mesmo antes das alterações eletrocardiográficas e do aparecimento de sintomatologia. A obtenção de múltiplos planos tomográficos com o ecocardiograma 2D permite a análise da motilidade das paredes do VE, sendo necessário para tornar este método menos subjetivo, o cálculo do *wallmotion score index (WMSI)*. A Associação Americana de Ecocardiografia recomenda para o seu cálculo o modelo com 16 segmentos, com a opção de se adicionar um 17º plano, o apical. Cada segmento é avaliado separadamente e classificado de acordo com as suas características contráteis, da seguinte forma: normal = 1, hipocinésia = 2, acinésia = 3, discinésia = 4 e aneurisma = 5. A hipocinésia e acinésia são definidas como o espessamento da parede durante a sístole inferior a 30% e a 10 % respetivamente. A discinésia é definida como a presença de segmentos do miocárdio que se movem paradoxalmente durante a sístole [44].

O cálculo do WMSI é realizado através da razão entre a soma dos scores da motilidade da parede ventricular e o número de segmentos avaliados. O valor normal para o WMSI é 1, o que indica que em nenhum dos segmentos avaliados se encontrou alterações. Do reduzido número de estudos presentes na literatura em que foi utilizado o WMSI para o diagnóstico de CMTT, destaca-se o trabalho de Citro, *et al*, em que se avaliaram 37 doentes, concluindo que a utilização de um *cut-off* de  $WMSI \geq 1.75$  seria útil no diagnóstico de CMTT, apresentando

uma sensibilidade de 83%, especificidade de 100% e um valor preditivo positivo e negativo de 100 e 86%, respetivamente. Este resultado demonstra o envolvimento difuso que a CMTT tem sobre a contratilidade. Adicionalmente, nos doentes com CMTT com valores mais elevados de WMSI, constatou-se maior amplitude da elevação do segmento ST, sugerindo uma relação entre estes dois parâmetros [7].

## **Ressonância magnética cardíaca**

A CMTT apresenta-se como uma forma aguda e transitória de insuficiência cardíaca, com marcada diminuição da fração de ejeção, um padrão de contração ventricular anômalo, na ausência de doença coronária obstrutiva significativa. Os estudos realizados nesta área recorrendo à ressonância magnética cardiovascular (RMC) pretendem definir e caracterizar o espectro clínico e a sua evolução [6, 45].

O papel clínico da RMC continua em expansão, em virtude dos avanços tecnológicos que têm permitido diminuir o tempo de aquisição das imagens e melhorar a qualidade destas, possibilitando o estudo cardíaco em situações agudas e fornecendo informação única acerca da doença e do seu risco [46].

A RMC tem indicação na avaliação de doentes com CMTT, pois permite a visualização das anomalias na motilidade ventricular e a quantificação da função ventricular [47]. Apresenta também a capacidade de informar sobre alterações adicionais como a presença de derrame pericárdico e/ou pleural, assim como a presença de trombos nas cavidades cardíacas. A RMC é um método de imagem não invasivo que não expõe o doente a radiação ionizante. Ao facultar a distinção entre lesão miocárdica reversível (inflamação/edema) e irreversível (necrose/fibrose), a RMC permite o diagnóstico diferencial entre CMTT e outras patologias com quadros clínicos semelhantes, entre as quais, o enfarte com supradesnivelamento do segmento ST e a miocardite [48].

Com as sequências obtidas em cine adquirem-se imagens dinâmicas que proporcionam a avaliação da função biventricular, o cálculo de volumes e a massa ventricular [49].

Assim avaliam-se os diversos padrões anómalos de contração ventricular durante a fase aguda da CMTT, incluindo o abaulamento apical, medioventricular, basal e biventricular. O padrão mais frequentemente identificado é o abaulamento apical, com acinésia dessa região e hipercinésia da região basal, estando presente em mais de 80% dos casos. Esta anomalia pode estar associada a obstrução dinâmica no fluxo de saída do VE, a diminuição da fração de

ejeção, produzindo sintomatologia clínica de insuficiência cardíaca e numa minoria de doentes instabilidade hemodinâmica [6]. Continua por elucidar o mecanismo que leva a ocorrência destes diferentes padrões, mas vários estudos são sobreponíveis ao demonstrar que as manifestações clínicas são semelhantes independentemente do padrão. A presença de diferenças anatómicas na localização dos recetores adrenérgicos, existência de polimorfismos ou susceptibilidades diferentes à estimulação adrenérgica pode ser a causa subjacente.

A deteção de edema do miocárdio relaciona-se com a reversibilidade da lesão e pensa-se que surge secundariamente à inflamação, ao aumento do *stress* sobre as paredes cardíacas e/ou a isquemia transitória. Esta última pode ocorrer por aumento da pressão ventricular com a consequente má irrigação do miocárdio, mesmo na ausência de patologia coronária.

Com recurso à análise de imagens ponderadas em T2-*STIR* (Short Tau Inversion Recovery), é possível o cálculo da razão entre a média da intensidade de sinal no miocárdio com a média da intensidade de sinal do músculo esquelético, e quando esta é superior a 1.9 é razoável inferir-se a existência de edema.

O edema do miocárdio pode ser reconhecido em 81 % dos doentes com CMTT [6] apresentando distribuição uniforme em todas as camadas musculares, com localização anatómica sobreponível nas zonas de discinesia ventriculares, sem relação com nenhum território vascular específico das artérias coronárias. A miocardite aguda pode apresentar-se com dor torácica, aumento dos marcadores cardíacos e alterações no ECG, contudo a RMC com imagem ponderada em T2 -*STIR* apresenta uma intensidade de sinal elevada nas paredes ventriculares, atingindo principalmente as camadas subepicárdicas, mas com uma distribuição heterogénea e difusa distinguindo-se do padrão típico observado na CMTT. No EAM, o edema é transmural mas apresenta uma distribuição vascular, ou seja, de acordo com o território irrigado por um vaso coronário [50]. Quando a RMC é realizada poucas horas após o início do quadro sintomatológico, em doentes com CMTT, são evidentes as áreas de elevada

intensidade de sinal. Contudo, duas semanas após o início da sintomatologia é difícil distinguir as áreas afetadas das áreas normais, através da RMC, demonstrando o carácter rapidamente reversível desta patologia. Por outro lado, em doentes com EAM ou com miocardite a alteração da intensidade de sinal é mantida por períodos mais longos, podendo ser visível 2 a 3 meses após o início dos sintomas [4, 50].

Após uma lesão isquémica aguda, a retenção dos agentes de contraste à base de gadolínio no miocárdio está aumentada. Em geral, a distribuição do gadolínio está confinada ao espaço extracelular e intersticial, sendo que este último corresponde a 15% de todo o miocárdio; conseqüentemente qualquer alteração no interstício, como edema ou fibrose aumenta o volume de distribuição, causando aumento do realce tardio ao gadolínio [51]. A diferença no padrão de distribuição entre o miocárdio normal e lesado pode ser realizado com RMC com ponderação em T1-Sensitive Inversion-Recovery.

A obtenção de imagens nos primeiros minutos após a administração do produto de contraste é o método de escolha para delinear a presença de obstrução microvascular que impede a libertação de contraste na área de enfarte e, portanto, resulta num sinal de baixa intensidade em imagens ponderadas em T1. De acordo com alguns estudos, um valor de captação do realce precoce de gadolínio superior ou igual a 4 (valor de *cut-off*) é sugestivo de CMTT, uma vez que indica ausência de lesão vascular coronária [6].

O tempo adequado para avaliar a presença de áreas de cicatriz é entre 10 a 20 minutos após administração do contraste, quando a diferença entre o sinal do miocárdio normal, do sangue e da cicatriz é máxima. Este método é denominado como realce tardio de gadolínio (RTG). Esta técnica tornou-se a referência na avaliação “in vivo” da viabilidade do miocárdio [47]. Os achados desta técnica apresentam uma elevada correspondência com a histologia [5].

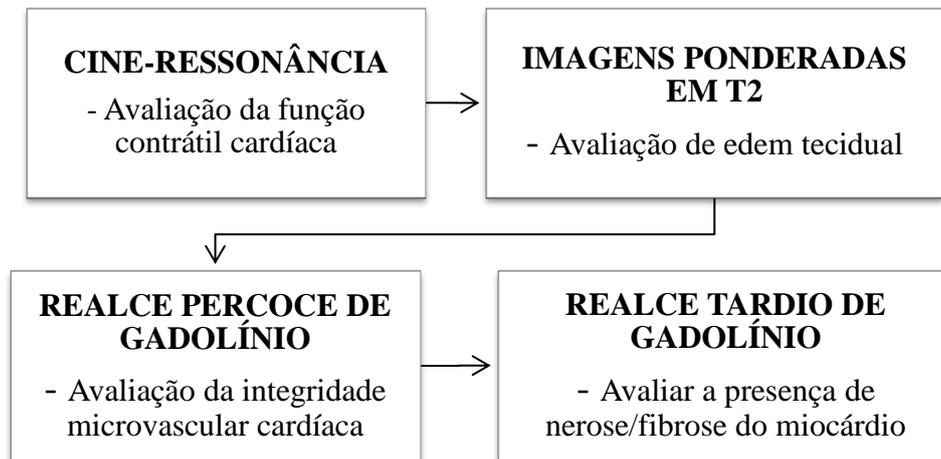
A ausência de realce tardio de gadolínio nos doentes com CMTT é um achado descrito em várias séries e considerado um critério de diagnóstico diferencial entre CMTT e EAM

[52]. Contudo, estudos recentes demonstram que é possível identificar a presença de pequenas e difusas áreas com realce tardio de gadolínio (áreas de fibrose) [53]. Este facto é demonstrado no estudo de Eitel *et al.*, no qual, 9% dos doentes apresentaram áreas mínimas de fibrose quando usado como *cut-off* um valor de intensidade de sinal superior à média+3 desvios-padrão (dp). Este mesmo estudo, revela que quando usado um *cut-off* de média+ 5dp, nenhum doente apresentou áreas com RTG [6]. No estudo de Nakamori *et al.* o valor da média das intensidades do realce tardio de gadolínio encontrado nos doentes com CMTT foi significativamente inferior ao encontrado nos doentes com enfarte agudo do miocárdio ( $3.1 \pm 0.3$  vs.  $6.1 \pm 1.2$ ,  $P < 0.01$ ) e usando média+4 dp como *cut-off* de realce tardio de gadolínio, registou uma prevalência de 22%, um parâmetro com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 94% na distinção de CMTT de EAM [53].

A ausência de RTG em doentes que apresentam marcadores de lesão cardíaca (troponinas por exemplo) moderadamente elevados, como ocorre na CMTT é um aparente paradoxo. Esta contradição de resultados pode dever-se à realização tardia da RMC, que impede que se detetem pequenas lesões no miocárdio que, contudo, são responsáveis pela elevação dos marcadores de necrose. Muitos estudos nesta área não especificam com clareza quando foi realizada a RMC. Contudo Bruder *et al.*, descreveram um caso de Takotsubo que ocorreu durante a realização de uma RMC com *stress* induzido por dobutamina, sendo que neste caso o RTG foi realizado precocemente, obtendo-se como resultado um ligeiro contraste nas zonas de acinésia. Este resultado é sobreponível aos estudos que realizam RMC nas primeiras 72 horas do desenvolvimento de sintomatologia [54].

Mesmo com a utilização de um valor de *cut-off* de média+ 3 dp houve no *follow-up* dos doentes com CMTT, reversibilidade dos achados, consistente com um prognóstico benigno, questionando o achado inicial compatível com fibrose.

Em conclusão, a presença de disfunção ventricular, com alterações da motilidade segmentar não compatível com a anatomia vascular, a presença de edema e a ausência de realce tardio, são alterações consistentes com diagnóstico de CMTT



**Figura 3- Sequência recomendada na RMC na CMTT.** Representação da sequência indicada na RMC , assim como os objetivos de cada teste , perante um doente com suspeita de CMTT

Apesar da informação facultada pela RMC, este exame imagiológico é remetido para segunda linha na avaliação de um doente com suspeita de CMTT aguda. Tal é justificado pela necessidade de, em agudo, se excluir enfarte do miocárdio.

## **IV – Conclusões**

A CMTT é uma patologia heterogênea, cujo mecanismo fisiopatológico continua por desvendar, dificultando assim, a orientação diagnóstica, terapêutica e preventiva. Pelas suas características clínicas, analíticas e imagiológicas, confunde-se frequentemente com EAM.

O uso de exames complementares não invasivos pode, futuramente ser a chave para o diagnóstico precoce e correto. Contudo, atualmente, nenhum parâmetro apresenta valor preditivo suficiente, que permita realizar um diagnóstico seguro. Assim, perante a suspeita de CMTT, a avaliação inicial tem como objetivo principal excluir coronariopatia obstrutiva, estando indicado a realização urgente do cateterismo cardíaco, pois não pode ser menosprezado o risco do doente apresentar EAM.

Após comprovada a normalidade dos vasos coronários, deve-se proceder ao estudo complementar, no qual, os meios de diagnósticos não invasivos desempenham um papel decisivo.

Apesar da baixa incidência da CMTT, a sua importância não pode ser descurada. Denota-se a necessidade de estudos nesta área, quer pelo facto de não haver um conhecimento claro do seu mecanismo fisiopatológico, quer pela necessidade de identificar parâmetros patognomónicos, que permitam um diagnóstico atempado, recorrendo a meios não invasivos. Esta abordagem poderá inverter o panorama atual, no qual, a maioria dos diagnósticos é realizado de forma retrospectiva, após a evidência de uma rápida reversibilidade do quadro clínico, não compatível com outras patologias, tal como, EAM.

## **Agradecimentos**

A Professora Doutora Maria João pela forma como sugeriu o tema e orientou o meu trabalho, sempre com cordialidade e simpatia.

A Dra. Nádía Moreira, coorientador desta tese, por todo o apoio e disponibilidade na elaboração deste trabalho, por todos os conselhos úteis que me deu e por toda a simpatia.

A Dra. Beatriz Figueiredo, porque o seu sorriso serviu de fonte inspiradora e motivadora, quando as palavras teimavam em não querer ser escritas.

Ao Professor Alberto Figueiredo, pela dedicação e por todos os conselhos dados.

Aos meus Pais, Irmãos e Amigos por toda a paciência e apoio incondicional.

## Referências Bibliográficas

1. Villarroel, A.H., et al., *Takotsubo or stress cardiomyopathy: role of nuclear cardiology using (123)I-MIBG*. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2009. **7**(7): p. 847-52.
2. Koulouris, S., et al., *Takotsubo cardiomyopathy: the "broken heart" syndrome*. *Hellenic J Cardiol*, 2010. **51**(5): p. 451-7.
3. Meyer Neto, J.G., et al., *A rare association of systemic lupus erythematosus, morbid obesity and Takotsubo Syndrome*. *Arq Bras Cardiol*, 2006. **87**(4): p. e116-21.
4. Fernandez-Perez, G.C., et al., *Takotsubo cardiomyopathy: assessment with cardiac MRI*. *AJR Am J Roentgenol*, 2010. **195**(2): p. W139-45.
5. Pernicova, I., et al., *Takotsubo cardiomyopathy: a review of the literature*. *Angiology*, 2010. **61**(2): p. 166-73.
6. Eitel, I., et al., *Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy*. *JAMA*, 2011. **306**(3): p. 277-86.
7. Citro, R., et al., *Echocardiographic assessment of regional left ventricular wall motion abnormalities in patients with tako-tsubo cardiomyopathy: comparison with anterior myocardial infarction*. *Eur J Echocardiogr*, 2011. **12**(7): p. 542-9.
8. Derrick, D., *The "broken heart syndrome": understanding Takotsubo cardiomyopathy*. *Crit Care Nurse*, 2009. **29**(1): p. 49-57; quiz 58.
9. Parodi, G., et al., *Natural history of tako-tsubo cardiomyopathy*. *Chest*, 2011. **139**(4): p. 887-92.
10. Reis, J.G.V. and G. Rosas, *Cardiomiopatia de Takotsubo: um diagnóstico diferencial da síndrome coronariana aguda: revisão da literatura*. 2011. 2011.
11. Tamura, A., et al., *A new electrocardiographic criterion to differentiate between Takotsubo cardiomyopathy and anterior wall ST-segment elevation acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol*, 2011. **108**(5): p. 630-3.
12. Nielsen, L.H., et al., *Takotsubo cardiomyopathy. An important differential diagnosis to acute myocardial infarction*. *Dan Med Bull*, 2009. **56**(3): p. 165-8.
13. Coons, J.C., M. Barnes, and K. Kusick, *Takotsubo cardiomyopathy*. *Am J Health Syst Pharm*, 2009. **66**(6): p. 562-6.
14. Dan Longo, A.F., Dennis Kasper, Stephen Hauser, J. Jameson, Joseph Loscalzo *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, Editor. 2011, McGraw-Hill. p. 1964.
15. Sharkey, S.W., et al., *Natural history and expansive clinical profile of stress (takotsubo) cardiomyopathy*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(4): p. 333-41.
16. Haggi, D., et al., *Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy*. *Eur Heart J*, 2006. **27**(20): p. 2433-9.
17. Hara, T., et al., *Noninvasive detection of Takotsubo [corrected] cardiomyopathy using multi-detector row computed tomography*. *Int Heart J*, 2007. **48**(6): p. 773-8.
18. Kosuge, M., et al., *Simple and accurate electrocardiographic criteria to differentiate takotsubo cardiomyopathy from anterior acute myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(22): p. 2514-6.
19. Sharkey, S.W., et al., *Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction*. *Am J Cardiol*, 2008. **101**(12): p. 1723-8.
20. Sclarovsky, S. and K. Nikus, *The electrocardiographic paradox of tako-tsubo cardiomyopathy-comparison with acute ischemic syndromes and consideration of*

- molecular biology and electrophysiology to understand the electrical-mechanical mismatching.* J Electrocardiol, 2010. **43**(2): p. 173-6.
21. Inoue, M., et al., *Differentiation between patients with takotsubo cardiomyopathy and those with anterior acute myocardial infarction.* Circ J, 2005. **69**(1): p. 89-94.
  22. Ogura, R., 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): p. 687-90.
  23. von Korn, H., et al., *Tako-Tsubo-like cardiomyopathy: specific ECG findings, characterization and clinical findings in a European single center.* Cardiology, 2009. **112**(1): p. 42-8.
  24. Primetshofer, D., et al., *Tako-Tsubo syndrome: an important differential diagnosis in patients with acute chest pain.* Wien Klin Wochenschr, 2010. **122**(1-2): p. 37-44.
  25. Jim, M.H., et al., *A new ECG criterion to identify takotsubo cardiomyopathy from anterior myocardial infarction: role of inferior leads.* Heart Vessels, 2009. **24**(2): p. 124-30.
  26. Lemos, A.E., et al., *Broken-heart syndrome (Takotsubo syndrome).* Arq Bras Cardiol, 2008. **90**(1): p. e1-3.
  27. Braunwald, E. and R.O. Bonow, *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine.* 9 edition ed. 2012, Philadelphia: Elsevier Saunders. 2136.
  28. Madhavan, M., et al., *Stress hormone and circulating biomarker profile of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy): insights into the clinical significance of B-type natriuretic peptide and troponin levels.* Heart, 2009. **95**(17): p. 1436-41.
  29. Gianni, M., et al., *Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review.* Eur Heart J, 2006. **27**(13): p. 1523-9.
  30. Lyon, A.R., et al., *Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning.* Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008. **5**(1): p. 22-9.
  31. Agewall, S., et al., *Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease.* Eur Heart J, 2011. **32**(4): p. 404-11.
  32. Ramaraj, R., V.L. Sorrell, and M.R. Movahed, *Levels of troponin release can aid in the early exclusion of stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy.* Exp Clin Cardiol, 2009. **14**(1): p. 6-8.
  33. Nguyen, T.H., et al., *N-terminal pro-brain natriuretic protein levels in takotsubo cardiomyopathy.* Am J Cardiol, 2011. **108**(9): p. 1316-21.
  34. Akashi, Y.J., et al., *Plasma brain natriuretic peptide in takotsubo cardiomyopathy.* QJM, 2004. **97**(9): p. 599-607.
  35. Brunner-La Rocca, H.P., et al., *Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects.* J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(5): p. 1221-7.
  36. Frohlich, G.M., et al., *Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy.* Int J Cardiol, 2012. **154**(3): p. 328-32.
  37. van der Wall, E.E., et al., *Echocardiography in Takotsubo cardiomyopathy; a useful approach?* Int J Cardiovasc Imaging, 2010. **26**(5): p. 537-40.
  38. Naser, N., et al., *The role of echocardiography in diagnosis and follow up of patients with takotsubo cardiomyopathy or acute ballooning syndrome.* Med Arh, 2011. **65**(5): p. 287-90.

39. Movahed, M.R., *Important echocardiographic features of takotsubo or stress-induced cardiomyopathy that can aid early diagnosis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2010. **3**(11): p. 1200-1; author reply 1201.
40. Mansencal, N., et al., *Diagnostic value of contrast echocardiography in Tako-Tsubo cardiomyopathy*. Arch Cardiovasc Dis, 2010. **103**(8-9): p. 447-53.
41. Tsutsui, J.M. and W. Mathias, Jr., *Clinical use of contrast echocardiography with microbubble-based*. Arq Bras Cardiol, 2007. **88**(5): p. e132-8.
42. Gomes, C.B. and G.J. Veras, *Two-dimensional strain in Takotsubo cardiomyopathy*. Arq Bras Cardiol, 2010. **95**(2): p. e35-7.
43. Heggemann, F., et al., *Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain in Takotsubo cardiomyopathy*. Eur J Echocardiogr, 2009. **10**(6): p. 760-4.
44. *Stress and cardiovascular disease*, ed. P. Hjerdahl, A. Rosengren, and A. Steptoe. 2012, London ;: Springer-Verlag London Ltd.
45. Lockie, T., et al., *Use of cardiovascular magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes*. Circulation, 2009. **119**(12): p. 1671-81.
46. Leurent, G., et al., *Cardiac MRI studies of transient left ventricular apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy): a systematic review*. Int J Cardiol, 2009. **135**(2): p. 146-9.
47. Laraudogoitia Zaldumbide, E., et al., *The value of cardiac magnetic resonance in patients with acute coronary syndrome and normal coronary arteries*. Rev Esp Cardiol, 2009. **62**(9): p. 976-83.
48. Stensaeth, K.H., et al., *Clinical characteristics and role of early cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected ST-elevation myocardial infarction and normal coronary arteries*. Int J Cardiovasc Imaging, 2011. **27**(3): p. 355-65.
49. Teraoka, K., *Clinical usefulness of cardiovascular magnetic resonance imaging in the diagnosis of takotsubo cardiomyopathy*. Circ J, 2012. **76**(4): p. 814-5.
50. Avegliano, G., et al., *Morphologic pattern of late gadolinium enhancement in Takotsubo cardiomyopathy detected by early cardiovascular magnetic resonance*. Clin Cardiol, 2011. **34**(3): p. 178-82.
51. Rolf, A., et al., *Immunohistological basis of the late gadolinium enhancement phenomenon in tako-tsubo cardiomyopathy*. Eur Heart J, 2009. **30**(13): p. 1635-42.
52. Koeth, O., et al., *Clinical, angiographic and cardiovascular magnetic resonance findings in consecutive patients with Takotsubo cardiomyopathy*. Clin Res Cardiol, 2008. **97**(9): p. 623-7.
53. Nakamori, S., 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): p. 914-21.
54. Bruder, O., et al., *Reversible late gadolinium enhancement in a case of Takotsubo cardiomyopathy following high-dose dobutamine stress MRI*. Int J Cardiol, 2008. **127**(1): p. e22-4.