

**MECANISMOS
FISIOPATOLÓGICO,
FATORES
DESENCADEANTES E
PERSPECTIVA
TERAPÊUTICA VOLTADAS
PARA A SÍNDROME DE
TAKOTSUBO: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

**PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS, TRIGGERING FACTORS, AND
THERAPEUTIC PERSPECTIVES REGARDING TAKOTSUBO SYNDROME: A
LITERATURE REVIEW**

Ciências da Saúde • 12/09/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/789155492](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/789155492)

Amanda Beatriz Pinheiro Macedo
Isabela Guerreiro Diniz
Jéssica Fonseca Marcelino de Oliveira
Rodrigo de Sousa Rodrigues
Jullia Silva Vieira
Fernanda Leão Giestas
Davi de Mendonça Viana
Marcos Venícius Linhares de Lira
Rafael Aladim Guimãraes da Costa
Amanda Nogueira Salheb
Cecília Mariana Lobo de Araújo
Denzel Sanches Figueiredo Viana
Amanda Freitas Santiago Marinho
Maya Abdon D'oliveira Eluan Lima
Ana Reiry Marques Lima
Yan Oliveira Silva
Joao Vitor Maia de Oliveira
Cind Carolin dos Santos Cruz
Arthur Macedo da Silva
Anna Barbara Pinheiro Macedo

RESUMO

A Síndrome de Takotsubo (STT), também denominada cardiomiopatia induzida pelo estresse ou síndrome do coração partido, é uma síndrome cardiovascular aguda caracterizada por disfunção ventricular transitória, frequentemente desencadeada por intenso estresse emocional ou físico. Apesar de apresentar manifestações clínicas semelhantes às síndromes coronarianas agudas, geralmente não está associada à obstrução coronariana epicárdica significativa. Este estudo teve como objetivo analisar os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na STT, seus fatores desencadeantes e as perspectivas terapêuticas disponíveis. Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa, utilizando estudos indexados nas bases PubMed/MEDLINE, LILACS e Google Scholar, além de documentos de consenso internacional e literatura científica recente. A análise evidenciou que a hiperativação simpática e a elevação abrupta das catecolaminas constituem mecanismos centrais da síndrome, relacionados à toxicidade dos cardiomiócitos, sobrecarga intracelular de cálcio, estresse oxidativo, disfunção microvascular coronariana e alterações autonômicas. Também foram identificadas evidências sobre a participação do eixo cérebro-corção, processos inflamatórios, alterações endoteliais, edema miocárdico e deficiência estrogênica. Os desencadeantes incluem eventos emocionais, físicos, neurológicos e iatrogênicos. O tratamento permanece individualizado e direcionado às manifestações e complicações, não havendo terapia farmacológica específica definitivamente estabelecida para prevenção da recorrência. As perspectivas futuras incluem medicina de precisão, biomarcadores, métodos avançados de imagem e terapias direcionadas à microcirculação e ao eixo cérebro-corção.

Palavras-chave: Síndrome de Takotsubo; Cardiomiopatia por estresse; Catecolaminas; Disfunção microvascular; Cardiomiopatia.

ABSTRACT

O Takotsubo Syndrome (TTS), also known as stress-induced cardiomyopathy or broken heart syndrome, is an acute cardiovascular syndrome characterized by transient ventricular dysfunction, frequently triggered by intense emotional or physical stress. Although it presents clinical manifestations similar to acute coronary syndromes, it is generally not associated with significant epicardial coronary artery obstruction. This study aimed to analyze the main pathophysiological mechanisms involved in TTS, its triggering factors, and current therapeutic perspectives. A narrative literature review was conducted using studies indexed in PubMed/MEDLINE, LILACS, and Google Scholar, as well as international consensus documents and recent scientific literature. The analysis demonstrated that sympathetic hyperactivation and an abrupt increase in catecholamine levels are central mechanisms of the syndrome, associated with cardiomyocyte toxicity, intracellular calcium overload, oxidative stress, coronary microvascular dysfunction, and autonomic regulation abnormalities. Recent evidence also indicates the involvement of the brain-heart axis, inflammatory processes, endothelial alterations, myocardial edema, and hormonal mechanisms related to estrogen deficiency. Triggers may be emotional, physical, neurological, or iatrogenic, including grief, interpersonal conflicts, fear, surgical procedures, sepsis, neurological diseases, and critical conditions. Treatment remains individualized and primarily focused on clinical manifestations and complications, as no specific pharmacological therapy has been definitively established for recurrence prevention. Future perspectives include precision medicine, biomarker development, advanced imaging techniques, and therapies targeting coronary microcirculation and the brain-heart axis.

Keywords: Takotsubo syndrome; Stress cardiomyopathy; Catecholamines; Microvascular dysfunction; Cardiomyopathy.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Takotsubo (STT) é uma condição cardiovascular aguda caracterizada por disfunção transitória da contratilidade ventricular, geralmente acompanhada por alterações eletrocardiográficas e elevação dos biomarcadores de lesão miocárdica. Sua denominação deriva do recipiente japonês tradicional utilizado para captura de polvos, cujo formato se assemelha à configuração adquirida pelo ventrículo esquerdo na forma clássica da doença, caracterizada por acinesia ou hipocinesia dos segmentos apicais associada à hipercontratilidade basal (Ghadri et al., 2018).

Desde sua primeira descrição, a STT passou de uma condição inicialmente considerada rara para uma síndrome reconhecida internacionalmente. Seu diagnóstico tornou-se particularmente relevante devido à semelhança com as síndromes coronarianas agudas. Pacientes podem apresentar dor torácica, dispneia, alterações do segmento ST ou da onda T e aumento da troponina, tornando necessária investigação imediata para exclusão de infarto agudo do miocárdio. Entretanto, a distribuição da alteração da contratilidade frequentemente ultrapassa o território de uma única artéria coronária e tende a apresentar recuperação espontânea ou progressiva da função ventricular (Ghadri et al., 2018).

A doença apresenta forte predomínio em mulheres, principalmente após a menopausa. Essa característica epidemiológica despertou interesse acerca da participação dos hormônios sexuais na

suscetibilidade cardiovascular ao estresse. Os estrogênios apresentam efeitos sobre a função endotelial, a vasodilatação e a resposta autonômica, sendo possível que sua redução após a menopausa contribua para aumentar a vulnerabilidade miocárdica à descarga catecolaminérgica.

Apesar da associação popular com eventos emocionais, a STT não constitui uma doença exclusivamente psicológica. Diversos fatores físicos podem precipitar o quadro, incluindo cirurgias, sepse, insuficiência respiratória, doenças neurológicas, dor intensa, trauma e outras condições críticas. A diversidade dos desencadeantes demonstra que o fenômeno provavelmente depende da interação entre um estímulo estressor e uma susceptibilidade individual (Ghadri et al., 2018).

Durante muitos anos, a recuperação da função ventricular levou à interpretação de que a síndrome possuía evolução invariavelmente benigna. Estudos posteriores, contudo, demonstraram que a fase aguda pode apresentar complicações relevantes, como insuficiência cardíaca, edema pulmonar, choque cardiogênico, arritmias ventriculares, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, trombo intracavitário e eventos tromboembólicos. Dessa maneira, a STT deve ser reconhecida como uma síndrome potencialmente grave, apesar de sua característica de reversibilidade funcional (Templin et al., 2015; Ghadri et al., 2018).

A compreensão da fisiopatologia também evoluiu. Embora a hiperativação do sistema nervoso simpático e o excesso de catecolaminas permaneçam como mecanismos centrais, evidências atuais sugerem que a síndrome resulta da interação entre alterações neuro-hormonais, microvasculares, endoteliais, metabólicas e

inflamatórias. A disfunção microvascular coronariana, a alteração do eixo cérebro-coração e o edema miocárdico são particularmente importantes para compreender por que ocorre uma redução tão significativa da função ventricular mesmo sem uma obstrução coronariana responsável pelo quadro (Pelliccia et al., 2017; Ghadri et al., 2018).

Diante desse cenário, compreender os mecanismos envolvidos na STT torna-se fundamental para melhorar seu reconhecimento, tratamento e prognóstico. Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar os mecanismos fisiopatológicos associados à Síndrome de Takotsubo, os principais fatores desencadeantes e as perspectivas terapêuticas atuais e futuras.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA OU REVISÃO DA LITERATURA

A literatura demonstra que a Síndrome de Takotsubo apresenta evolução clínica variável, podendo ocorrer desde recuperação da função ventricular até complicações cardiovasculares graves. No International Takotsubo Registry, Templin et al. (2015) observaram predominância de mulheres, especialmente após a menopausa, além da associação da síndrome com eventos emocionais e condições físicas agudas. Esses resultados contribuíram para ampliar a compreensão da doença e afastar a ideia de que sua evolução seja necessariamente benigna.

Em relação aos mecanismos envolvidos, a hiperativação do sistema nervoso simpático e a exposição excessiva às catecolaminas são consideradas componentes importantes da fisiopatologia. Entretanto, evidências mais recentes demonstram que a síndrome resulta da interação de diferentes mecanismos, incluindo alterações

da microcirculação coronariana, disfunção endotelial e comunicação entre os sistemas nervoso e cardiovascular (Pelliccia et al., 2017; Ghadri et al., 2018; Crea et al., 2024).

A manifestação ventricular também apresenta heterogeneidade. Embora o padrão de disfunção apical seja o mais frequente, formas médio-ventricular, basal e focal também podem ocorrer. Essa diversidade demonstra que o acometimento miocárdico não segue um único padrão anatômico, aspecto relevante para a interpretação dos exames de imagem e avaliação clínica (Ghadri et al., 2016).

A ressonância magnética cardíaca acrescentou informações importantes para a caracterização da síndrome. Eitel et al. (2008) demonstraram a presença de edema miocárdico durante a fase aguda, contribuindo para explicar a natureza transitória da disfunção ventricular. Além disso, a caracterização tecidual por ressonância pode auxiliar na diferenciação entre Takotsubo, infarto do miocárdio e miocardite, especialmente em situações nas quais os achados clínicos iniciais são semelhantes.

As complicações também constituem aspecto relevante da evolução clínica. Santoro et al. (2019) identificaram ocorrência de trombo ventricular e eventos embólicos, especialmente em pacientes com maior comprometimento da função ventricular e determinadas características clínicas. Alterações elétricas também podem estar presentes, sendo o prolongamento do intervalo QT um fator relacionado ao risco de arritmias potencialmente graves (La Vecchia et al., 2024).

Quanto ao tratamento, ainda não existe uma terapia farmacológica específica capaz de interromper diretamente os mecanismos

responsáveis pela síndrome. A abordagem permanece predominantemente individualizada e direcionada à estabilização clínica, à recuperação da função ventricular e ao tratamento das complicações. Embora betabloqueadores e inibidores do sistema renina-angiotensina sejam frequentemente empregados, seus benefícios na prevenção de recorrência permanecem incertos. Em uma meta-análise em rede, Santoro et al. (2024) não identificaram redução estatisticamente significativa da recorrência com betabloqueadores, inibidores do sistema renina-angiotensina ou sua associação.

Dessa forma, os estudos disponíveis sustentam a compreensão da Síndrome de Takotsubo como uma condição cardiovascular multifatorial, cuja manifestação resulta da interação entre alterações neuro-hormonais, vasculares e miocárdicas. Apesar dos avanços no diagnóstico e na compreensão de seus mecanismos, permanecem lacunas relacionadas à identificação de pacientes de maior risco e ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas específicas. Nesse contexto, investigações sobre disfunção microvascular, inflamação, alterações autonômicas e biomarcadores representam perspectivas relevantes para o aprimoramento da abordagem da doença

3. METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica de caráter descritivo e abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de reunir e analisar informações científicas acerca dos mecanismos fisiopatológicos, dos principais fatores desencadeantes, das manifestações clínicas, das complicações e das perspectivas terapêuticas relacionadas à Síndrome de Takotsubo. A escolha desse método possibilita a integração de diferentes perspectivas

disponíveis na literatura, permitindo uma compreensão ampla e atualizada da doença, especialmente diante da complexidade de seus mecanismos fisiopatológicos e da existência de lacunas relacionadas ao tratamento.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Scholar. Foram utilizados, de forma isolada e combinada, descritores relacionados à temática, incluindo “Takotsubo syndrome”, “Takotsubo cardiomyopathy”, “stress cardiomyopathy”, “síndrome de Takotsubo”, “cardiomiopatia de estresse”, “pathophysiology”, “triggers”, “microvascular dysfunction”, “treatment” e termos correspondentes em português. A estratégia de busca procurou contemplar estudos relacionados tanto aos mecanismos envolvidos na síndrome quanto às suas manifestações clínicas, fatores precipitantes, métodos diagnósticos, complicações e abordagens terapêuticas.

Foram priorizadas publicações científicas que apresentassem relevância direta para os objetivos da pesquisa, com preferência por estudos originais, revisões sistemáticas, metanálises, documentos de consenso de especialistas e diretrizes relacionadas à Síndrome de Takotsubo. Também foram considerados trabalhos recentes que contribuíssem para a atualização dos conhecimentos acerca da fisiopatologia, do diagnóstico e do manejo clínico. Estudos clássicos foram incorporados quando apresentavam importância histórica ou científica para a compreensão da evolução do conhecimento sobre a síndrome.

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos disponíveis em bases científicas reconhecidas, publicados em periódicos científicos e que apresentassem conteúdo relacionado aos objetivos desta revisão. Foram excluídos trabalhos duplicados, publicações sem relação direta com a temática central, textos cuja abordagem não contribuísse para a compreensão dos aspectos investigados e materiais sem informações científicas suficientes para fundamentar a análise. A seleção dos estudos ocorreu inicialmente pela avaliação de seus títulos e resumos, seguida da leitura do conteúdo considerado pertinente ao desenvolvimento da revisão.

Após a seleção, as informações relevantes foram organizadas de acordo com os principais eixos temáticos do estudo: características clínicas e epidemiológicas, fatores desencadeantes, mecanismos fisiopatológicos, padrões de acometimento ventricular, métodos diagnósticos, alterações observadas nos exames de imagem, complicações cardiovasculares, prognóstico e estratégias terapêuticas. Essa organização permitiu comparar diferentes achados da literatura e identificar aspectos de concordância, divergências e lacunas existentes no conhecimento científico atual.

A análise dos estudos foi realizada de maneira qualitativa e interpretativa, buscando estabelecer uma síntese crítica das evidências encontradas. Não foram realizadas análises estatísticas próprias ou metanálise dos dados obtidos, uma vez que o propósito do trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica narrativa dos conhecimentos disponíveis. Dessa forma, os resultados apresentados foram construídos a partir da comparação e integração das informações provenientes das diferentes publicações selecionadas.

Por se tratar de uma pesquisa baseada exclusivamente em dados secundários provenientes de publicações científicas, sem envolvimento direto de seres humanos, coleta de material biológico ou acesso a informações individuais de pacientes, não houve necessidade de submissão do estudo a Comitê de Ética em Pesquisa. A redação final foi elaborada de forma autoral, com síntese e paráfrase das informações encontradas na literatura, mantendo-se a devida indicação das fontes utilizadas e buscando evitar a reprodução literal dos textos consultados

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES OU ANÁLISE DOS DADOS

4.1. Características Clínicas e Epidemiológicas

A análise da literatura demonstra que a Síndrome de Takotsubo (STT) possui um perfil clínico característico, mas não exclusivo, marcado pela predominância em mulheres, especialmente após a menopausa, pela associação frequente com situações de estresse físico ou emocional e pela possibilidade de manifestações semelhantes às síndromes coronarianas agudas. No International Takotsubo Registry, Templin et al. (2015) avaliaram 1.750 pacientes e identificaram predominância feminina de 89,8%, com média de idade de 66,8 anos. Eventos emocionais foram observados em 27,7% dos casos, eventos físicos em 36,0%, enquanto 28,5% dos pacientes não apresentaram gatilho evidente. Esses achados são importantes porque demonstram que a doença não pode ser compreendida apenas como consequência de sofrimento emocional, devendo ser considerada também diante de condições fisiológicas capazes de provocar intensa ativação neuro-hormonal.

A apresentação clínica inicial frequentemente se sobrepõe à síndrome coronariana aguda. Dor torácica, dispneia, alterações do segmento ST ou da onda T e elevação de biomarcadores cardíacos podem ocorrer em ambas as condições. Essa sobreposição determina a necessidade de investigação imediata, principalmente em pacientes com alterações eletrocardiográficas compatíveis com isquemia. Entretanto, na STT, a distribuição da alteração contrátil geralmente ultrapassa o território de uma única artéria coronária, e a recuperação ventricular ao longo do acompanhamento constitui uma característica importante.

Outro aspecto epidemiológico relevante é a associação com doenças neurológicas e psiquiátricas. No registro internacional, esses antecedentes foram mais frequentes entre os pacientes com STT do que entre aqueles com síndrome coronariana aguda. Essa associação fortalece a hipótese de participação do sistema nervoso autônomo e do eixo cérebro-corção na gênese da síndrome, embora não permita estabelecer uma relação causal simples entre transtornos psiquiátricos e STT.

A epidemiologia também deve ser interpretada à luz da heterogeneidade dos gatilhos. Entre os fatores físicos descritos estão procedimentos cirúrgicos, doenças neurológicas agudas, infecções, insuficiência respiratória, dor intensa, trauma e outras situações críticas. Em contraste, gatilhos emocionais podem incluir luto, medo, conflitos interpessoais, ansiedade intensa e eventos inesperados. A existência de pacientes sem fator precipitante identificável sugere que o gatilho é apenas um componente de um processo mais complexo, no qual predisposição biológica, resposta autonômica, características vasculares e condições clínicas individuais determinam a intensidade da resposta cardíaca.

A associação com o período pós-menopausa também merece discussão. A redução da influência estrogênica após a menopausa pode modificar a função endotelial, a reatividade vascular e a resposta ao estresse. Embora essa hipótese seja biologicamente plausível, o estado hormonal isoladamente não explica a ocorrência da síndrome. O predomínio feminino provavelmente resulta de uma combinação de fatores hormonais, autonômicos, vasculares e psicofisiológicos.

4.2. Diferentes Padrões de Acometimento Ventricular

A STT apresenta importante heterogeneidade morfológica. O padrão apical é o fenótipo clássico e o mais frequente, caracterizado por hipocinesia ou acinesia dos segmentos apicais associada à hipercontratilidade relativa das regiões basais. Entretanto, também são reconhecidos os padrões médio-ventricular, basal e focal. A identificação desses fenótipos é relevante porque demonstra que a síndrome não representa uma alteração anatômica única, mas um conjunto de manifestações de disfunção ventricular potencialmente relacionadas por mecanismos fisiopatológicos comuns.

No International Takotsubo Registry, o padrão apical correspondeu à maioria dos casos, enquanto os fenótipos alternativos representaram uma parcela menor, porém clinicamente relevante. O padrão médio-ventricular apresenta hipocinesia predominante dos segmentos médios, com preservação relativa das regiões apicais e basais. No padrão basal, também denominado invertido, o comprometimento concentra-se nas regiões basais, enquanto o ápice apresenta hipercontratilidade relativa. Já a forma focal envolve uma área mais limitada de disfunção.

A distribuição espacial das alterações é um dos elementos que diferenciam a STT de um infarto convencional relacionado à obstrução de uma artéria coronária. A alteração de contratilidade pode envolver segmentos correspondentes a diferentes territórios vasculares, o que constitui uma pista diagnóstica relevante. Ainda assim, a presença de doença arterial coronariana não exclui automaticamente a STT, razão pela qual a interpretação deve integrar angiografia, eletrocardiograma, biomarcadores e métodos de imagem.

A diversidade de fenótipos também levanta questões sobre os mecanismos responsáveis pela localização da disfunção. Uma explicação baseada exclusivamente na distribuição anatômica da inervação simpática não é suficiente para justificar todos os padrões observados. A heterogeneidade regional da densidade de receptores adrenérgicos, alterações microvasculares, características metabólicas e diferenças na resposta ao estresse podem participar da determinação do território acometido.

4.3. Estratégias Diagnósticas

A hiperativação do sistema nervoso simpático e a elevação das catecolaminas constituem uma das principais hipóteses fisiopatológicas da STT. Situações de estresse intenso podem aumentar a liberação de adrenalina e noradrenalina, produzindo alterações simultâneas na frequência cardíaca, pressão arterial, contratilidade e circulação coronariana. Em indivíduos suscetíveis, essa resposta pode exceder a capacidade adaptativa do miocárdio e desencadear disfunção ventricular transitória.

A toxicidade catecolaminérgica pode ocorrer por diferentes vias. Concentrações elevadas de catecolaminas aumentam a demanda energética do cardiomiócito, modificam o metabolismo intracelular e favorecem alterações na homeostase do cálcio. A sobrecarga de cálcio pode comprometer a eficiência da contração e contribuir para lesão celular reversível. Paralelamente, o aumento do estresse oxidativo pode provocar alterações de membranas, proteínas e organelas, ampliando a disfunção miocárdica.

Outro mecanismo proposto envolve a sinalização dos receptores β -adrenérgicos. Em situações de concentração muito elevada de adrenalina, alterações na sinalização desses receptores podem modificar a resposta contrátil do cardiomiócito. Esse fenômeno é particularmente interessante para explicar por que a exposição a catecolaminas pode produzir inicialmente uma resposta fisiológica e, quando excessiva, contribuir para depressão transitória da função ventricular.

A hipótese catecolaminérgica, entretanto, não deve ser interpretada como explicação isolada. A magnitude da descarga simpática não determina necessariamente a ocorrência ou a gravidade da STT em todos os indivíduos. A resposta final provavelmente depende da interação entre receptores adrenérgicos, microcirculação, endotélio, inflamação, metabolismo celular e predisposição individual. Dessa maneira, a catecolamina pode ser entendida como um elemento desencadeador dentro de uma rede fisiopatológica mais ampla.

4.4. Eixo Cérebro-Coração e Alterações Autonômicas

A relação entre cérebro e coração constitui uma dimensão cada vez mais relevante na compreensão da STT. O sistema nervoso

autônomo regula frequência cardíaca, contratilidade, tônus vascular e resposta cardiovascular ao estresse. Uma ativação simpática intensa e desproporcional pode promover alterações cardíacas importantes, enquanto alterações centrais relacionadas ao processamento do estresse podem modificar a resposta autonômica.

Estudos de revisão sobre disfunção do sistema nervoso autônomo sugerem que pacientes com STT podem apresentar alterações na regulação autonômica e na interação entre estruturas cerebrais e cardiovasculares. A associação da síndrome com eventos neurológicos, como acidente vascular cerebral e hemorragia subaracnoidea, também reforça a possibilidade de que alterações centrais possam funcionar como gatilhos para uma resposta cardíaca característica.

O conceito de eixo cérebro-corção amplia a interpretação da doença porque permite compreender o estresse como fenômeno fisiológico integrado. O cérebro identifica e processa estímulos potencialmente ameaçadores, desencadeia respostas autonômicas e neuroendócrinas e, conseqüentemente, modifica a função cardiovascular. Quando essa resposta é intensa ou ocorre em um organismo suscetível, pode contribuir para o desenvolvimento da disfunção ventricular.

Essa perspectiva também ajuda a explicar por que condições físicas graves podem precipitar STT. Sepses, insuficiência respiratória, dor intensa e doenças neurológicas não precisam produzir uma experiência emocional típica para provocar intensa ativação simpática. O organismo interpreta a agressão física como ameaça e mobiliza respostas sistêmicas que podem afetar o coração.

4.5. Disfunção Microvascular Coronariana

A disfunção microvascular coronariana constitui atualmente um dos mecanismos de maior interesse na STT. A microcirculação exerce papel fundamental na distribuição do fluxo sanguíneo ao miocárdio e na adaptação da perfusão às necessidades metabólicas. Alterações nessa rede podem produzir redução da capacidade de aumentar o fluxo coronariano mesmo quando não existe uma obstrução epicárdica significativa.

A literatura recente reforça a importância desse mecanismo, mas também demonstra que sua relação causal com a STT ainda não está completamente estabelecida. Arcari et al. (2026) realizaram uma revisão sistemática que identificou 35 estudos sobre disfunção microvascular em STT. Os estudos utilizaram diferentes métodos de avaliação, incluindo índices derivados da angiografia coronariana, medidas invasivas como o índice de resistência microcirculatória, ecocardiografia, medicina nuclear e ressonância magnética cardíaca. A prevalência de disfunção microvascular variou amplamente, entre 35% e 100%, dependendo da técnica e dos critérios empregados. A revisão também observou associação consistente entre disfunção microvascular e maior comprometimento sistólico, enquanto a evidência sobre sua relação com biomarcadores inflamatórios ainda permanece limitada.

Esses dados têm duas implicações. Primeiro, a presença variável de disfunção microvascular questiona a ideia de que ela seja obrigatoriamente o evento inicial em todos os casos de STT. Segundo, a associação com maior comprometimento ventricular e com desfechos adversos indica que a microcirculação pode funcionar como marcador de gravidade, ainda que não esteja

demonstrado que sua alteração seja sempre a causa primária da síndrome.

A direção da relação causal permanece, portanto, uma questão central. A hiperatividade simpática pode provocar vasoconstrição microvascular, aumentar a resistência vascular e alterar a perfusão. Por outro lado, uma microcirculação previamente vulnerável poderia aumentar a suscetibilidade do miocárdio a uma descarga catecolaminérgica. Também é possível que exista um processo bidirecional, no qual a descarga neuro-hormonal inicia a disfunção e a alteração microvascular prolonga ou intensifica a redução da função ventricular.

A relevância prognóstica desse mecanismo ganhou força com análises recentes. Yosofi et al. (2026) avaliaram dados individuais de 166 pacientes com STT provenientes de nove coortes prospectivas e observaram associação entre medidas de disfunção microvascular, especialmente o índice de resistência microcirculatória, e mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares e cerebrovasculares adversos. Esses resultados apoiam o potencial prognóstico da avaliação microvascular, embora ainda não demonstrem que a microcirculação seja um alvo terapêutico eficaz.

Dessa forma, a disfunção microvascular deve ser apresentada no contexto atual como mecanismo plausível, marcador potencial de gravidade e área promissora de investigação, e não como causa única e comprovada da STT.

4.6. Disfunção Endotelial e Alterações Vasculares

A função endotelial participa da regulação do tônus vascular, da inflamação e da interação entre sangue e parede vascular.

Alterações endoteliais podem modificar a capacidade de vasodilatação e favorecer respostas vasoconstritoras, tornando o sistema cardiovascular mais vulnerável a estímulos intensos.

Na STT, a descarga catecolaminérgica pode alterar a função endotelial diretamente ou por meio do aumento do estresse oxidativo. A redução da biodisponibilidade de óxido nítrico e o desequilíbrio entre mecanismos vasodilatadores e vasoconstritores podem contribuir para a alteração do fluxo microvascular. Esse fenômeno é particularmente relevante porque a microcirculação não depende apenas da anatomia dos vasos, mas também da capacidade funcional do endotélio de adaptar o fluxo às necessidades do tecido.

A disfunção endotelial também pode interagir com inflamação e alterações hormonais. O período pós-menopausa, por exemplo, está associado a mudanças na função vascular, enquanto condições sistêmicas como diabetes, hipertensão e doenças inflamatórias podem modificar a reatividade endotelial. Esses fatores não são suficientes para explicar isoladamente a STT, mas podem contribuir para um estado de maior vulnerabilidade cardiovascular.

A relação entre endotélio e microcirculação reforça o caráter integrado da fisiopatologia. O estímulo estressor, a descarga simpática, a vasoconstrição, a alteração da perfusão e a disfunção miocárdica podem formar um circuito de retroalimentação. Essa interpretação é mais compatível com os dados atuais do que um modelo baseado em uma única lesão ou mecanismo.

4.7. Inflamação e Resposta Imunológica

A inflamação sistêmica e miocárdica é outro componente investigado na STT. A ativação intensa do sistema simpático pode interagir com células imunes e modificar a produção de mediadores inflamatórios. Alterações em citocinas e células inflamatórias foram descritas durante a fase aguda, levantando a hipótese de que a resposta imune participe tanto da instalação quanto da resolução da disfunção ventricular.

A inflamação pode contribuir para a disfunção por diferentes mecanismos. Citocinas pró-inflamatórias podem alterar a função endotelial, aumentar o estresse oxidativo e modificar a contratilidade. Ao mesmo tempo, células inflamatórias recrutadas para o tecido cardíaco podem participar da remoção de componentes celulares danificados e da recuperação estrutural.

Entretanto, a existência de marcadores inflamatórios elevados não significa necessariamente que a inflamação seja a causa inicial da doença. A própria lesão miocárdica e a ativação neuro-hormonal podem produzir uma resposta inflamatória secundária. A distinção entre causa, consequência e mecanismo de amplificação permanece uma das dificuldades da pesquisa.

La Vecchia et al. (2024), ao revisar as arritmias potencialmente fatais na STT, destacaram que a hiperatividade simpática e a ativação inflamatória podem atuar conjuntamente na instabilidade elétrica. Essa interação é importante porque demonstra que os mecanismos fisiopatológicos não se limitam à redução da contratilidade, podendo também afetar a condução elétrica e a repolarização ventricular.

A investigação de terapias anti-inflamatórias específicas permanece experimental. Ainda não há evidência clínica suficiente para recomendar tratamento anti-inflamatório direcionado como estratégia padrão para STT. Estudos futuros precisarão definir quais subgrupos apresentam maior ativação inflamatória e se a modulação dessa resposta modifica desfechos clínicos.

4.8. Edema Miocárdico, Metabolismo e Lesão Celular

A ressonância magnética cardíaca contribuiu de forma decisiva para demonstrar que a STT envolve alterações teciduais além da simples redução da fração de ejeção. O edema miocárdico é frequentemente observado na fase aguda e pode atingir áreas correspondentes ao território de disfunção ventricular.

O trabalho de Eitel et al. (2008) demonstrou edema miocárdico por ressonância magnética em pacientes com STT, fornecendo uma explicação para a reversibilidade observada ao longo da evolução. A presença de edema, associada à ausência de um padrão típico de necrose isquêmica extensa, ajuda a diferenciar a STT de outras formas de lesão miocárdica.

O edema também pode contribuir para a alteração da função contrátil por modificar o ambiente extracelular e a interação entre as fibras miocárdicas. A resolução do edema acompanha, em muitos casos, a recuperação da função ventricular, embora a normalização da fração de ejeção não signifique necessariamente recuperação imediata de todos os aspectos funcionais do coração.

Do ponto de vista metabólico, o excesso de catecolaminas aumenta a demanda energética do miocárdio e pode modificar o uso de substratos energéticos. A sobrecarga metabólica, associada ao

estresse oxidativo e às alterações de cálcio intracelular, pode produzir disfunção dos cardiomiócitos sem necessariamente causar necrose irreversível extensa. Esse modelo ajuda a explicar a coexistência de importante alteração contrátil, elevação de biomarcadores e recuperação posterior.

A compreensão desses mecanismos reforça a importância da caracterização tecidual. A fração de ejeção representa uma medida global de desempenho, enquanto a ressonância permite observar alterações que ajudam a compreender a biologia da doença. Assim, métodos de imagem avançados têm valor não apenas diagnóstico, mas também fisiopatológico.

4.9. Biomarcadores e Relação Entre Troponina e Peptídeos Natriuréticos

A avaliação laboratorial ocupa posição importante no diagnóstico diferencial da STT. Troponinas cardíacas geralmente apresentam elevação, refletindo lesão miocárdica, enquanto os peptídeos natriuréticos podem estar significativamente aumentados em razão do estresse e da disfunção ventricular.

A interpretação desses biomarcadores deve ser feita em conjunto com dados clínicos e de imagem. A elevação da troponina não é suficiente para diferenciar STT de infarto do miocárdio, uma vez que ambas as condições podem produzir lesão miocárdica. Entretanto, em alguns pacientes com STT, a magnitude da elevação da troponina pode parecer desproporcionalmente pequena em relação à extensão da disfunção ventricular.

Os peptídeos natriuréticos, por sua vez, refletem estresse da parede ventricular e podem apresentar valores elevados. A combinação

entre marcadores de lesão miocárdica e marcadores de estresse ventricular pode fornecer informações adicionais sobre o fenótipo clínico, mas não substitui a investigação por imagem.

A busca por biomarcadores capazes de identificar suscetibilidade, gravidade ou risco de recorrência constitui uma área relevante. Marcadores relacionados à inflamação, atividade autonômica, metabolismo e função microvascular são candidatos potenciais, porém ainda não existe um biomarcador isolado com capacidade suficiente para confirmar STT ou prever de forma individualizada todos os desfechos clínicos.

4.10. Estratégias Diagnósticas e Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico da STT exige integração de informações clínicas, eletrocardiográficas, laboratoriais e de imagem. Como a apresentação inicial pode ser indistinguível de uma síndrome coronariana aguda, a investigação deve priorizar a exclusão de condições potencialmente fatais antes de assumir a hipótese de STT.

O InterTAK Diagnostic Score foi desenvolvido para estimar a probabilidade da síndrome em pacientes com apresentação compatível. O modelo considera variáveis como sexo feminino, presença de gatilho emocional ou físico, ausência de depressão do segmento ST, antecedentes de transtornos neurológicos ou psiquiátricos e prolongamento do intervalo QT. No estudo original, o escore apresentou elevada capacidade discriminatória, com área sob a curva de 0,971 na população de derivação e 0,901 na validação.

Apesar de sua utilidade, o escore não substitui métodos diagnósticos definitivos. Em pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda, a angiografia coronariana continua sendo

fundamental quando clinicamente indicada. A ecocardiografia permite avaliar a distribuição da alteração contrátil, a fração de ejeção, possíveis complicações mecânicas e a presença de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo.

A ressonância magnética cardíaca possui papel particularmente importante nos casos em que persiste dúvida diagnóstica. O método permite avaliar edema, função ventricular e padrões de realce tardio, contribuindo para diferenciar STT de miocardite e infarto do miocárdio.

A atualização do consenso internacional de 2024 também enfatiza a necessidade de individualizar a estratégia diagnóstica conforme a estabilidade clínica, a apresentação eletrocardiográfica e a probabilidade pré-teste. Dessa maneira, o diagnóstico não deve ser baseado em um único achado, mas na convergência de evidências.

4.11. Eletrocardiografia, Intervalo QT e Risco Arritmico

As alterações eletrocardiográficas são frequentes na STT e podem evoluir ao longo da fase aguda. Alterações do segmento ST, inversão de onda T e prolongamento do intervalo QT corrigido estão entre os achados descritos. A evolução temporal do eletrocardiograma também pode fornecer informações relevantes para acompanhamento.

O prolongamento do QT é particularmente importante porque pode aumentar a suscetibilidade a arritmias ventriculares. A instabilidade elétrica parece resultar da combinação entre alterações de repolarização, excesso de catecolaminas, inflamação e disfunção miocárdica.

La Vecchia et al. (2024) destacam que arritmias potencialmente fatais podem ocorrer durante a STT, incluindo taquiarritmias ventriculares e alterações atriais ou de condução. O risco não deve ser subestimado pelo caráter reversível da disfunção ventricular.

Na prática clínica, a avaliação seriada do eletrocardiograma e a monitorização adequada durante a fase aguda são importantes, sobretudo quando existe prolongamento significativo do QT, distúrbios eletrolíticos ou uso concomitante de medicamentos capazes de alterar a repolarização.

Esse aspecto também demonstra a necessidade de integrar a farmacoterapia ao risco elétrico. A seleção de medicamentos deve considerar efeitos sobre o intervalo QT, pressão arterial e função ventricular. A prevenção de fatores modificáveis, como hipocalcemia e hipomagnesemia, constitui medida de suporte importante em pacientes com risco arritmico.

4.12. Complicações Hemodinâmicas

Embora a recuperação da função ventricular seja frequente, a fase aguda pode ser marcada por instabilidade hemodinâmica. Insuficiência cardíaca aguda, edema pulmonar e choque cardiogênico são complicações reconhecidas e podem determinar necessidade de cuidados intensivos.

A obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo representa uma complicação particularmente importante porque pode modificar completamente a abordagem da hipotensão. A hipercontratilidade basal associada ao padrão apical pode contribuir para aumento do gradiente na via de saída, de modo que a avaliação ecocardiográfica é essencial quando existe instabilidade.

A interpretação da hipotensão também deve considerar a possibilidade de comprometimento do ventrículo direito, que pode ocorrer em associação à STT. Nesses casos, a avaliação hemodinâmica precisa ser individualizada, evitando intervenções que possam agravar a obstrução ou aumentar desnecessariamente a demanda miocárdica.

O choque cardiogênico na STT representa uma situação de elevado risco. Dados do International Takotsubo Registry demonstraram que fatores como gatilho físico, doença neurológica ou psiquiátrica aguda, níveis elevados de troponina e baixa fração de ejeção na admissão se associam a maior risco de complicações hospitalares.

Esses dados reforçam que a STT não deve ser tratada como uma condição de baixo risco apenas porque a função ventricular pode se recuperar. A gravidade deve ser determinada pela condição clínica atual e pela presença de fatores de risco.

4.13. Trombo Ventricular e Eventos Tromboembólicos

A redução importante da contratilidade ventricular, especialmente quando associada ao padrão apical, pode favorecer a formação de trombo intracavitário. A estase sanguínea em uma cavidade ventricular hipocinética ou acinética cria condições compatíveis com a tríade de Virchow, principalmente quando coexistem alterações endoteliais e estados pró-trombóticos.

Santoro et al. (2017) analisaram 541 pacientes do registro GEIST e identificaram trombo ventricular esquerdo em 2,2% dos casos, todos em mulheres com padrão de balonamento apical. Dois pacientes apresentaram acidente vascular cerebral antes do início da anticoagulação. Esses achados reforçam a importância da vigilância

em pacientes com grande acinesia apical e maior grau de lesão miocárdica.

A importância desse achado é clínica porque o trombo pode ocorrer mesmo em uma síndrome considerada transitória. A avaliação ecocardiográfica seriada pode ser necessária em pacientes com grande acinesia apical ou comprometimento ventricular importante.

A decisão sobre anticoagulação deve ser individualizada de acordo com risco tromboembólico e hemorrágico. Não existe indicação universal para anticoagulação de todos os pacientes com STT. Entretanto, a presença de trombo documentado ou de características associadas a elevado risco pode justificar intervenção conforme avaliação clínica.

A prevenção de eventos embólicos representa, portanto, outro exemplo de como a abordagem da STT precisa ir além da recuperação da fração de ejeção. A reversibilidade funcional não elimina o risco durante a fase aguda.

4.14. Tratamento da Fase Aguda

Não existe, até o momento, um tratamento farmacológico específico e universalmente comprovado capaz de interromper a fisiopatologia da STT. As estratégias permanecem direcionadas à estabilização hemodinâmica, tratamento de insuficiência cardíaca, controle de arritmias e prevenção ou tratamento de complicações.

A abordagem deve começar pela avaliação da estabilidade clínica. Pacientes com insuficiência cardíaca, hipotensão, choque ou alterações elétricas importantes necessitam de monitorização e tratamento individualizado. A ecocardiografia possui papel

fundamental na identificação de características que modificam a conduta, especialmente obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo.

Os betabloqueadores são frequentemente utilizados pela plausibilidade de reduzir os efeitos da hiperatividade simpática. Entretanto, seu uso deve considerar a presença de hipotensão, bradicardia e disfunção ventricular grave. Não se deve interpretar a plausibilidade fisiopatológica como evidência de eficácia preventiva comprovada.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina e outros fármacos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina podem ser empregados quando existe indicação clínica relacionada à disfunção ventricular ou insuficiência cardíaca. Contudo, a evidência específica para prevenção de recorrência é limitada.

Nos casos de choque, a escolha do suporte circulatório é complexa e depende do mecanismo predominante. Quando existe obstrução da via de saída, determinadas intervenções podem piorar a condição hemodinâmica. Por isso, a avaliação ecocardiográfica e o reconhecimento do fenótipo são essenciais antes da escolha de estratégias vasoativas.

4.15. Evidências Sobre Prevenção de Recorrência

A recorrência da STT não é frequente em todos os pacientes, mas é clinicamente relevante. A literatura apresenta diferentes estimativas, e estudos com acompanhamento prolongado sugerem que episódios tardios podem ser subestimados quando o seguimento é curto.

Santoro et al. (2024) realizaram uma meta-análise em rede com seis estudos e 3.407 pacientes. Durante aproximadamente 40 meses de seguimento, 160 pacientes apresentaram recorrência. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na recorrência entre betabloqueadores, inibidores do sistema renina-angiotensina e controle, nem benefício significativo da combinação dessas terapias.

Esses resultados demonstram que medicamentos utilizados no contexto cardiovascular podem continuar tendo indicação clínica individual, mas não devem ser apresentados como terapia comprovadamente capaz de impedir nova STT. A ausência de benefício estatístico também evidencia a necessidade de estudos prospectivos mais robustos.

A prevenção de recorrência provavelmente exige uma abordagem mais ampla, envolvendo controle dos fatores cardiovasculares, tratamento adequado das condições associadas, acompanhamento clínico e identificação de potenciais gatilhos. Quando existe doença neurológica, psiquiátrica ou condição física precipitante, o manejo dessas condições pode fazer parte de uma estratégia global de redução de risco.

A duração do acompanhamento também merece atenção. Madias (2024) argumenta que uma parcela das recorrências pode ocorrer anos após o episódio inicial, o que limita a interpretação de estudos com seguimento curto. Assim, o acompanhamento de longo prazo pode ser importante para compreender a história natural da doença.

4.16. Prognóstico e Recuperação Ventricular

A recuperação da função ventricular é uma das características mais marcantes da STT, mas não significa que todos os pacientes tenham evolução benigna. O prognóstico depende da apresentação inicial, da presença de gatilho físico, da intensidade da disfunção ventricular e da ocorrência de complicações.

O International Takotsubo Registry demonstrou que complicações graves podem ocorrer durante a hospitalização e que determinados fatores estão associados a maior risco. Dessa forma, a avaliação prognóstica deve ocorrer desde a admissão e ser repetida durante a evolução.

A recuperação da fração de ejeção pode ocorrer em semanas ou meses, mas a normalização de um parâmetro funcional não representa necessariamente restauração imediata de todos os mecanismos fisiológicos. Alterações microvasculares, autonômicas e metabólicas podem persistir além da recuperação ecocardiográfica aparente.

Esse conceito tem implicações importantes para o seguimento. O paciente que apresenta recuperação ventricular deve continuar sendo avaliado quanto à recorrência, sintomas, capacidade funcional e fatores de risco cardiovasculares. A alta hospitalar não deve ser interpretada como encerramento do processo de cuidado.

4.17. Disfunção Microvascular Como Possível Marcador Prognóstico

A literatura mais recente desloca a discussão sobre microcirculação de uma hipótese puramente mecanística para uma possível ferramenta prognóstica. A análise agrupada de dados individuais publicada em 2025 demonstrou associação entre índices de função

microvascular avaliados na fase aguda e mortalidade por todas as causas, além de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares adversos.

O índice de resistência microcirculatória apresentou associação independente com mortalidade e com o desfecho composto analisado. Esses achados sugerem que a avaliação da microcirculação pode identificar um grupo de pacientes com maior vulnerabilidade.

Entretanto, é importante diferenciar marcador prognóstico de alvo terapêutico. O fato de uma alteração estar associada a pior prognóstico não significa que corrigi-la necessariamente reduzirá mortalidade. Arcari et al. (2026) ressaltam que ainda não existem dados em humanos que confirmem a disfunção microvascular como alvo terapêutico efetivo.

Essa distinção evita extrapolações inadequadas e demonstra maturidade na interpretação da literatura. A microcirculação deve ser considerada uma área prioritária de pesquisa, mas qualquer intervenção direcionada especificamente a esse mecanismo precisa ser validada em estudos clínicos.

4.18. Integração dos Mecanismos Fisiopatológicos

A análise conjunta das evidências indica que a STT não deve ser explicada por um único mecanismo. O modelo atualmente mais consistente é aquele em que um estímulo físico ou emocional desencadeia intensa ativação do sistema nervoso simpático e do eixo neuro-hormonal. A elevação de catecolaminas modifica a contratilidade, o metabolismo e a função vascular.

Simultaneamente, alterações microvasculares e endoteliais podem comprometer a perfusão e aumentar a vulnerabilidade do miocárdio. O estresse oxidativo e a alteração da homeostase do cálcio podem produzir disfunção dos cardiomiócitos, enquanto a inflamação pode amplificar a resposta. O edema miocárdico observado na ressonância representa uma manifestação estrutural dessa cadeia de eventos.

Esse modelo também explica a heterogeneidade clínica. Dependendo da intensidade do estímulo, das características individuais e do mecanismo predominante, um paciente pode apresentar alteração ventricular relativamente limitada, enquanto outro pode evoluir com choque, edema pulmonar ou arritmias potencialmente fatais.

A integração entre mecanismos também permite compreender a reversibilidade. Quando o estímulo desaparece e os mecanismos de lesão reversível são controlados, a função miocárdica pode recuperar-se. Entretanto, se houver complicações durante a fase aguda, a recuperação funcional não elimina os riscos associados ao episódio.

4.19. Novas Perspectivas Terapêuticas e Lacunas Científicas

As perspectivas futuras concentram-se na identificação de fenótipos biologicamente distintos e na criação de estratégias terapêuticas direcionadas. A heterogeneidade da STT sugere que diferentes pacientes podem apresentar predominância de mecanismos distintos, como hiperatividade simpática, disfunção microvascular, inflamação ou alterações metabólicas.

Uma medicina mais personalizada dependeria da capacidade de identificar esses mecanismos durante a fase aguda. Técnicas de imagem, avaliação da microcirculação, biomarcadores e caracterização autonômica podem, futuramente, contribuir para essa classificação.

A disfunção microvascular é um dos alvos mais promissores para investigação, especialmente porque estudos recentes sugerem valor prognóstico. Entretanto, ainda não há evidência suficiente para recomendar terapias específicas direcionadas à microcirculação.

A modulação autonômica também representa possibilidade de investigação. Como a hiperatividade simpática participa da fisiopatologia e das arritmias, intervenções capazes de modular a atividade autonômica poderiam ter relevância terapêutica. Da mesma forma, a inflamação representa outro possível alvo, mas as estratégias anti-inflamatórias ainda permanecem no campo experimental.

A principal limitação da literatura continua sendo a escassez de grandes ensaios clínicos randomizados. Grande parte das recomendações deriva de registros observacionais, estudos retrospectivos, revisões e consenso de especialistas. Essa limitação dificulta a comparação de terapias e a determinação de quais intervenções realmente alteram mortalidade, recorrência e qualidade de vida.

4.20. Implicações para a Prática Clínica

A principal implicação prática da literatura analisada é que a STT exige abordagem dinâmica. Na apresentação inicial, deve ser considerada uma emergência potencialmente indistinguível de

uma síndrome coronariana aguda. Após a exclusão adequada de obstrução coronariana e a integração dos achados de imagem, a hipótese de STT pode ser estabelecida com maior segurança.

Durante a fase aguda, a atenção deve se concentrar em insuficiência cardíaca, choque, obstrução da via de saída, arritmias, prolongamento do QT e formação de trombo. O risco não é uniforme e deve ser estratificado individualmente.

Após a recuperação ventricular, o acompanhamento permanece importante. A possibilidade de recorrência, a persistência de alterações funcionais e a ocorrência de eventos tardios justificam seguimento clínico. A educação do paciente também pode ser relevante, especialmente para explicar que a doença não é simplesmente uma consequência psicológica do estresse.

Para a pesquisa, a prioridade deve ser a produção de estudos prospectivos, multicêntricos e com acompanhamento prolongado. A padronização dos métodos de avaliação microvascular e dos critérios de desfecho também é necessária para permitir comparação entre estudos.

4.21. Síntese dos Principais Achados

A síntese das evidências mostra que a STT representa uma síndrome cardiovascular multifatorial, na qual mecanismos neuro-hormonais, microvasculares, endoteliais, inflamatórios, metabólicos e autonômicos interagem. A predominância em mulheres pós-menopausa, a diversidade de gatilhos e a associação com doenças neurológicas e psiquiátricas reforçam a participação do eixo cérebro-coração.

O excesso de catecolaminas permanece como mecanismo central, mas sua ação não ocorre de forma isolada. A disfunção microvascular pode contribuir para a redução da perfusão e parece estar associada a maior comprometimento ventricular e pior prognóstico em determinados estudos. Ao mesmo tempo, a variabilidade da prevalência de disfunção microvascular demonstra que ela provavelmente não constitui condição obrigatória para o desenvolvimento da síndrome.

A ressonância magnética demonstra edema miocárdico e auxilia na diferenciação de STT, infarto e miocardite. A avaliação eletrocardiográfica é fundamental para identificar alterações de repolarização e risco arritmico. A ecocardiografia, por sua vez, permite avaliar a função ventricular e reconhecer complicações hemodinâmicas.

No tratamento, a ausência de ensaios clínicos randomizados de grande porte limita a existência de estratégias específicas. Betabloqueadores e bloqueadores do sistema renina-angiotensina podem ser utilizados de acordo com indicações clínicas, mas as evidências disponíveis não sustentam sua eficácia específica na prevenção da recorrência.

Assim, os principais desafios futuros incluem identificar os mecanismos predominantes em cada paciente, estabelecer marcadores prognósticos confiáveis, padronizar a avaliação da microcirculação e desenvolver terapias capazes de reduzir complicações, recorrência e mortalidade.

5. CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome de Takotsubo constitui uma condição cardiovascular complexa e multifatorial, cuja compreensão tem avançado significativamente nas últimas décadas. Embora tradicionalmente descrita como uma disfunção ventricular transitória desencadeada por situações de estresse, as evidências atuais demonstram que sua fisiopatologia envolve uma interação dinâmica entre mecanismos neuro-hormonais, vasculares, inflamatórios e metabólicos. A participação do sistema nervoso autônomo e a liberação excessiva de catecolaminas parecem exercer papel central na instalação da disfunção miocárdica, enquanto alterações da microcirculação coronariana, disfunção endotelial, inflamação e modificações na comunicação entre cérebro e coração contribuem para a expressão clínica da doença.

Os fatores desencadeantes apresentam grande heterogeneidade, abrangendo desde eventos emocionais intensos até condições físicas graves, procedimentos cirúrgicos, doenças neurológicas, infecções e outras situações capazes de provocar importante resposta ao estresse. Entretanto, a ausência de um fator precipitante claramente identificável em parte dos pacientes reforça que a ocorrência da síndrome não depende exclusivamente de um evento externo. Essa característica evidencia a necessidade de uma avaliação individualizada, considerando a interação entre predisposição biológica, condições clínicas, alterações neuroendócrinas e características cardiovasculares de cada paciente.

Do ponto de vista diagnóstico, a Síndrome de Takotsubo permanece um desafio, principalmente por apresentar manifestações semelhantes às das síndromes coronarianas agudas. A integração entre história clínica, eletrocardiograma, biomarcadores cardíacos, ecocardiografia, avaliação das artérias coronárias e, quando indicada,

ressonância magnética cardíaca é fundamental para estabelecer o diagnóstico com maior segurança. A utilização de ferramentas de estratificação, associada à análise dos padrões de alteração da contratilidade ventricular e à caracterização tecidual, pode contribuir para diferenciar a síndrome de outras causas de lesão miocárdica e orientar a condução clínica.

Apesar de seu caráter potencialmente reversível, a Síndrome de Takotsubo não deve ser considerada uma doença exclusivamente benigna. Durante a fase aguda, determinados pacientes podem desenvolver insuficiência cardíaca, edema pulmonar, choque cardiogênico, arritmias ventriculares, alterações importantes da condução elétrica e formação de trombos intracavitários com possibilidade de fenômenos embólicos. Dessa maneira, a avaliação inicial deve considerar não apenas a recuperação esperada da função ventricular, mas também a identificação precoce de indivíduos com maior risco de complicações.

No âmbito terapêutico, permanece uma importante lacuna de evidências. A ausência de ensaios clínicos randomizados de grande porte especificamente direcionados à Síndrome de Takotsubo limita a definição de estratégias farmacológicas capazes de modificar de maneira comprovada a história natural da doença ou prevenir sua recorrência. Por esse motivo, a abordagem atual permanece predominantemente baseada na estabilização clínica, no tratamento das complicações e na individualização da terapia de acordo com o perfil hemodinâmico e cardiovascular apresentado. O uso de betabloqueadores e de bloqueadores do sistema renina-angiotensina pode ser considerado em situações selecionadas, porém os resultados disponíveis ainda são heterogêneos quanto à prevenção de novos episódios e à redução de mortalidade.

Nesse contexto, as perspectivas futuras devem ultrapassar a compreensão da Síndrome de Takotsubo como uma simples resposta cardíaca transitória ao estresse. A investigação de mecanismos relacionados à disfunção microvascular, inflamação, alterações autonômicas, susceptibilidade genética, interação cérebro-corção e influência hormonal poderá favorecer a identificação de diferentes fenótipos da doença. Essa abordagem poderá permitir, futuramente, a elaboração de estratégias terapêuticas mais direcionadas, baseadas no mecanismo predominante em cada paciente, em vez de uma conduta uniforme para todos os casos.

Assim, o avanço no conhecimento da Síndrome de Takotsubo depende da integração entre cardiologia clínica, imagem cardiovascular, eletrofisiologia, neurociência e investigação molecular. A realização de estudos multicêntricos, prospectivos e com acompanhamento prolongado é necessária para esclarecer os mecanismos envolvidos, identificar marcadores prognósticos confiáveis e determinar quais intervenções são realmente capazes de reduzir complicações, recorrência e mortalidade. Até que evidências mais robustas estejam disponíveis, o reconhecimento precoce, a estratificação individualizada do risco e o acompanhamento clínico adequado permanecem fundamentais para melhorar os resultados dos pacientes.

Conclui-se, portanto, que a Síndrome de Takotsubo representa uma síndrome cardiovascular de elevada relevância clínica, marcada pela complexidade de seus mecanismos e pela variabilidade de sua apresentação e evolução. O reconhecimento de sua natureza multifatorial permite compreender por que a recuperação da função ventricular não deve ser interpretada isoladamente como sinônimo

de resolução completa do problema. A consolidação de uma abordagem multidisciplinar e baseada em evidências, associada ao desenvolvimento de novas pesquisas, será essencial para transformar o conhecimento fisiopatológico atualmente disponível em estratégias diagnósticas e terapêuticas mais eficazes e individualizadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARCARI, Luca et al. Microvascular dysfunction in Takotsubo syndrome: a systematic review. *Postgraduate Medicine*, v. 138, n. 1, p. 10-23, 2026. DOI: 10.1080/00325481.2026.2616899.

CREA, Filippo et al. An update on the mechanisms of Takotsubo syndrome: “At the end an acute coronary syndrome”. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, v. 191, p. 1-6, 2024. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2024.04.009.

EITEL, Ingo et al. Myocardial edema in Tako-Tsubo cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance study. *European Heart Journal*, Oxford, v. 29, n. 6, p. 691-699, 2008.

GHADRI, Jelena R. et al. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate Takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *European Journal of Heart Failure*, v. 19, n. 8, p. 1036-1042, 2017. DOI: 10.1002/ejhf.683.

GHADRI, Jelena R. et al. Differences in the clinical profile and outcomes of typical and atypical Takotsubo syndrome: data from the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiology*, v. 1, n. 3, p. 335-340, 2016. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0225.

GHADRI, Jelena R. et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (Part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *European Heart Journal*, v. 39, n. 22, p. 2032-2046, 2018. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy076.

GHADRI, Jelena R. et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (Part II): diagnostic workup, outcome, and management. *European Heart Journal*, v. 39, n. 22, p. 2047-2062, 2018. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy077.

GHADRI, Jelena-Rima et al. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate Takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *European Journal of Heart Failure*, Oxford, v. 19, n. 8, p. 1036-1042, 2017. DOI: 10.1002/ejhf.683.

GHADRI, Jelena-Rima et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *European Heart Journal*, Oxford, v. 39, n. 22, p. 2032-2046, 2018. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy076.

GHADRI, Jelena-Rima et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): diagnostic workup, outcome, and management. *European Heart Journal*, Oxford, v. 39, n. 22, p. 2047-2062, 2018. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy077.

LA VECCHIA, Giulia et al. Life-threatening arrhythmias in patients with Takotsubo syndrome: insights into pathophysiology and treatment innovations. *JACC: Clinical Electrophysiology*, v. 10, n. 8, p. 1943-1952, 2024. DOI: 10.1016/j.jacep.2024.03.034.

PELLICCIA, Francesco et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulation*, v. 135, n. 24, p. 2426-2441, 2017. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027121.

PELLICCIA, Francesco; KASKI, Juan Carlos; CREA, Filippo; CAMICI, Paolo G. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulation*, Dallas, v. 135, n. 24, p. 2426-2441, 2017. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027121.

SANTORO, Francesco et al. Beta-blockers and renin-angiotensin system inhibitors for Takotsubo syndrome recurrence: a network meta-analysis. *Heart*, London, v. 110, n. 7, p. 476-481, 2024. DOI: 10.1136/heartjnl-2023-322980.

SANTORO, Francesco et al. Intraventricular thrombus formation and embolism in Takotsubo syndrome: insights from the International Takotsubo Registry. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 39, n. 11, p. 2187-2195, 2019.

SANTORO, Francesco et al. Left ventricular thrombi in Takotsubo syndrome: incidence, predictors, and management: results from the GEIST (German Italian Stress Cardiomyopathy) Registry. *Journal of the American Heart Association*, v. 6, n. 12, e006990, 2017. DOI: 10.1161/JAHA.117.006990.

TEMPLIN, Christian et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 373, n. 10, p. 929-938, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1406761.

TEMPLIN, Christian et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *New England Journal of*

Medicine, v. 373, n. 10, p. 929-938, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1406761.

YOSOFI, Behruz et al. Role of coronary microvascular dysfunction in Takotsubo syndrome. Heart, 2026. DOI: 10.1136/heartjnl-2025-326929. Ahead of print.