

doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i5p504-508>

Miocardipatia de Takotsubo: importante diagnóstico diferencial de dor torácica na emergência

Takotsubo cardiomyopathy: important differential diagnosis of chest pain in the emergency room

Gustavo Henrique Belarmino Góes¹, Lívio Amaro Pereira¹, José Candido de Souza Ferraz Neto¹, José Breno Sousa Filho², Dário Celestino Sobral Filho³

Góes GHB, Pereira LA, Ferraz Neto JCS, Sousa Filho JB, Sobral Filho DC. Miocardipatia de Takotsubo: importante diagnóstico diferencial de dor torácica na emergência / *Takotsubo cardiomyopathy: important differential diagnosis of chest pain in the emergency room*. Rev Med (São Paulo). 2018 set.-out.;97(5):504-8.

RESUMO: A miocardipatia de Takotsubo é uma forma de insuficiência cardíaca aguda, geralmente reversível e desencadeada por um estresse físico ou gatilho emocional, cuja apresentação clínica é bastante similar às síndromes coronarianas agudas, porém sem a obstrução vascular característica da doença coronariana. Relatamos o caso de uma mulher de 53 anos que chegou à emergência cardiológica com dor retroesternal tipicamente coronariana, alterações dinâmicas no eletrocardiograma e aumento dos marcadores de necrose miocárdica. Cateterismo cardíaco mostrou coronárias isentas de aterosclerose significativa, embora houvesse pequeno grau de aterosclerose, e achados sugestivos de miocardipatia de Takotsubo do tipo apical. Foi realizado tratamento de suporte com drogas anti-hipertensivas, visando diminuir trabalho e remodelamento cardíacos. Os marcadores de necrose miocárdica acompanhados durante o internamento mostraram curva descendente. Paciente evoluiu com melhora clínica, recebendo alta hospitalar no 7º dia após internamento, em uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina, beta bloqueador de 3ª geração, estatina e antiagregante plaquetário.

Descritores: Cardiomiopatia de Takotsubo; Cardiopatias; Espasmo.

ABSTRACT: Takotsubo cardiomyopathy is a form of acute, usually reversible, heart failure triggered by physical or emotional stress. The clinical presentation is very similar to that of acute coronary syndromes, but without the characteristic vascular obstruction of coronary disease. Here we report a case of a 53-year-old woman who presented at the cardiac emergency room with typical coronary chest pain, dynamic electrocardiogram changes, and increased markers of myocardial necrosis. Cardiac catheterization showed coronary arteries without significant atherosclerosis, despite a slight degree of atherosclerosis, and findings suggestive of Takotsubo cardiomyopathy of the apical type. Supportive treatment with antihypertensive drugs was performed, aiming to reduce cardiac workload and remodeling. Markers of myocardial necrosis monitored during hospitalization showed a downward curve. The patient had clinical improvement, being discharged on the 7th day after hospitalization, using angiotensin-converting enzyme inhibitor, third-generation beta-blocker, statin and platelet antiaggregants.

Keywords: Takotsubo cardiomyopathy; Cardiomyopathies; Spasm.

Instituição: Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE – Universidade de Pernambuco).

1. Estudante de Medicina da Universidade de Pernambuco (UPE), Faculdade de Ciências Médicas, Recife, Brasil. Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE – UPE), Recife, Brasil. Góes GHB - <https://orcid.org/0000-0003-3366-1182>; Pereira LA - <https://orcid.org/0000-0002-0635-6177>; Ferraz Neto JCS - <https://orcid.org/0000-0002-5113-0097>. Email: gustavogoesmt@hotmail.com; liviopereira9@gmail.com; jcnetomed@gmail.com.
2. Fundador da Sociedade Latino Americana de Cardiologia Intervencionista; Professor Associado da Universidade de Pernambuco; Chefe do Laboratório de Hemodinâmica do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco, Recife, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-4040-3296>; email: jbreno50cardio@hotmail.com
3. Professor Associado e Livre-Docente de Cardiologia da Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, Brasil. Coordenador de Pesquisas do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE – UPE), Recife, Brasil. Fellow do American College of Cardiology e da European Society of Cardiology. <https://orcid.org/0000-0002-5301-7741>; email: dsobral@uol.com.br.

Endereço para correspondência: Gustavo Góes. Rua Arnóbio Marques, 310. Santo Amaro, Recife, PE, Brasil. CEP: 50100-130. Email: gustavogoesmt@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Takotsubo foi inicialmente descrita em 1990 por Sato et al.¹, recebendo diversas nomenclaturas, como miocardiopatia de Takotsubo (MT) ou síndrome do coração partido². É uma forma de insuficiência cardíaca aguda, possivelmente reversível e geralmente desencadeada por um estresse físico ou gatilho emocional³.

A apresentação da MT é bastante similar às síndromes coronarianas agudas (SCA), porém sem a obstrução vascular característica da doença coronariana^{3,4}, sendo um importante diagnóstico diferencial nas emergências⁴.

Estima-se que a MT seja responsável por 1 a 2% das hospitalizações por SCA, havendo um aumento significativo na detecção de novos casos devido à presença cada vez mais comum de laboratórios de hemodinâmica nas emergências cardiológicas³.

RELATO DO CASO

Relatamos o caso de uma mulher de 53 anos que procurou atendimento médico após episódio de dispneia e dor torácica, desencadeado após forte estresse emocional pelo assassinato de um filho. O eletrocardiograma (ECG) da admissão foi normal, porém após algumas horas e na vigência de novo episódio de dor torácica o exame foi repetido, sendo constatadas alterações dinâmicas do tipo *plus-minus* (inversão de onda T em V3-5) e elevação de troponina (2,72 ng/mL). A paciente foi, então, encaminhada à emergência cardiológica por dor retroesternal em aperto

com irradiação para dorso há 16 horas, além de ortopneia. A paciente também referia manutenção da dor após analgesia em serviço anterior. Apresentava história de hipertensão arterial sistêmica e negava diabetes *mellitus*. Ao exame clínico apresentou estado geral regular, taquipneia leve e ausência de edema em membros inferiores. Ausculta cardíaca e respiratória sem alterações. Novo ECG mostrou alterações dinâmicas em parede anterior do tipo *plus-minus*, com inversão de onda T em V3-5. Os exames laboratoriais revelaram um aumento das troponinas, com valor de 4,25 ng/mL, e creatinoquinase massa (CK-MB) com valor de 25 U/L. O cateterismo cardíaco (Figura 1) mostrou ausência de lesões significativas da artéria descendente anterior (embora houvesse pequeno grau de aterosclerose), ventrículo esquerdo (VE) com dimensões discretamente aumentadas, com hipercontratilidade basal acentuada e acinesia apical, achados sugestivos de MT do tipo apical. A paciente foi, então, internada para avaliação longitudinal. Foram utilizadas drogas anti-hipertensivas, visando diminuir trabalho e remodelamento cardíacos. Os marcadores de necrose miocárdica acompanhados durante o internamento mostraram curva decrescente (Tabela 1). No terceiro dia de internamento foi realizado ecocardiograma transtorácico (ETT) que mostrou VE com cavidade normal, hipocinesia septal, função sistólica global preservada e leve disfunção diastólica do VE. A paciente evoluiu com melhora clínica, recebendo alta hospitalar no 7º dia após internamento, em uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina, beta bloqueador de 3ª geração, além de estatina e antiagregante plaquetário.

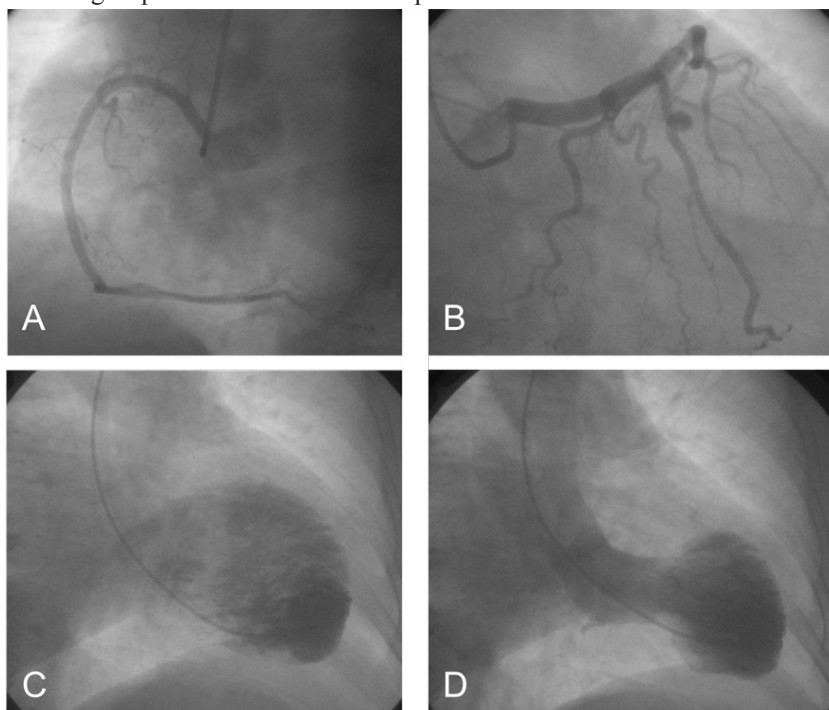


Figura 1. Cateterismo cardíaco. Artérias coronárias direita (A) e esquerda (B) isentas de ateromatose significativa. Ventriculografia esquerda em diástole (C) e sístole (D) evidenciando balonamento apical

Tabela 1. Valores dos marcadores séricos de necrose miocárdica: troponina e CK-MB massa

Variáveis	Dia 1	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7*	Valores de Referência
Troponina (ng/ mL)	4,255	0,211	0,211	0,084	0,084	0,084	< 0,034
CK-MB massa (U/ L)	25	7,66	7,66	7,66	7,66	7,66	0-16

CK-MB massa: creatinoquinase massa.

* Dia 7: Momento da alta hospitalar para acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

A MT é caracterizada por disfunção ventricular esquerda aguda em pacientes sem aterosclerose coronariana capaz de desencadear o quadro clínico de isquemia miocárdica. Outra característica dessa miocardiopatia é a possibilidade de reversibilidade da função cardíaca em até 18 dias⁵.

Em estudo com mais de 3.000 pacientes, Kurowski et al.⁶ encontrou prevalência de MT de 1,2% dos pacientes com SCA e troponina positiva. Esses resultados foram muito próximos dos encontrados por Gianni et al.⁷, em revisão sistemática: 1,7 a 2,2% dos casos suspeitos de SCA com supra de ST, com uma taxa de recorrência estimada em 1,8% ao ano⁸. Cerca de 90% dos casos ocorrem em mulheres, com idade entre 67 e 70 anos^{8,9}, estimando-se que mulheres > 55 anos tenham risco 5 vezes maior de desenvolver MT do que mulheres abaixo dessa idade, e risco 10 vezes maior que os homens¹⁰. Quanto à prevalência nas raças, os dados atuais são conflitantes, carecendo de estudos mais consistentes¹¹.

A fisiopatologia da MT permanece incerta, porém há algumas teorias para tentar explicá-la: 1) cardiotoxicidade causada por catecolaminas; 2) distúrbios metabólicos; 3) distúrbios da microvasculatura coronariana; 4) vasoespasmo de múltiplos vasos epicárdicos das coronárias¹. Apesar das várias teorias, a MT parece ser multifatorial, sendo mais aceito que a liberação exacerbada de catecolaminas seria o gatilho para o atordoamento do miocárdio¹². Corroborando esta última teoria, estudos mostram que uma porção significativa de pacientes com feocromocitoma são susceptíveis a sofrer miocardiopatia similar durante as crises catecolaminérgicas¹³⁻¹⁵. Outros estudos, no entanto, sugerem que o espessamento septal provoca uma divisão do VE, resultando no balonamento apical, o que seria responsável pela discinesia da parede anterior¹⁶.

A disfunção do VE, observada na ventriculografia ou no ecocardiograma, pode ocorrer por hipocinesia, discinesia ou acinesia, permitindo classificar a MT em alguns tipos: a) tipo apical (mais comum e caracterizado por balonamento apical do VE e hipercinesia das paredes basais, como observado no caso relatado e presente em mais de 80% dos pacientes); b) tipo médio-ventricular (segundo tipo mais comum, a hipocinesia é restrita ao ventrículo médio, com relativa preservação do ápice, ocorrendo em

cerca de 14% dos casos); c) tipo basal (também chamado de Takotsubo invertido, é caracterizado por hipocinesia da base com preservação de ventrículo médio e ápice, ocorrendo em pouco mais de 2% dos casos); d) tipo focal (variante rara caracterizada por disfunção de um segmento isolado [mais frequentemente, o segmento anterolateral]); e) tipo global (mais raro de todos, é caracterizado por hipocinesia cardíaca global)⁸.

A apresentação clínica mais comum é dor retroesternal típica, em mulher com idade entre 67 e 70 anos, com história de forte estresse emocional anterior aos sintomas. Todos esses fatores estão presentes no caso em estudo, à exceção da idade da paciente. Menos comumente alguns pacientes apresentam quadro de dispneia, síncope, taquiarritmias (especialmente fibrilação ventricular e taquicardia ventricular), bradiarritmias, edema agudo de pulmão, regurgitação mitral, parada cardíaca súbita ou apenas alterações eletrocardiográficas. Desordens psiquiátricas (depressão, ansiedade) e neurológicas (acidente vascular encefálico, hemorragia subaracnoide, convulsões) eventualmente podem estar presentes¹⁷. Até 10% dos pacientes podem evoluir com choque cardiogênico¹⁸. A ausência de anormalidade na onda Q, além da relação $ST\ V4-6 / V1-3 > 1$, demonstram alta sensibilidade e alta especificidade para o diagnóstico¹. Menos comumente podem ocorrer alterações dinâmicas no ECG, como no presente caso, em que o primeiro ECG foi inicialmente normal, mas ao repetir o exame na vigência de novo episódio de dor torácica observou-se inversão de onda T em V3-5. Os exames laboratoriais geralmente revelam elevação dos marcadores de necrose miocárdica. A troponina, embora elevada, tipicamente não atinge níveis tão altos como nos casos de SCA⁸. Quando isso ocorre no paciente com MT, é preditivo de pior evolução clínica⁸. Outra alteração frequente é a elevação do peptídeo natriurético tipo B e N-terminal pró-hormônio do peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP), que atingem pico de 24 a 48 horas após início do quadro clínico¹⁹. Segundo Nguyen et al.¹⁹, a elevação do NT-proBNP é proporcional ao grau de ativação simpática, disfunção sistólica do VE e aos níveis de proteína C-reativa.

Já o ETT mostra alterações de contração segmentar, sendo o cateterismo cardíaco essencial para mostrar ausência de lesões ateromatosas significativas², como ocorreu no presente caso. A ressonância magnética cardíaca pode ser utilizada no diagnóstico da MT, principalmente

quando o ETT é tecnicamente limitado e/ ou quando há uma doença coronariana coexistente. O realce tardio do gadolínio está ausente na MT, enquanto está presente na miocardite e no infarto do miocárdio. Na ressonância do paciente com miocardiopatia por estresse pode ser observado edema focal, justamente nas áreas com anormalidade do movimento, permitindo uma localização anatômica precisa. Eitel et al.²⁰ demonstraram que até 81% dos pacientes com MT apresentam esse edema no local com anormalidade de movimentação, porém edema miocárdico também é observado no infarto agudo do miocárdio e na miocardite. A ressonância também permite a identificação de trombo em algum dos ventrículos, que pode passar despercebido ao ETT²¹. Embora a angiografia coronariana com ventriculografia seja o método padrão ouro para diagnóstico ou exclusão de MT, a Sociedade Europeia de Cardiologia indica a utilização do *InterTAK Diagnostic Score* (Tabela 2), que pode auxiliar na identificação e estratificação desta miocardiopatia. Utilizando apenas critérios clínicos e eletrocardiográficos, o escore torna-se uma ferramenta acessível e simples de ser usada na sala de emergência^{18,22}.

Tabela 2. InterTAK Diagnostic Score para avaliação inicial da probabilidade de miocardiopatia de Takotsubo

Critérios	Pontuação
Sexo feminino	25 pontos
Estresse emocional	24 pontos
Estresse físico	13 pontos
Sem depressão do segmento ST*	12 pontos
Desordens psiquiátricas	11 pontos
Desordens neurológicas	9 pontos
Prolongamento do QTc	6 pontos
Interpretação	
Baixa/ intermediária probabilidade de MT	≤ 70 pontos
Alta probabilidade de MT	> 70 pontos

*Exceto na derivação aVR; QTc: intervalo QT corrigido; MT: miocardiopatia de Takotsubo

O tratamento inicial é de suporte, a depender das comorbidades e do estado hemodinâmico do paciente. Em

Responsabilidades dos Autores: Design do estudo: *GHBG*. Aquisição de dados: *GHBG, LAP, JCSFN e JBSF*. Análise dos dados: *GHBG, LAP, JCSFN, JBSF e DCSF*. Desenvolvimento e edição do manuscrito: *GHBG e DCSF*.

REFERÊNCIAS

1. Ono R, Falcão L. Takotsubo cardiomyopathy systematic review: pathophysiologic process, clinical presentation and diagnostic approach to Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2016;209:196-205. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.012.
2. Kato K, Kitahara H, Fujimoto Y, Sakai Y, Ishibashi I, Himi T, et al. Prevalence and clinical features of focal Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation J*. 2016;80(8):1824-9. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0360.

casos de choque cardiogênico na ausência de obstrução da via de saída do VE, pode-se optar pelo uso cauteloso de inotrópicos⁴.

Dentre as possibilidades terapêuticas para o seguimento da MT, pode ser utilizado betabloqueador ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), ou mesmo a combinação dessas duas classes. Brunetti et al.²³ concluíram, em uma metanálise, que IECA está significativamente associado a menores taxas de recorrência de MT quando comparado aos betabloqueadores, deixando clara a necessidade de novos estudos prospectivos randomizados. Na ausência desses estudos randomizados avaliando qual seria o tratamento mais efetivo para pacientes com MT, a escolha é empírica e individualizada caso a caso. No entanto, literaturas internacionais têm indicado terapia combinada de betabloqueador e IECA, especialmente em pacientes com disfunção importante de VE²⁴. Se, concomitantemente, houver aterosclerose coronariana, estão indicadas estatina e aspirina²².

Embora a maioria dos pacientes com MT se recupere, as taxas de complicações intra-hospitalares são semelhantes às observadas na SCA⁸. O Registro Internacional de Takotsubo⁸, ao comparar MT com SCA, encontrou, respectivamente, taxas de 19,1% versus 19,3% para o risco de choque cardiogênico, uso de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva, ressuscitação cardiopulmonar e morte. Em revisão sistemática, Singh et al.²⁵ também mostraram que complicações agudas são relativamente frequentes na MT, com insuficiência cardíaca aguda em cerca de um terço dos casos, edema agudo de pulmão em 21%, choque cardiogênico em 8% e desfecho para óbito em 3,5% dos pacientes. A taxa de recorrência precoce (em até seis meses) foi estimada em 1,5%, e 5% quando considerado até seis anos após o primeiro episódio.

CONCLUSÃO

O caso relatado demonstra relevância por tratar-se de uma paciente mais jovem do que o esperado para apresentar miocardiopatia de Takotsubo, além da ocorrência de acinesia da parede anterior do ventrículo esquerdo, caracterizando o tipo apical. Assim, a miocardiopatia de Takotsubo é um importante diagnóstico diferencial a ser considerado em pacientes com apresentação clínica de síndrome coronariana aguda.

3. Lyon A, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the taskforce on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Failure*. 2015;18(1):8-27. doi: 10.1002/ehfj.424.
4. Yoshikawa T. Takotsubo cardiomyopathy, a new concept of cardiomyopathy: clinical features and pathophysiology. *Int J Cardiol*. 2015;182:297-303. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.116.
5. Pelliccia F, Parodi G, Greco C, Antoniucci D, Brenner R, Bossone E, et al. Comorbidities frequency in Takotsubo syndrome: an international collaborative systematic review including 1109 patients. *Am J Med*. 2015;128(6):654-e11. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.016.
6. Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, Killermann DP, Mayer B, Hartmann F, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (Tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest*. 2007;132(3):809. doi: https://doi.org/10.1378/chest.07-0608.
7. 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. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl032.
8. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:929-38. doi: 10.1056/NEJMoa1406761.
9. Roshanzamir S, Showkathali R. Takotsubo cardiomyopathy: a short review. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(3):191-6. doi: 10.2174/1573403X11309030003.
10. Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J*. 2012;164 (1):66-71. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.020.
11. Nascimento FO, Larrauri-Reyes MC, Santana O, Pérez-Caminero M, Lamas GA. Comparison of stress cardiomyopathy in hispanic and non-hispanic patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(1):67-8. doi: 10.1016/j.recesp.2012.05.009.
12. Mejía-Rentería H, Núñez-Gil I. Takotsubo syndrome: advances in the understanding and management of an enigmatic stress cardiomyopathy. *World J Cardiol*. 2016;8(7):413. doi: 10.4330/wjc.v8.i7.413.
13. Redfors B, Shao Y, Ali A, Omerovic E. Current hypotheses regarding the pathophysiology behind the Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):771-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.156.
14. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulation*. 2017;135(24):2426-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027121.
15. Wang Y, Xia L, Shen X, Han G, Feng D, Xiao H, et al. A new insight into sudden cardiac death in young people: a systematic review of cases of Takotsubo cardiomyopathy. *Medicine*. 2015;94(32). doi: 10.1097/MD.0000000000001174.
16. Yaeht K, N'kenon W, Belle L, Bataille V, Hanssen M, Leddet P, et al. Management of Takotsubo cardiomyopathy in non-academic hospitals in France: the Observational French Syndromes of TakoTsubo (OFSETT) study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(1):4-12. doi: 10.1016/j.acvd.2015.08.004.
17. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(2):2032-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076.
18. Jung JM, Kim JG, Kim JB, Cho KH, Yu S, Oh K, et al. Takotsubo-like myocardial dysfunction in ischemic stroke: a hospital-based registry and systematic literature review. *Stroke*. 2016;47(11):2729-36. http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.116.014304/-/DC1.
19. Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlow AL, Mahadavan G, Chirkov YY, Kucia AM, et al. N-terminal pro-brain natriuretic protein levels in Takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2011;108:1316-21. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.047.
20. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA*. 2011;306(3):277-86. doi: 10.1001/jama.2011.992.
21. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (Tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(4):333-41. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.057.
22. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J*. 2018;39:2047-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehy077.
23. Brunetti ND, Santoro F, De Gennaro L, Correale M, Gaglione A, Di Biase M. Drug treatment rates with beta-blockers and ACE-inhibitors/angiotensin receptor blockers and recurrences in Takotsubo cardiomyopathy: a meta-regression analysis. *Int J Cardiol*. 2016;214:340-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.196.
24. Brunetti ND, Santoro F, De Gennaro L, Correale M, Gaglione A, Di Biase M, et al. Combined therapy with beta-blockers and ACE-inhibitors/angiotensin receptor blockers and recurrence of Takotsubo (stress) cardiomyopathy: A meta-regression study. *Int J Cardiol*. 2017;230:281-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.124.
25. Singh K, Carson K, Usmani Z, Sawhney G, Shah R, Horowitz J. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2014;174(3):696-701. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.221.

Submetido em: 18.02.2018

Aceito em: 05.10.2018