

# Cardiomiopatia de Takotsubo: um diagnóstico diferencial da síndrome coronariana aguda: revisão da literatura

## *Takotsubo cardiomyopathy: a differential diagnosis of the acute coronary syndrome: review of the literature*

José Geraldo Vilela Reis<sup>1</sup>, Gabriel Rosas<sup>2</sup>

### RESUMO

A cardiomiopatia de Takotsubo, também conhecida como síndrome do balonamento apical transitório do ventrículo esquerdo, foi recentemente descrita no Japão, frequentemente desencadeada por intenso estresse, que apresenta características clínicas, eletrocardiográficas e laboratoriais semelhantes à síndrome coronariana aguda. A realização de um estudo hemodinâmico é, portanto, crucial para sua confirmação diagnóstica, desde que a abordagem terapêutica do infarto agudo do miocárdio é diferente da cardiomiopatia de Takotsubo. O objetivo deste artigo é esclarecer a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento dessa entidade nosológica. Presume-se que 1 a 2% dos diagnósticos iniciais de síndrome coronariana aguda sejam cardiomiopatia de Takotsubo, que só é confirmada após a realização de cineangiogramia e ventriculografia. A sua fisiopatologia permanece indefinida, mas sabe-se que deve ser tratada diferentemente do infarto agudo do miocárdio e seu prognóstico é mais favorável.

**Palavras-chave:** Cardiomiopatia de Takotsubo; Cardiomiopatia de Takotsubo/diagnóstico; Disfunção Ventricular Esquerda; Síndrome Coronariana Aguda; Diagnóstico Diferencial; Hemodinâmica.

### ABSTRACT

*Takotsubo cardiomyopathy, also known as transient apical ballooning syndrome of the left ventricle, was recently described in Japan, often triggered by intense stress, which presents clinical, electrocardiographic and laboratory findings similar to acute coronary syndrome. The realization of a hemodynamic study is therefore crucial for diagnostic confirmation, since the therapeutic approaches to acute myocardial infarction is different from Takotsubo cardiomyopathy. The aim of this paper is to clarify the pathophysiology, diagnosis and treatment of this illness. It is assumed that 1-2% of the initial diagnosis of acute coronary syndrome are Takotsubo cardiomyopathy, which is confirmed only after coronary angiography and ventriculography are performed. Its pathophysiology remains unclear, but it is known it must to be treated differently from acute myocardial infarction and its prognosis is more favorable.*

**Key words:** Takotsubo Cardiomyopathy; Takotsubo Cardiomyopathy/diagnosis; Ventricular Dysfunction, Left; Acute Coronary Syndrome; Diagnosis, Differential; Hemodynamics.

Recebido em: 23/09/2009  
Aprovado em: 30/06/2010

Instituição:  
Faculdade de Medicina de Itajubá –  
Itajubá, MG – Brasil.

Endereço para correspondência:  
Gabriel Rosas  
Praça Getúlio Vargas nº 31 apto 702  
Bairro: Centro  
Itajubá, MG – Brasil  
E-mail: gabrielg11@bol.com.br

### INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia de Takotsubo foi descrita há aproximadamente duas décadas, no Japão.<sup>1</sup> Sua apresentação clínica, eletrocardiográfica e laboratorial é semelhante

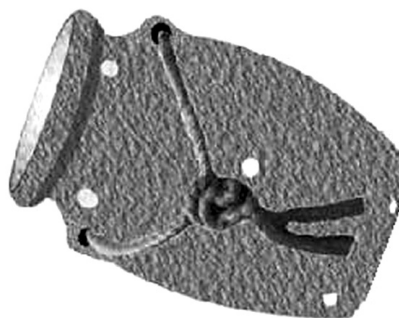
à da síndrome coronariana aguda.<sup>2</sup> Seu diagnóstico somente pode ser obtido a partir de estudo hemodinâmico, em que se observa ausência de coronariopatias significativas e presença de acinesia apical associados à hipercinesia basal do ventrículo esquerdo, alteração morfológica que explica sua outra denominação, síndrome do balonamento apical transitório do ventrículo esquerdo.<sup>3</sup> Permanecem incertos sua fisiopatologia e seu tratamento específico<sup>4</sup> e seu problema de diagnóstico inclui seu ainda relativo desconhecimento e a necessidade de realização de cineangiocoronariografia com ventriculografia.<sup>5</sup> Sua característica especial consiste em ser diagnóstico diferencial do infarto agudo do miocárdio (IAM), o que realça a necessidade de ser conhecida por todos os médicos, além da diferença da abordagem terapêutica com a síndrome coronariana aguda, evitando ao ser diagnosticada o uso de fibrinolíticos, com os seus respectivos efeitos adversos.<sup>6</sup>

O objetivo deste trabalho é revisar estudos a respeito dessa entidade nosológica, a fim de divulgar o seu conhecimento, esclarecer sua fisiopatologia, abordagem diagnóstica e terapêutica, devido à sua importância no diagnóstico diferencial da síndrome coronariana aguda.

## ASPECTOS GERAIS

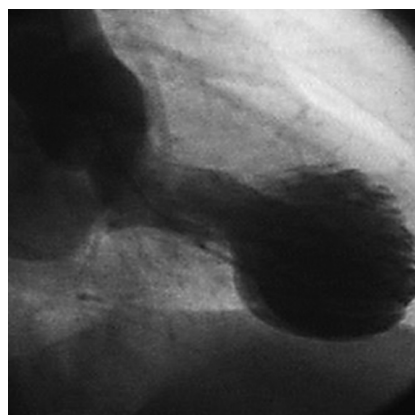
A cardiomiopatia de Takotsubo, descrita primeiramente por Dote *et al.*<sup>1</sup>, é caracterizada por disfunção transitória do ventrículo esquerdo (VE) após intenso estresse emocional ou físico, na ausência de coronariopatias significantes. Sua nomeação decorre da alteração morfológica apresentada pelo coração, reconhecida como Takotsubo (em japonês), que significa uma armadilha sob a forma de “pote para capturar polvos” (Figura 1). Essa forma assumida de coração na fase aguda da doença é observada ao ecocardiograma ou à ventriculografia contrastada.<sup>2</sup> É conhecida também como síndrome do balonamento apical transitório do VE. Origina-se de hipocinesia da região média e acinesia ou discinesia apical associadas à hipercinesia da região basal do VE, com consequente formação de gradiente sistólico intraventricular, resultando em diminuição da fração de ejeção desse ventrículo (Figura 2).<sup>3</sup> Outra terminologia recebida por essa entidade clínica foi cardiomiopatia do estresse ou “síndrome do coração partido”, pois, na maioria das vezes, é precedida por episódio

importante de estresse emocional, como morte ou doenças graves de familiares e amigos próximos, perdas financeiras, problemas legais, diagnóstico médico trágico, desastres naturais, discussões acirradas, situações de extrema angústia<sup>4</sup> ou estresse físico, exemplificado por cirurgias ou procedimentos invasivos, doença sistêmica grave exacerbada, acidente cérebro-encefálico, crises convulsivas ou qualquer tipo de dor intensa.<sup>5</sup>



**Figura 1** - Pote para capturar polvos, denominado “takotsubo”, em japonês.

Fonte: Okoshi K, Okoshi MP.<sup>2</sup>



**Figura 2** - Ventriculografia esquerda mostrando imagem semelhante ao “takotsubo”.

Fonte: Bybee KA *et al.*<sup>3</sup>

As manifestações clínicas da cardiomiopatia de Takotsubo são semelhantes às da síndrome coronariana aguda, com súbita dor precordial, dispneia, alterações eletrocardiográficas e elevação de biomarcadores de necrose miocárdica, porém, classicamente, sem apresentar obstruções significativas das artérias coronárias à cineangiocoronariografia e

reversibilidade das alterações da motilidade ventricular.<sup>6</sup> Ito *et al.* demonstraram que 1,7% dos pacientes que chegaram ao serviço de emergência com suspeita de síndrome coronariana aguda apresentavam a síndrome do balonamento apical.<sup>7</sup> Akashi *et al.*<sup>8</sup> diagnosticaram a cardiomiopatia de Takotsubo em 2% dos casos que revelavam anormalidades ao eletrocardiograma (ECG) sugestivas de IAM no momento da admissão hospitalar.

Acomete, em 90% dos casos, as mulheres, após a sexta década de vida, ou seja, no período pós-menopausa, o que determinou a sugestão de que o estrogênio seja fator protetor contra a sua patogênese. As principais características clínico-epidemiológicas observadas nessas pacientes são: hipertensão arterial sistêmica (43%), dislipidemia (25%), diabetes *mellitus* (11%), tabagismo (23%) e história familiar de doença cardiovascular (12%)<sup>9</sup>, características mais frequentes em portadores de coronariopatias.

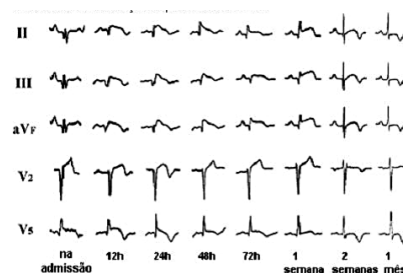
## DIAGNÓSTICO

A dor torácica constitui queixa frequente em paciente que procura o serviço de emergência e a cardiomiopatia de Takotsubo deve constituir diagnóstico potencial de toda dor precordial associada a ECG alterado. Constitui-se, portanto, em diagnóstico diferencial da síndrome coronariana aguda. Requer atenção especial às pacientes femininas, pós-menopausa, em que há possibilidade de antecedentes de história aguda de estresse emocional ou físico geralmente isento de fatores de risco importantes de doença arterial coronariana.<sup>10</sup> A principal queixa é de dor torácica<sup>11</sup>, de início súbito, presente em 91% dos casos, seguida por dispneia. São também descritas manifestações graves detectadas na admissão hospitalar, como choque cardiogênico e fibrilação ventricular, em 4,2 e 1,5% dos casos, respectivamente.<sup>9</sup>

Tsuchihashi *et al.*<sup>12</sup> descrevem que no primeiro atendimento ao paciente com cardiomiopatia de Takotsubo o ECG revela, em 90% dos casos, o supradesnivelamento do segmento ST nas derivações precordiais. Outras alterações menos comuns incluem inversão de onda T e aparecimento de onda Q patogênica.<sup>13</sup> Constata-se também o prolongamento do intervalo QT corrigido, provavelmente, devido às alterações anatomofuncionais a que o miocárdio é submetido, o que predispõe a arritmias cardíacas, principalmente ventricular, já que essa cavidade é afetada primariamente pela doença.<sup>14</sup>

É impossível diferenciá-la do IAM, com base em dados clínicos, do ECG e até pela dosagem de biomarcadores de necrose miocárdica, como a troponina e CK-MB. Isso porque nessa cardiomiopatia também há elevação em suas dosagens, em 100% dos casos, conforme estudo de Desmet *et al.*<sup>13</sup> e Bybee *et al.*<sup>15</sup>. Esses autores revelaram curva enzimática semelhante em ambos os casos. Há também aumento na dosagem do BNP (peptídeo natriurético atrial), decorrente da elevação da pressão diastólica final do VE, assim como no IAM.

A cardiomiopatia de Takotsubo pode ser sugerida por aspectos sutis em relação ao IAM, como: o mínimo aumento do segmento ST e a sua presença em várias derivações, não respeitando uma área irrigada por uma artéria coronária específica (Figura 3); e discreta alteração de biomarcadores desproporcional à área afetada ao ECG.<sup>16</sup>



**Figura 3** - Alterações eletrocardiográficas na fase aguda da cardiomiopatia de Takotsubo e sua evolução no período de um mês.

Fonte: Akashi YJ *et al.*<sup>16</sup>

O diagnóstico de cardiomiopatia de Takotsubo somente poderá ser definido após a realização da cineangiogramia e ventriculografia esquerda, que irá evidenciar, respectivamente, ausência de lesões ateroscleróticas importantes nas coronárias acinesia ou discinesia apical do VE associado à hipercinesia basal dessa cavidade. Essa anormalidade contrátil do miocárdio que resulta no balonamento apical ventricular também pode ser visualizada ao ecocardiograma e à ressonância nuclear magnética.<sup>3</sup> Wittstein *et al.*<sup>17</sup> relatam o desaparecimento desse movimento discinético, em média, após três semanas do início dos sintomas, com recuperação completa da função global analisada ao ecocardiograma. Ibanez *et al.*<sup>18</sup> evidenciaram que a função de ejeção do VE na fase inicial foi de 37%, em média, variando entre 20 e 50% e que em poucas semanas se normalizou,

atingindo 58 a 75%, com média de 64%. Verificaram também que em 100% dos casos a angiografia coronariana foi considerada normal (< 50% de estenose do lúmen arterial).

Prasad *et al.*<sup>19</sup> propuseram, em 2007, os critérios da *Mayo Clinic*, em que quatro condições devem estar presentes, obrigatoriamente, para o diagnóstico da cardiomiopatia de Takotsubo: a) hipocinesia, acinesia ou discinesia transitória do segmento médio do VE com ou sem envolvimento apical; alteração regional da contração estendendo-se para a parede além da irrigada por determinada artéria coronária; estresse desencadeante frequente, entretanto, nem sempre presente; b) ausência de doença coronariana obstrutiva ou evidência angiográfica de ruptura aguda da placa ateromatosa; c) alteração ao ECG recente (supradesnivelamento do segmento ST e/ou inversão da onda T) ou leve elevação da tropoina; d) ausência de feocromocitoma e miocardite.<sup>19</sup> Em 2004, porém, já existia a primeira norma para o diagnóstico da cardiomiopatia de Takotsubo, baseado em opiniões de diversas instituições japonesas com ampla experiência no assunto, que abordava os seus seguintes aspectos patogênicos: a) sintomatologia inicial mimetizando IAM (também há casos assintomáticos); b) hipertrofia basal com acinesia e balonamento apical ventricular; c) supradesnivelamento do segmento ST, inversão de onda T e/ou prolongamento do intervalo QT; d) discreta elevação dos biomarcadores de necrose miocárdica (valores desproporcionais à área hipocinética); e) inexistência de estenose das artérias coronarianas significativa; f) rápida normalização das alterações ao ECG, da cinética ventricular, das enzimas cardíacas e troponinas e da cintilografia miocárdica; g) mais alta incidência em mulheres idosas (sete vezes mais que em homens idosos); h) estresse intenso como fator desencadeante (predominantemente estresse emocional em mulheres e físico em homens); i) lesão de tecido miocárdico; k) obstrução reversível do trato de saída, podendo afetar os dois ventrículos; l) pode haver elevados níveis séricos de catecolaminas; m) as condições patogênicas sofrem influência de vários tipos de drogas, como: o verapamil intracoronariano melhora o fluxo sanguíneo das artérias coronárias; o nicorandil intracoronariano repara o supradesnivelamento do segmento ST; o propranolol e a cibenzolina endovenosos melhoram o gradiente intraventricular formado e a elevação do segmento ST; n) a região apical não se apresenta opacificada à ecocardiografia

contrastada; o) há anormalidade da reserva de fluxo coronariano em estudos com doppler; p) pode ocorrer, em alguns casos, a insuficiência respiratória; q) existência de casos fatais.<sup>20</sup>

## FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da cardiomiopatia de Takotsubo permanece indefinida. Muitos mecanismos têm sido propostos, incluindo isquemia miocárdica causada por espasmo epicárdico multivascular, disfunção do miocárdio induzida por aumento de catecolaminas circulantes e isquemia cardíaca decorrente de alterações na microcirculação.<sup>2</sup>

A hipótese mais provável é que seja consequente à elevação aguda das concentrações séricas de catecolaminas, o que acontece após importante estresse emocional ou físico. Wittstein *et al.*<sup>17</sup> consideram a concentração plasmática de catecolaminas sete a 34 vezes maior que os valores de referência na fase aguda da cardiomiopatia de Takotsubo e duas a três vezes maior do que em pacientes com IAM em classe funcional correspondente.<sup>17</sup> Essas alterações da cinética ventricular e redução da fração de ejeção do VE são também observadas em outras doenças que evoluem com aumento sérico das catecolaminas, como o feocromocitoma e a hemorragia subaracnoidea. Ueyama *et al.*<sup>21</sup> demonstraram, em modelo de estresse em ratos por imobilização, hipocinesia apical transitória do VE e elevação do segmento ST ao ECG, manifestações que podem ser prevenidas com uso de bloqueadores alfa e beta-adrenérgicos.

## TRATAMENTO

Não existe tratamento específico já que a fisiopatologia da cardiomiopatia de Takotsubo ainda não está esclarecida e a doença segue um curso limitado, em que a função cardíaca é normalizada dentro de poucas semanas. A principal abordagem consiste no suporte hemodinâmico, muitas vezes necessário na fase aguda da doença, especialmente nos casos que evoluem com insuficiência cardíaca, congestão pulmonar e/ou baixo débito cardíaco e até choque cardiogênico.<sup>22</sup> Akashi *et al.*<sup>23</sup> consideram apropriado o uso de oxigenioterapia, de diuréticos e nitratos, de forma criteriosa, quando houver edema pulmonar. Devem ser usadas aminas vasoativas, em casos de

choque cardiogênico, com muita parcimônia, devido à provável cardiotoxicidade catecolaminérgica envolvendo a patogênese da doença. Nesses casos, pode ser necessário o uso de balão intra-aórtico para estabilização hemodinâmica.

O uso de drogas fibrinolíticas, como ocorre no IAM, não está indicado, pois a fisiopatologia da cardiomiopatia de Takotsubo não envolve mecanismos tromboembólicos. Assim, o paciente não estará sob riscos de terapia fibrinolítica. O efeito adverso mais comum com a utilização de medicamentos dessa classe consiste em episódios hemorrágicos, algumas vezes graves, que necessitam de transfusão sanguínea, que podem ocorrer entre 4 e 13% dos pacientes submetidos a esse tipo de tratamento, principalmente se o doente for idoso, de baixo peso e feminino, características bastante comuns na cardiomiopatia de Takotsubo. Observou-se excesso de 3,9 acidentes vasculares encefálicos por mil pacientes tratados com trombolíticos, condição esta de elevada morbimortalidade. Outros efeitos adversos que podem ser apurados com o uso da estreptoquinase, o fibrinolítico mais utilizado no Brasil, são a hipotensão arterial por vasodilatação periférica e a reação de hipersensibilidade em quem já fez uso desse fibrinolítico nos últimos dois anos.<sup>24</sup>

O emprego de alfa e beta-bloqueadores combinados ainda permanece incerto, requerendo estudos sobre os seus benefícios e efeitos adversos, entretanto, Ueyama *et al.*<sup>21</sup> relataram futuro promissor desses medicamentos na cardiomiopatia de Takotsubo.

O uso profilático de antiarrítmicos na cardiomiopatia de Takotsubo, apesar de sua associação frequente com arritmias devido ao prolongamento do intervalo QT corrigido, não é mandatário, inexistindo estudo que mostre o seu benefício. A vigilância desses pacientes, entretanto, deve ser rigorosa, requerendo monitorização sob o risco de desenvolvimento de arritmias, atriais ou ventriculares, falência cardíaca e complicações mecânicas, como ruptura do miocárdio.<sup>25</sup> Alguns estudos demonstraram eficiência no uso intravenoso de sulfato de magnésio na supressão da ocorrência frequente de taquicardia ventricular não sustentada.<sup>16</sup>

O uso de anticoagulantes requer atenção especial devido aos efeitos vasoconstritores, protrombóticos e de ativação plaquetária oriundos dos níveis séricos elevados de adrenalina associado ao balonamento apical do VE, o que aumenta sobremaneira o risco de formação de trombótica.<sup>3</sup> Poucos estudos, entre-

tanto, foram realizados em relação a essa terapêutica e nenhum afirmou sobre o seu benefício.

## PROGNÓSTICO

Parece ser favorável o prognóstico em longo prazo da cardiomiopatia de Takotsubo. As graves complicações hemodinâmicas relatadas na fase aguda não se verificam na maioria dos casos, sendo a de mais frequência o edema agudo de pulmão decorrente de grave disfunção ventricular, presente em 17<sup>7</sup> a 3%<sup>18</sup> dos casos. Em três semanas há, habitualmente, reversão completa da disfunção ventricular observada ao ecocardiograma e normalização do ECG.<sup>16</sup> Tsuchihashi *et al.* reportam taxa de mortalidade hospitalar de 1%,<sup>11</sup> semelhante à observada por Pilgrim e Wyss, que é de 1,7%, com recuperação completa da função cardíaca em 95,9% dos casos.<sup>6</sup> A recorrência em quatro anos e em período não especificado foi de 0<sup>16</sup> e 3%<sup>11</sup>, respectivamente.

Após a fase aguda, não há qualquer medida que seja definitivamente benéfica para a evolução natural da cardiomiopatia de Takotsubo.<sup>26</sup>

## CONCLUSÃO

A “síndrome do coração partido”, como essa doença é conhecida popularmente, representa entre 1 e 2% dos casos inicialmente diagnosticados como síndrome coronariana aguda, visto suas semelhanças clínicas, ao ECG, e laboratoriais. O diagnóstico só é possível após a realização de cineangiocoronariografia e ventriculografia, que evidenciam ausência de lesões ateroscleróticas importantes nas artérias coronárias e alteração morfológica típica da síndrome do balonamento apical transitório do VE. Excluindo-se coronariopatias obstrutivas, evita-se que esses pacientes sejam tratados com agentes fibrinolíticos e possam apresentar complicações hemorrágicas decorrentes do uso inadvertido desses medicamentos, tal como em até 13% dos pacientes submetidos à reperfusão química, sendo a complicação mais grave o acidente vascular encefálico hemorrágico. Outro aspecto a ser considerado é o alto custo dessa terapia em paciente que não se beneficiará de seu uso.

Essa entidade é uma cardiomiopatia, caracterizada pela hipercinesia basal e acinesia ou discinesia



apical do VE, à diferença da síndrome coronariana aguda, marcada pela coronariopatia, o que altera a sua abordagem terapêutica. Trata-se de distúrbio transitório, necessitando de suporte hemodinâmico, conforme as manifestações clínicas apresentadas. Preconiza-se o uso cauteloso de medicamentos que visam a melhorar a função cardíaca e respiratória, como diuréticos e vasodilatadores, além da oxigenioterapia. Sua abordagem terapêutica difere substancialmente do IAM, em que são necessários o uso de fibrinolíticos, antiagregantes plaquetários, nitratos, beta-bloqueadores, estatinas e morfina, se necessário, para alívio da dor.<sup>27</sup>

Todos os pacientes após a fase aguda, praticamente, apresentam boa evolução clínica, com normalização da função cardíaca em poucas semanas e mínima possibilidade de recorrência, evolução completamente diferente do IAM. Neste último, a taxa de mortalidade intra-hospitalar é de cerca de 10%, quando tratado de maneira correta, além do fato de que muitos desses doentes evoluem com insuficiência cardíaca, mesmo após a fase aguda, e se não adotarem medidas comportamentais e medicamentosas específicas, possuem risco considerável de reinfarto, condição que provoca consequências drásticas.

As características que podem alertar para a possibilidade da cardiomiopatia de Takotsubo são o sexo e a idade do paciente, história recente de estresse emocional ou físico importante e a escassez de fatores de risco tradicionais de doença arterial coronariana, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, dislipidemia, obesidade, tabagismo, sedentarismo e história familiar de doença cardiovascular. O estudo hemodinâmico, entretanto, é que permite estabelecer o seu diagnóstico. O principal problema é que esse exame não é facilmente acessível em nosso país.

A questão que se impõe é se a cardiomiopatia de Takotsubo é doença antiga e desconhecida pelos médicos e que agora tem sido diagnosticada com ajuda do avanço tecnológico ou se sua incidência está aumentando devido ao estilo de vida atual excessivamente estressante.<sup>27</sup>

Permanecem sem conhecimento muitas questões acerca do mecanismo da cardiomiopatia de Takotsubo e de seu manejo terapêutico, o que evidencia a necessidade de mais estudos científicos para seu completo entendimento.

## REFERÊNCIAS

1. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol*. 1991; 21(2):203-14.
2. Okoshi K, Okoshi MP. Cardiomiopatia de Takotsubo. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2009; 19(1):87-92.
3. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004; 141(11):858-65.
4. Mesquita CT, Nóbrega ACL. Miocardiopatia adrenérgica: o estresse pode causar uma cardiopatia aguda? *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84(4):283-4.
5. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008; 155(3):408-17.
6. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2008; 124(3):283-92.
7. Ito K, Sugihara H, Katoh S, Azuma A, Nakagawa M. Assessment of Takotsubo (apical) cardiomyopathy using 99mTc-tetrofosmin myocardial SPECT-comparison with acute coronary syndrome. *Ann Nucl Med*. 2003; 17(2):115-22.
8. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Musha H, Sasaka K. 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with "takotsubo" cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 2004; 45(7):1121-7.
9. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J*. 2006; 27(13):1523-9.
10. Donohue D, Movahed MR. Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Heart Fail Rev*. 2005; 10(4):311-6.
11. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation*. 2005; 111(4):472-9.
12. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-Mura N, Kimura K, Owa M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan*. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38(1):11-8.
13. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart*. 2003; 89(9):1027-31.
14. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(5):737-42.
15. Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, Lerman A, Jaffe AS, Murphy JG, et al. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol*. 2004; 94(3):343-6.

16. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Koike H, Sasaka K. The clinical features of takotsubo cardiomyopathy. *Q J Med.* 2003; 96(8):563-73.
17. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, *et al.* Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005; 352(6):539-48.
18. Ibanez B, Navarro F, Cordoba M, M-Alberca P, Farre J. Tako-tsubo transient left ventricular apical ballooning: is intravascular ultrasound the key to resolve the enigma? *Heart.* 2005; 91(1):102-4.
19. Prasad A. Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2007; 115(5):e56-9.
20. Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H, Takotsubo Cardiomyopathy Group. Guidelines for diagnosis of takotsubo (ampulla) cardiomyopathy. *Circ J.* 2007; 71(6):990-2.
21. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of "tako-tsubo" cardiomyopathy. *Circ J.* 2002; 66(7):712-3.
22. Merchant EE, Johnson SW, Nguyen P, Kang C, Mallon WK. Takotsubo cardiomyopathy: a case series and review of the literature. *West J Emerg Med.* 2008; 9(2):104-11.
23. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation.* 2008; 118(25):2754-62.
24. Azevum A, Carvalho ACC, Mansur AP, Timerman A, Guimarães AC, Bozza AEZ, *et al.* III Diretriz sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83(4):1-86.
25. Yoshida T, Hibino T, Kako N, Murai S, Oguri M, Kato K, *et al.* A pathophysiologic study of tako-tsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur Heart J.* 2007; 28(21):2598-604.
26. Fazio G, Pizzuto C, Bárbaro G, Sutera L, Incalcaterra E, Evola G, *et al.* Chronic pharmacological treatment in Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2008; 127(1):121-3.
27. Seth PS, Aurigemma GP, Krasnow JM, Tighe DA, Untereker WJ, Meyer TE. A syndrome of transient left ventricular apical wall motion abnormality in the absence of coronary disease: a perspective from the United States. *Cardiology.* 2003; 100(2):61-6.