

Artigo de Revisão de Literatura

O papel do eletrocardiograma no diagnóstico da Miocardiopatia Takotsubo

The role of the electrocardiogram in the diagnosis of Takotsubo Cardiomyopathy

Ricardo Crespo¹, Rui Paulino^{1*}, Rafael Bernardo^{1,2}, Nuno Raposo^{1,3}

¹ Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa;

² Hospital Fernando Fonseca;

³ Centro Hospitalar Lisboa Ocidental - Hospital de Santa Cruz.

Submetido em 10 agosto 2011; Aceite em 31 janeiro 2011; Publicado em 31 março 2012.

A Miocardiopatia *Takotsubo* (MT) ocorre maioritariamente em doentes idosos do género feminino, com associação causal a fatores de *stress* emocional ou físico. O *stress* poderá provocar elevações nos níveis de catecolaminas e hiperexpressividade do sistema nervoso simpático, resultando num quadro semelhante a *stunning* miocárdico neurogénico, onde ocorre “balonamento” dos segmentos meso-apicais do ventrículo esquerdo (VE). Este traduz-se em alterações da cinética das paredes do VE e é identificado por ecocardiografia ou ventriculografia. A coronariografia, tipicamente, revela ausência de estenose superior a 50%, oclusões do lúmen ou rutura de placa, mas a apresentação clínica na fase aguda é sugestiva de Síndrome Coronário Agudo (SCA) e o eletrocardiograma (ECG) apresenta alterações sugestivas de Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) anterior. Os achados mais comuns são o supradesnivelamento do segmento ST e inversão da onda T nas derivações pré-cordiais. Alterações de repolarização nas derivações inferiores ou laterais, ausência de alterações eletrocardiográficas, bloqueio de ramo *de novo*, taquicardia ventricular (TV) ou fibrilhação ventricular (FV) podem ocorrer, ainda que com menor frequência. O supradesnivelamento do segmento ST reverte ao fim de poucos dias, mas persistem ondas T negativas e um prolongamento do intervalo QT com duração que pode ir até quatro meses. Este prolongamento do intervalo QT indicia um maior risco de disritmias ventriculares malignas em doentes com vulnerabilidade por QT longo prévio. Assim, o ECG tem utilidade limitada no diagnóstico da MT, mas permite avaliar a sua evolução e identificar os doentes em risco de desenvolver arritmias malignas.

Takotsubo Cardiomyopathy (TC) occurs mostly in older and female patients, and is associated with emotional or physical stress triggers. Stress might induce an elevation in catecholamine levels and overexpression of the sympathetic nervous system, resulting in a process similar to neurogenic myocardial stunning, where there is a ballooning of the left ventricle's (LV) mid and apical segments. These wall motion abnormalities in the LV can be detected by echocardiography or ventriculography. Coronary angiography typically displays an absence of stenosis over 50%, luminal occlusions or plaque rupture, but the clinical presentation on acute stages is suggestive of Acute Coronary Syndrome (ACS) and the electrocardiogram (ECG) displays changes related to anterior Acute Myocardial Infarction (AMI). The most common findings are ST segment elevation and T wave inversion in the precordial leads. Repolarization abnormalities in inferior or lateral leads, absence of electrocardiographic abnormalities, de novo bundle branch block, ventricular tachycardia (VT) or ventricular fibrillation (VF) may occur, but are substantially less frequent. The ST segment elevation reverts in just a few days, but negative T waves and QT interval prolongation persist for up to four months. This prolongation of the QT interval carries an increased risk for the development of malignant ventricular arrhythmias in patients already vulnerable from a previous long QT interval. Therefore, the ECG has a limited utility in the diagnosis of TC, yet is able to assess its progress and identify patients at risk of developing malignant arrhythmias.

PALAVRAS-CHAVE: Miocardiopatia Takotsubo; miocardiopatia de stress; balonamento transitório do ventrículo esquerdo; eletrocardiografia.

KEY WORDS: Takotsubo Cardiomyopathy; stress cardiomyopathy; transient left ventricular ballooning; electrocardiography.

* **Correspondência:** Rui Paulino. Email: rui.paulino@cardiocvp.net

INTRODUÇÃO

A Miocardiopatia de *Takotsubo* (MT), também conhecida por Miocardiopatia de *Stress*, Miocardiopatia de *Ampulla*, ou “Balonamento” transitório do Ventrículo Esquerdo (VE), recebe o seu nome derivado da semelhança da morfologia ventricular esquerda telessistólica com a armadilha de polvo japonesa (caracterizada por um fundo redondo e um pescoço estreito), e foi originalmente descrita em 1990 (Libby, Bonow, Mann, Zipes, 2008; Prasad, Lerman, & Rihal, 2008). Esta patologia apresenta critérios de diagnóstico variáveis, mas a maioria converge para os propostos pela *Mayo Clinic*: hipocinésia, acinésia ou discinésia transitória dos segmentos médios e/ou apicais com alterações da

mobilidade da parede além da distribuição de uma única artéria coronária principal; ausência de estenose superior a 50% ou ruptura de placa, documentadas por coronariografia recente (< 24 horas); alterações eletrocardiográficas *de novo*; ausência de traumatismo craniano recente, hemorragia intracraniana, feocromocitoma, miocardite ou miocardiopatia hipertrófica (Bybee et al., 2007; Kurowski et al., 2007; Libby, et al., 2008; Prasad et al., 2008).

A MT tem uma prevalência rara, pelo que, dos doentes com apresentação clínica de Síndrome Coronária Aguda (SCA), somente 0,7% a 2,5% manifestam MT (Pilgrim & Wyss, 2008; Vidi et al., 2009). Mais de 90% da população mundial afetada

pela MT é do género feminino, e predominantemente caucasiana. As mulheres com esta síndrome encontram-se mais frequentemente na fase pós-menopausa e têm idade entre 58 e 75 anos, sendo mais velhas em comparação com mulheres com Enfarte Agudo do Miocárdio - EAM - (Inoue et al., 2005; Pilgrim & Wyss, 2008). Quanto a fatores de risco, não existe uma diferença significativa entre os doentes com MT e doentes com EAM ou doença coronária, pelo que é possível a presença de hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus e/ou hábitos tabágicos, sem que se estabeleça uma relação causal entre estes e a síndrome. Aliás, a concomitância de diabetes mellitus é menos frequente, em comparação com o observado em SCA (Kurowski et al., 2007; Regnante et al., 2009; Vidi et al., 2009).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os autores da literatura existente são perentórios ao definir os sintomas mais comuns desta doença como a dor torácica e dispneia; um quadro tipicamente confundível com o de SCA, pois é acompanhado frequentemente de alterações eletrocardiográficas e de elevação dos níveis séricos das enzimas cardíacas. Sintomas menos comuns englobam síncope, palpitações, náuseas e vômitos. Ainda que raro, poderá apresentar-se assistolia, choque cardiogénico, hipotensão e taquicardia ventricular - TV - ou fibrilhação ventricular - FV (Opolski et al., 2010; Prasad et al., 2008; Regnante et al., 2009; Sharkey et al., 2010; Vidi et al., 2009).

Muitos autores admitem que a MT é desencadeada por um fator de *stress*, seja este físico ou emocional, e as opiniões não divergem ao nível da existência de um fator de desencadeamento, mas sim pela importância destes mesmos fatores. Existe uma enorme quantidade de agentes stressores que precedem os eventos da MT, mas estão normalmente descritos como fatores emocionais (Opolski et al., 2010; Sharkey et al., 2010). No entanto, existe uma variabilidade considerável na proporção de agentes stressores emocionais e físicos, possivelmente equiparáveis entre si, relatados nos estudos. Como

fatores emocionais destacam-se crises de vida pessoais ou familiares que desencadeiem uma forte reação de *stress*. Por sua vez, fatores stressores físicos poderão comumente advir de uma doença não-cardíaca, ou por iatrogenese de terapêutica, cirúrgica ou farmacológica – a administração de catecolaminas, tais como fenilefrina, norepinefrina ou dobutamina, pareceu desencadear MT (Sharkey et al., 2010). O desencadeamento desta síndrome poderá, no entanto, não encontrar fatores de *stress* emocionais ou físicos como agentes, pelo que existirão fatores de desencadeamento desconhecidos (Akashi et al., 2005; Regnante et al., 2009).

FISIOPATOLOGIA E PATOGÉNESE

Uma vez que a MT se encontra tipicamente associada a fatores de *stress*, a suspeita incide sobre a influência de catecolaminas e estimulação simpática excessiva (Opolski et al., 2010; Sharkey et al., 2010). De facto, está provada a elevação dos níveis de catecolaminas nestes doentes, durante a fase aguda, elevação esta que se sobrepõe aos níveis exibidos por doentes com EAM (Pilgrim & Wyss, 2008). O envolvimento dos segmentos meso-apicais, com normalidade dos segmentos basais, consolida a suspeita para a reação simpática, já que os danos e as alterações de mobilidade provocados pelas catecolaminas tendencialmente nestes segmentos devem-se à sua respetiva hiperreatividade relativa à estimulação simpática. Tal explicaria a vulnerabilidade a aumentos espontâneos de estimulação adrenérgica (Akashi, Goldstein, Barbaro, & Ueyama, 2008; Sharkey et al., 2005; Vidi et al., 2009). Neste cenário, o potencial iatrogénico de fármacos beta-agonistas e catecolaminas exógenas poderá determinar falência cardíaca e até mesmo induzir MT, como previamente mencionado. Contudo, Sharkey et al. (2010) observam que a administração prévia de beta-bloqueantes não diminui o risco de falência cardíaca, pelo que 20% do surgimento de episódios acompanha esta terapia. Apesar dos doentes com MT não apresentarem alterações significativas de fluxo das artérias epicárdicas, Kurowski et al. (2007) observaram anormalidades na microcirculação da artéria descendente anterior, bem como da artéria coronária

direita e da artéria circunflexa (ainda que em menor percentagem). Mais, a gravidade dos parâmetros de microcirculação avaliados correlaciona-se com o grau de elevação de troponina, assim como com as alterações no eletrocardiograma (ECG), e a avaliação por tomografia por emissão de positrões revela o comprometimento da perfusão ao nível dos segmentos afetados (Kurowski et al., 2007; Prasad et al., 2008). Teoriza-se também sobre a perturbação do metabolismo miocárdico da glucose e ácidos gordos, considerado até mais afetado que a perfusão microcirculatória, na presença de MT (Kurowski et al., 2007; Prasad et al., 2008). Ainda assim, é desconhecido qual destas alterações é o mecanismo primário da fisiopatologia desta síndrome (Kurowski et al., 2007; Pilgrim & Wyss, 2008).

Estas teorias centralizam-se numa proposta de *stunning* miocárdico neurogénico, provocado principalmente por estimulação simpática exagerada e cardiotoxicidade por catecolaminas. Concomitantemente, Kurowski et al. (2007) demonstram um padrão semelhante ao *stunning* miocárdico pós-isquémico, através de estudos de perfusão miocárdica.

DIAGNÓSTICO

Critérios eletrocardiográficos

Para considerar o diagnóstico de MT, é, geralmente, necessária a presença de alterações eletrocardiográficas *de novo*, na apresentação aguda da doença. Estas são frequentemente o supradesnivelamento do segmento ST e ondas T negativas, contíguas em duas ou mais derivações (Athanasiadis et al., 2006; Opolski et al., 2010; Prasad et al., 2008; Sharkey et al., 2010), ainda que com considerável variabilidade de incidência (Dib et al., 2009). O supradesnivelamento do segmento ST ocorre maioritariamente nas derivações pré-cordiais (o que contribui para a suspeita errada de EAM anterior), mas também pode ser evidente nas derivações inferiores ou laterais (Opolski et al., 2010; Sharkey et al., 2010; Vidi et al., 2009). No entanto, algumas diferenças entre o EAM anterior e a MT destacam-se

no ECG: o grau de elevação do segmento ST, maior no enfarte com supradesnivelamento do segmento ST, comparativamente ao observado na MT. Esta diferença é melhor observada nas derivações pré-cordiais, e quantificada através do somatório do supradesnivelamento do segmento ST – Sigma ST (Inoue et al., 2005; Silva et al., 2009). Os mesmos autores relataram também a ausência de infradesnivelamento do segmento ST nas derivações inferiores, na MT, assim como o prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc). O prolongamento do QTc é descrito de forma consistente na maioria dos estudos publicados. É possível que as alterações na duração de repolarização ventricular se devam a mecanismos de *stress* psicológico e anormalidades relativas ao sistema nervoso autónomo (Pilgrim & Wyss, 2008). Segundo Silva et al. (2009), as características supracitadas trouxeram elevada especificidade e sensibilidade na diferenciação entre MT e EAM: a associação da ausência de alterações recíprocas nas derivações inferiores e o valor do quociente entre Sigma ST V4-6 e Sigma V1-3 superior a 1, adota uma especificidade de 100% e sensibilidade de 91% para o diagnóstico da MT. Bybee et al. (2007), por outro lado, considera estes achados com valor preditivo insuficiente para excluir o diagnóstico de EAM.

Quanto à evolução eletrocardiográfica, Mitsuma et al. (2007) sugerem quatro fases de alterações observadas na MT, que se podem verificar em outros estudos (Athanasiadis et al., 2006; Prasad et al., 2008). A primeira é caracterizada por supradesnivelamento do segmento ST imediatamente após o início desta síndrome. Subsequentemente, é observada a inversão da onda T desde o primeiro até ao terceiro dia (fase dois), pelo que posteriormente as ondas T invertidas melhoram transitoriamente entre o segundo e o sexto dia de evolução, acompanhando também a resolução do supradesnivelamento do segmento ST (fase três). Após esta fase, surgem e persistem ondas T invertidas e profundas, com prolongamento do QTc, correspondendo a um período de recuperação compreendido entre dois a quatro meses.

Achados menos comuns no ECG são perturbações de condução, nomeadamente bloqueio de ramo *de novo*

(Opolski et al., 2010; Prasad et al., 2008; Sharkey et al., 2010). Adicionalmente, poderão não existir alterações visíveis no ECG ou verificarem-se somente alterações inespecíficas e/ou isoladas da repolarização ventricular, na altura de apresentação (Dib et al., 2009; Opolski et al., 2010; Sharkey et al., 2008); ainda assim, esta ocorrência contabiliza apenas uma modesta porção dos casos identificados e dever-se-á à própria variabilidade transitória da síndrome e à sua propensão para a resolução (Prasad et al., 2008; Sharkey et al., 2010; Vidi et al., 2009).

Complicações major são raras, pois as alterações fisiopatológicas são caracteristicamente reversíveis. Porém os indivíduos com MT poderão desenvolver disritmias ventriculares fulminantes, como TV e FV, ou ainda bloqueio aurículo-ventricular completo (Pilgrim & Wyss, 2008). Existe ainda um fenómeno particular que potencia a ocorrência de arritmias ventriculares malignas, que se encontra na génese de *Torsades de Pointes* (TdP): o prolongamento do QTc característico da síndrome. A redução da reserva de repolarização, representada pelo prolongamento do QTc encontra-se associada à incidência de TdP, e esta última revela-se concordante com valores de QTc iniciais e máximos, relativamente mais elevados em doentes com MT. Estes achados permitem inferir que a MT está associada não só a uma alteração da repolarização ventricular transitória, mas também a uma maior probabilidade de desenvolvimento de TdP e FV subsequente, condicionando o potencial de morte súbita em doentes com perfil de risco. Este último contempla casos de iatrogenese farmacológica (por antiarrítmicos que prolonguem o QTc, por exemplo), hipocaliémia, bradicardia ou síndrome de QT longo (Behr & Mahida, 2009; Samuelov-Kinori et al., 2009). Num estudo por Samuelov-Kinori et al. (2009), foi demonstrado que a ocorrência de TdP encontra-se também associada ao género masculino, o que constitui um paradoxo curioso, de explicação desconhecida: o género feminino encontra-se mais frequentemente associado tanto à MT, como ao prolongamento do QTc, mas são os homens, que reúnem estas mesmas características, que se encontram em maior risco de desenvolver TdP. Apesar do prognóstico favorável, os doentes de risco para complicações disrítmicas devem ser monitorizados

cuidadosamente, com precaução na administração de fármacos que possam prolongar o QTc, assim como de diuréticos de ansa (Pilgrim & Wyss, 2008).

Bybee et al. (2007) consideram a possibilidade do supradesnivelamento do segmento ST resultar do “balonamento” meso-apical, previamente à resolução das alterações de mobilidade segmentar das paredes, neste nível. Tendo em conta a natureza transitória das alterações de segmento ST, esta resolução poderá estar associada à própria resolução do “balonamento” do VE. Estas alterações eletrocardiográficas são semelhantes às observadas em contexto de aneurisma do VE (Bybee et al., 2007).

Critérios ecocardiográficos e cateterismo cardíaco

O diagnóstico da MT não pode ser efetuado apenas por critérios eletrocardiográficos e, neste sentido, a utilidade do ecocardiograma prende-se com a avaliação das alterações da mobilidade na parede do VE, assim como dos valores da Fração de Ejeção (FE) e a sua respetiva evolução, retratando a reversibilidade da MT. A FE avaliada na apresentação do doente varia entre 20% a 49%, porém regressa à normalidade rapidamente, na maioria dos doentes, e observa-se uma subida dos seus valores para 60% ou mais, através de avaliação por ecocardiografia, ventriculografia ou ressonância magnética cardíaca (Pilgrim & Wyss, 2008; Sharkey et al., 2010).

Dib et al. (2009) confirmam que as características clínicas e os achados ecocardiográficos em doentes com ou sem supradesnivelamento do segmento ST são semelhantes entre si, o que nos remete para a utilidade do ecocardiograma na identificação de padrões específicos da MT, perante a insuficiência do ECG no diagnóstico diferencial. Tanto o ecocardiograma como a ventriculografia permitem observar um padrão típico de discinésia, acinésia ou hipocinésia dos segmentos apicais e/ou médios, com hiperkinésia dos segmentos basais. A par deste padrão, a suspeita diferencial de EAM acentua-se com a localização das alterações de cinética das paredes, pois estas excedem os territórios de perfusão de uma única artéria coronária epicárdica. Tanto o local das alterações de mobilidade das paredes ventriculares,

como a sua magnitude, não são visíveis no ECG (Antoniucci, 2009; Dib et al., 2009; Oh, Seward, Tajik, 2006).

Adicionalmente, o ecocardiograma poderá discernir padrões atípicos da MT, como o envolvimento do ventrículo direito, excluindo fatores patogénicos ao nível da vasculatura pulmonar (Singh, Rumman, Mikell, Nallamothu, & Rangaswamy, 2010). No entanto, apesar da facilidade e rapidez com que a avaliação ecocardiográfica, em contexto de urgência, pode identificar as alterações típicas desta síndrome e medir o grau de disfunção sistólica, os seus achados não são suficientes para excluir SCA por doença multivascular ou do tronco comum. Nesta medida, o cateterismo cardíaco esquerdo surge como imprescindível para a exclusão de estenose/oclusão coronária por doença aterosclerótica. A presença de lesões obstrutivas significativas é bastante rara, sendo a coronariografia em MT representativa para uma ausência de estenose luminal crítica e mesmo a inexistência de irregularidades ou obstrução visíveis (Pilgrim & Wyss, 2008; Singh et al., 2010).

Aliado a esta utilidade, o cateterismo cardíaco poderá também ser usado para uma avaliação primária da FE e das alterações de mobilidade segmentar das paredes. O “balonamento” do VE – isto é, as alterações de cinética das paredes ventriculares – é observado e caracterizado como transitório, tipicamente descrito como apical. Porém, Singh et al. (2010) observaram uma maior propensão para o envolvimento dos segmentos médios do VE, perfazendo uma frequência de 42%. Os doentes com este envolvimento mostraram uma melhor função sistólica e idades relativamente inferiores, em comparação com a tipologia clássica de envolvimento apical. Esta diferença em função sistólica pode dever-se a uma contractilidade melhor preservada (Singh et al., 2010).

Em conjunto com o seu papel diagnóstico, o cateterismo cardíaco permite ainda a utilização de técnicas elucidativas para a fisiopatologia e patogénese da MT. Através do TIMI *frame count* corrigido e do grau de *blush* miocárdico, é possível discernir uma diminuição da microcirculação

coronária, perante a normalidade do fluxo das artérias epicárdicas (Kurowski et al., 2007; Pilgrim & Wyss, 2008).

EXAMES COMPLEMENTARES

Testes bioquímicos

O teste bioquímico para enzimas cardíacas é frequentemente utilizado em contexto de SCA e, consequentemente, MT, observando-se que a maioria destes doentes apresenta elevação dos níveis de Troponina T e I, em pelo menos 24 horas (Pilgrim & Wyss, 2008; Prasad et al., 2008). Aumentos nos níveis de Creatina Quinase e Creatina Quinase MB são menos frequentes do que com as Troponinas na MT. Porém, nenhuma destas enzimas se correlaciona com o grau de disfunção ventricular, pois, na maioria dos casos, o pico dos seus valores acompanha uma disfunção moderada do VE (Akashi et al., 2005; Pilgrim & Wyss, 2008). A maior distinção diagnóstica entre MT e EAM através das enzimas cardíacas está no grau de elevação das mesmas: menos pronunciado na MT que no EAM (Pilgrim & Wyss, 2008; Prasad et al., 2008; Vidi et al., 2009).

Outra distinção concorrente está no nível de catecolaminas circulantes, notoriamente elevado em doentes com MT e superior às concentrações exibidas em doentes com EAM. Daí a importância de excluir possível feocromocitoma, hemorragia intracraniana e traumatismo craniano, pois esta elevação de catecolaminas, juntamente com disfunção cardíaca, ocorre nestes cenários (Akashi et al., 2008; Prasad et al., 2008).

Imagiologia

A Ressonância Magnética contribui para determinar a área circunscrita às regiões das anormalidades de mobilidade das paredes ventriculares, assim como para diferenciar a MT de EAM e miocardite, sendo que a primeira demonstra ausência de *atraso* do reforço de *realce* pós-gadolinéio (Akashi et al., 2008; Sharkey, 2008). Destaca-se também a utilidade da

Tomografia Computorizada de Emissão Individual de Fotões, não propriamente para o diagnóstico de MT, mas para o estudo e compreensão dos mecanismos subjacentes à fisiopatologia da síndrome. A sua utilização permite observar disfunções de perfusão e de metabolismo de ácidos gordos miocárdicos (Pilgrim & Wyss, 2008). A Cintigrafia de Perfusão Miocárdica permite observar igualmente uma diminuição da perfusão do miocárdio (Kurowski et al., 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O papel do ECG no diagnóstico de MT é substancialmente limitado e a sua maior utilidade parece ser condicionada pela suspeita contra o diagnóstico de EAM anterior. As diferenças eletrocardiográficas são subtis e pouco consistentes para apresentar uma exclusão definitiva de EAM. Porém, elementos como a ausência de alterações do segmento ST recíprocas (tipicamente nas derivações inferiores), Sigma ST pouco elevado e prolongamento do QTc poderão ser positivamente associadas à suspeita diferencial levantada por critérios de outros exames. Estes últimos são nomeadamente: uma elevação pouco pronunciada das enzimas cardíacas (principalmente Troponinas), a visualização ecocardiográfica de alterações de mobilidade segmentar que excedam o território irrigado por uma única artéria coronária, e o próprio “balonamento” dos segmentos apicais e/ou médio do VE. Por último, e talvez o mais importante achado na construção efetiva do diagnóstico, a vasta maioria dos estudos publicados sobre o assunto refere a associação de um registo angiográfico sem lesões, estenoses ou oclusões que determinem cardiopatia isquémica como uma determinante fulcral no diagnóstico da MT. De facto, os critérios de diagnóstico mais frequentemente aceites e utilizados incluem a ausência de estenose superior a 50%, identificada por coronariografia.

Ainda que o alcance preditivo e diagnóstico do ECG no contexto de MT não permita dispensar o cateterismo cardíaco, poderá contribuir para acentuar a suspeita clínica e avaliar a reversibilidade da patologia, através

da evolução das alterações eletrocardiográficas. O ECG tem ainda a possibilidade de identificar doentes de risco para o desenvolvimento de complicações por disritmias ventriculares malignas. Ainda que estas ocorram muito raramente, o prolongamento do QTc característico da MT traduz-se num risco agravado, em doentes vulnerabilizados por alterações prévias na duração da repolarização ventricular. Sendo assim, o ECG auxilia na prevenção destas complicações e no controlo do prognóstico de doentes com MT.

REFERÊNCIAS

- Akashi, Goldstein, Barbaro, e Ueyama (2008). Takotsubo cardiomyopathy: A new form of acute, reversible heart failure. *Circulation*, 118(25), 2754-2762. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767012
- Akashi, Musha, Kida, Itoh, Inoue, Kawasaki, ... Miyake (2005). Reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*, 7(7), 1171-1176.
- Antoniucci (2009). *Primary angioplasty : Mechanical interventions for acute myocardial infarction* (2.ª ed.). New York, United States of America: Informa Healthcare.
- Athanasiadis, Vogelsberg, Hauer, Meinhardt, Hill, e Sechtem (2006). Transient left ventricular dysfunction with apical ballooning (tako-tsubo cardiomyopathy) in Germany. *Clinical Research in Cardiology*, 95(6), 321-328. doi: 10.1007/s00392-006-0380-0
- Behr, e Mahida, (2009). Takotsubo cardiomyopathy and the long-QT syndrome: An insult to repolarization reserve. *EP Europace*, 11(6), 697-700. doi: 10.1093/europace/eup081
- Bybee, Motiei, Syed, Kara, Prasad, Lennon, ... Wright (2007). Electrocardiography cannot reliably differentiate transient left ventricular apical ballooning syndrome from anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of Electrocardiology*, 40(1), 38.e1-38.e6. doi:10.1016/j.jelectrocard.2006.04.007
- Dib, Asirvatham, Elesber, Rihal, Friedman, e Prasad (2009). Clinical correlates and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress-induced cardiomyopathy). *American Heart Journal*, 157(5), 933-938. doi: 10.1016/j.ahj.2008.12.023
- Inoue, Shimizu, Ino, Yamaguchi, Terai, Fujino, ... Mabuchi (2005). Differentiation between patients with takotsubo cardiomyopathy and those with anterior acute myocardial infarction. *Circulation Journal*, 69(1), 89-94.

- Kurowski, Kaiser, von Hof, Killermann, Mayer, Hartmann, ... Radke (2007). Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy) frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest*, 132(3), 809-816. doi: 10.1378/chest.07-0608
- Libby, Bonow, Mann, Zipes (2008). *Braunwald's heart disease : A textbook of cardiovascular medicine* (8.^a ed.). Philadelphia, United States of America: Elsevier.
- Mitsuma, Kodama, Ito, Tanaka, Yanagawa, Ikarashi, ... Aizawa (2007). Serial electrocardiographic findings in women with Takotsubo cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 100(1), 106-109. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.02.062
- Oh, Sewark, Tajik (2006). *The echo manual*. Philadelphia, United States of America: Lippincott Williams & Wilkins.
- Opolski, Pawlak, Roik, Kochanowski, Ścisło, Piatkowski, Filipiak (2010). Clinical presentation, treatment, and long-term outcomes in patients with takotsubo cardiomyopathy. Experience of a single cardiology center. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 120(6), 231-236.
- Pilgrim, e Wyss (2008). Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *International Journal of Cardiology*, 124(3), 283-292. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.07.002
- Prasad, Lerman, e Rihal (2008). Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): A mimic of acute myocardial infarction. *American Heart Journal*, 155(3), 408-417. doi:10.1016/j.ahj.2007.11.008
- Regnante, Zuzek, Weinsier, Latif, Linsky, Ahmed, e Sadiq (2009). Clinical characteristics and four-year outcomes of patients in the Rhode Island Takotsubo Cardiomyopathy Registry. *The American Journal of Cardiology*, 103(7), 1015-1019. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.12.020
- Samuelov-Kinori, Kinori, Kogan, Swartzon, Shalev, Guy, ... Justo (2009). Takotsubo cardiomyopathy and QT interval prolongation: Who are the patients at risk for torsades de pointes? *Journal of Electrocardiology*, 42(4), 353-357.e1. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2009.01.005
- Sharkey (2008). Electrocardiogram mimics of acute ST-segment elevation myocardial infarction: Insights from cardiac magnetic resonance imaging in patients with tako-tsubo (stress) cardiomyopathy. *Journal of Electrocardiology*, 41(6), 621-625. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2008.06.015
- Sharkey, Lesser, Menon, Parpart, Maron, e Maron (2008). 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. *The American Journal of Cardiology*, 101(12), 1723-1728. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.062
- Sharkey, Lesser, Zenovich, Maron, Lindberg, Longe, e Maron, (2005). Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation*, 111(4), 472-479. doi: 10.1161/01.CIR.0000153801.51470.EB
- Sharkey, Windenburg, Lesser, Maron, Hauser, Lesser, Maron (2010). Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(4), 333-341. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.057
- Silva, Gonçalves, Almeida, Dias, Araújo, Gavina, e Maciel (2009). Transient left ventricular ballooning syndrome. *European Journal of Internal Medicine*, 20(5), 454-456. doi: 10.1016/j.ejim.2008.12.001
- Singh, Rumman, Mikell, Nallamothu, e Rangaswamy (2010). Stress cardiomyopathy: Clinical and ventriculographic characteristics in 107 North American subjects. *International Journal of Cardiology*, 141(3), 297-303. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.12.043
- Vidi, Rajesh, V., Singh, Mukherjee, Lago, Venesy, ... Nesto (2009). Clinical characteristics of tako-tsubo cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 104(4), 578-582. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.04.028