

**Vulnerabilidade miocárdica ao estresse catecolaminérgico na cardiomiopatia de takotsubo: mecanismos fisiopatológicos da disfunção ventricular transitória – uma revisão narrativa**

Myocardial vulnerability to catecholaminergic stress in takotsubo cardiomyopathy: pathophysiological mechanisms of transient ventricular dysfunction – a narrative review

Jorge Ebersson de Oliveira Santana  
Bárbara Simões Barbosa  
Beatriz Padilha Pereira  
Bianca Leite de Araújo Petrônio  
Emanuel Vitor Ferreira dos Santos  
Maria Clara Nogueira Saraiva Lima  
Maria Ramilles Gomes de Oliveira França Taveira  
Maria Rita Sousa Lima  
Maria Eduarda Ferreira Silva  
Mikaelly Almeida de Vasconcelos  
Rafael Alexandre Alencar Dantas  
Ricardo Freitas Felipe da Luz  
Sarah Petrônio Leonel de Melo

**RESUMO**

A cardiomiopatia de Takotsubo constitui uma síndrome de insuficiência cardíaca aguda cuja fisiopatologia permanece incompletamente hierarquizada, apesar do avanço recente da literatura translacional e clínica. O estudo analisa os mecanismos implicados na vulnerabilidade miocárdica ao estresse catecolaminérgico, com ênfase na conversão do insulto adrenérgico em disfunção ventricular transitória. Trata-se de revisão narrativa de literatura, de caráter analítico e integrativo, realizada na base PubMed, com seleção de estudos publicados entre 2021 e 2025, em texto completo gratuito, diretamente relacionados aos eixos fisiopatológicos centrais da síndrome. Foram incluídas investigações originais observacionais, translacionais e experimentais que abordaram predisposição neuroautônômica ao estresse, disfunção microvascular coronária, instabilidade endotelial, edema miocárdico, perturbação do manuseio intracelular de cálcio, reprogramação metabólica,

inflamação estéril e persistência de alterações funcionais após a fase aguda. A literatura demonstra que a síndrome não se reduz a uma resposta funcional inespecífica ao estresse, mas resulta da convergência entre hiperreatividade central ao estresse, sobrecarga catecolaminérgica, má perfusão microvascular, desorganização do acoplamento excitação-contração e comprometimento metabólico-inflamatório. Os achados também indicam que a recuperação da fração de ejeção não implica, necessariamente, restituição biológica plena do miocárdio. Conclui-se que a cardiomiopatia de Takotsubo deve ser compreendida como síndrome de vulnerabilidade miocárdica complexa, cuja transitoriedade funcional aparente não esgota a profundidade fisiopatológica do dano.

**Palavras-chave:** Cardiomiopatia de Takotsubo. Catecolaminas. Disfunção microvascular coronária. Acoplamento excitação-contração. Estresse neuroautonômico.

## **ABSTRACT**

Takotsubo cardiomyopathy constitutes a syndrome of acute heart failure whose pathophysiology remains incompletely elucidated, despite recent advances in translational and clinical research. This study analyzes the mechanisms underlying myocardial vulnerability to catecholaminergic stress, with emphasis on the conversion of adrenergic insult into transient ventricular dysfunction. This is a narrative literature review of an analytical and integrative nature, conducted using the PubMed database, with the selection of studies published between 2021 and 2025, available in full-text format, and directly related to the central pathophysiological axes of the syndrome. Observational, translational, and experimental original studies were included, addressing neuroautonomic predisposition to stress, coronary microvascular dysfunction, endothelial instability, myocardial edema, disturbances in intracellular calcium handling, metabolic reprogramming, sterile inflammation, and the persistence of functional alterations after the acute phase. The literature demonstrates that the syndrome cannot be reduced to a nonspecific functional response to stress, but rather results from the convergence of central stress hyperreactivity, catecholamine overload, microvascular hypoperfusion, disruption of excitation–contraction coupling, and metabolic-inflammatory impairment. The findings also indicate that recovery of ejection fraction does not necessarily imply full biological restitution of the myocardium. It is concluded that Takotsubo cardiomyopathy should be understood as a complex syndrome of myocardial vulnerability, whose apparent functional transience does not encompass the full pathophysiological depth of the injury.

**Keywords:** Takotsubo cardiomyopathy; catecholamines; coronary microvascular dysfunction; excitation–contraction coupling; neuroautonomic stress.

## 1 INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia de Takotsubo permanece como uma entidade de interpretação fisiopatológica incompletamente resolvida. Embora seu reconhecimento clínico e imagiológico tenha se tornado mais preciso, a explicação mecanística do fenótipo ainda permanece fragmentada. A associação entre disfunção sistólica segmentar transitória, ausência de obstrução coronária epicárdica proporcional, necrose relativamente limitada e recuperação funcional rápida não se ajusta integralmente nem ao paradigma isquêmico clássico nem à ideia de miocardiopatia funcional inespecífica. O problema central consiste em compreender por que um insulto neuro humoral agudo, frequentemente precipitado por estresse intenso, produz falência ventricular regional e não apenas resposta adrenérgica sistêmica ou lesão miocárdica difusa. A síndrome deve, assim, ser interpretada como expressão de suscetibilidade biológica específica à sobrecarga de estresse e não apenas como evento cardíaco agudo isolado (Radfar et al., 2021).

A hipótese catecolaminérgica adquiriu maior consistência quando a literatura passou a demonstrar relação temporal direta entre exposição adrenérgica aguda e instalação do fenótipo de Takotsubo. Nessas circunstâncias, a disfunção contrátil regional surge de modo quase imediato após o insulto simpaticomimético, acompanhada por alterações segmentares típicas, elevação de biomarcadores e posterior regressão funcional. Esse encadeamento fortalece o papel causal do excesso catecolaminérgico, mas não resolve, por si, o problema fisiopatológico. A presença do gatilho não explica adequadamente a seletividade regional do acometimento, a heterogeneidade anatômica das variantes ou a dissociação entre exuberância funcional e limitação relativa da necrose. A catecolamina define o eixo do insulto, mas não esgota a lógica do dano miocárdico (Campana et al., 2023).

A formulação contemporânea mais consistente desloca essa discussão para a interface entre estresse neuro-humoral, reatividade vascular e vulnerabilidade tecidual. Nessa perspectiva, a disfunção microvascular coronária deixa de ocupar posição acessória e passa a integrar o núcleo do fenômeno. Esse reposicionamento oferece uma explicação mais plausível para a discrepância entre coronárias epicárdicas sem obstrução crítica e o

extenso comprometimento regional do ventrículo esquerdo. Além disso, permite articular má perfusão transitória, edema miocárdico e heterogeneidade segmentar da contratilidade em um mesmo campo interpretativo. A microcirculação, portanto, não pode mais ser compreendida apenas como epifenômeno, mas como mediadora relevante da conversão do excesso adrenérgico em disfunção ventricular regionalmente organizada (Dong et al., 2023).

A complexidade da síndrome se amplia quando se demonstra que a alteração funcional aguda coexiste com perturbações celulares que extrapolam a avaliação morfofuncional convencional. A redução da captação miocárdica de manganês na fase aguda, associada à persistência de anormalidades após aparente recuperação da fração de ejeção, sustenta a participação de distúrbios do manuseio intracelular de cálcio e do acoplamento excitação-contração. Esse achado enfraquece a ideia de transitoriedade plena e sugere que a recuperação contrátil visível não corresponde necessariamente à restituição biológica integral do miocárdio. A lacuna crítica da literatura, portanto, não consiste apenas em listar mecanismos possíveis, mas em hierarquizá-los em uma síntese fisiopatológica coerente. A partir dessa necessidade, esta revisão narrativa examina os mecanismos envolvidos na vulnerabilidade miocárdica ao estresse catecolaminérgico na cardiomiopatia de Takotsubo, delimitando a análise ao problema da disfunção ventricular transitória e à integração crítica dos eixos biológicos mais consistentemente sustentados pela literatura recente (Singh et al., 2022).

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Hiperreatividade central ao estresse e predisposição neuroautônômica como substrato de vulnerabilidade ao Takotsubo**

A cardiomiopatia de Takotsubo não pode ser satisfatoriamente compreendida como resposta exclusivamente cardíaca a um estressor agudo. A literatura recente sustenta que o evento ventricular se inscreve em uma arquitetura biológica mais ampla, na qual circuitos centrais de processamento do estresse, integração autônômica e modulação inflamatória condicionam a suscetibilidade do miocárdio ao insulto catecolaminérgico. Nessa formulação, o coração deixa de ocupar a posição de órgão primariamente acometido e passa a ser entendido como estrutura-alvo de uma cascata neurobiológica que antecede o

episódio clínico. O valor dessa mudança interpretativa reside em explicar por que estímulos emocionais ou físicos comparáveis não produzem o mesmo fenótipo em todos os indivíduos expostos, impondo a necessidade de reconhecer um terreno prévio de vulnerabilidade funcional ao estresse (Radfar et al., 2021).

A demonstração de que maior atividade da amígdala se associa ao risco subsequente de desenvolvimento da síndrome confere densidade objetiva à hipótese de predisposição neurobiológica. Esse achado é particularmente relevante porque desloca a discussão do plano meramente descritivo dos gatilhos emocionais para um plano mecanístico, no qual a reatividade central ao estresse integra o próprio substrato de risco. A amígdala, ao participar da coordenação entre respostas emocionais, autonômicas e neuroendócrinas, oferece um elo plausível entre experiência estressora, descarga simpática e alteração miocárdica regional. A associação simultânea entre atividade amigdaliana e atividade hematopoiética medular ainda sugere que a predisposição ao Takotsubo não é apenas autonômica, mas potencialmente neuroimuno inflamatória, ampliando o alcance fisiopatológico da síndrome para além do modelo puramente hemodinâmico (Radfar et al., 2021).

A relevância da disfunção neuroautonômica como terreno facilitador do Takotsubo também se reforça pela maior frequência de distúrbios neurológicos em grandes coortes clínicas da síndrome. A presença de doença cerebrovascular, epilepsia, cefaleias primárias, transtornos neurodegenerativos e outras afecções do sistema nervoso em proporção expressiva entre os pacientes acometidos sustenta a ideia de que a instabilidade autonômica e a desregulação central da resposta ao estresse não são elementos marginais, mas componentes estruturantes do risco biológico. Mais do que simples comorbidades, essas condições parecem redefinir a forma como o estímulo estressor é traduzido em resposta cardiovascular, favorecendo uma descarga simpática desproporcional e uma vulnerabilidade miocárdica funcionalmente organizada (Santoro et al., 2024).

Essa mesma linha interpretativa ganha consistência adicional em contextos de doença neurodegenerativa grave, nos quais a incidência de Takotsubo parece exceder a esperada na população geral. A ocorrência da síndrome em pacientes com esclerose lateral amiotrófica, sobretudo em fases mais avançadas da doença e em mulheres, sugere que estados prolongados de desorganização autonômica podem reduzir o limiar necessário para conversão do estresse

em dano miocárdico transitório. O interesse desse achado não reside apenas no aumento de incidência, mas na implicação teórica de que a síndrome pode emergir quando o sistema nervoso central perde parte de sua capacidade de modular, amortecer ou redistribuir adequadamente a resposta simpática diante de agressões sistêmicas ou emocionais (Maccabeo et al., 2024).

A persistência de alterações psicológicas e autonômicas mesmo após a fase aguda reforça que a síndrome não se encerra integralmente com a recuperação da fração de ejeção. Pacientes com antecedente remoto de Takotsubo exibem maior ansiedade-traço, maior tensão psicológica e redução de índices de variabilidade da frequência cardíaca, indicando manutenção de um fenótipo de reatividade psicofisiológica alterada. Esses dados não permitem concluir causalidade isolada, mas sustentam a hipótese de que parte dos indivíduos acometidos permanece inserida em um estado de modulação autonômica desfavorável, compatível com vulnerabilidade recorrente ou persistência subclínica da desorganização neurocardíaca induzida pelo evento índice (Lazzeroni et al., 2022).

## **2.2 Sobrecarga catecolaminérgica aguda como eixo desencadeante da injúria miocárdica funcional**

A hipótese catecolaminérgica ocupa posição central na literatura da cardiomiopatia de Takotsubo porque fornece onexo mais consistente entre gatilho clínico e expressão aguda do fenótipo ventricular. No entanto, seu valor contemporâneo não decorre apenas da frequência com que a síndrome sucede a eventos emocionalmente intensos ou condições críticas, mas da demonstração de que a administração exógena de catecolaminas pode precipitar quadro virtualmente indistinguível daquele observado em apresentações espontâneas. Essa evidência tem peso particular porque transforma uma hipótese associativa em prova clínica de plausibilidade mecanística, mostrando que o excesso adrenérgico não apenas acompanha o Takotsubo, mas pode atuar como operador imediato da alteração contrátil regional (Campana et al., 2023).

A indução direta do fenótipo por catecolaminas, entretanto, não resolve sozinha a questão fisiopatológica. A presença de exposição adrenérgica intensa é condição importante, mas insuficiente, porque não explica por que a injúria assume distribuição segmentar específica, por que ocorre predomínio de determinados

padrões anatômicos e por que a extensão da disfunção contrátil excede, em regra, o grau de necrose estrutural documentável. O principal avanço da literatura recente foi justamente abandonar a ideia de que o excesso de catecolamina equivaleria, por si só, ao mecanismo final da síndrome. Em seu lugar, consolidou-se a noção de que a catecolamina representa o eixo desencadeante de um processo mais complexo, cuja expressão depende de interfaces com a microcirculação, o endotélio, o metabolismo miocárdico e o acoplamento excitação-contração (Campana et al., 2023).

A observação de aumento da incidência de Takotsubo após eventos traumáticos coletivos de grande magnitude também reforça o papel da descarga adrenérgica como elo entre estresse ambiental extremo e descompensação ventricular aguda. O interesse desses dados reside menos na simples associação estatística e mais no fato de demonstrarem que, em nível populacional, situações de intensa carga emocional podem amplificar a expressão clínica da síndrome em indivíduos predispostos. Isso sustenta uma interpretação em que o estresse atua simultaneamente como gatilho circunstancial e como revelador de um substrato biológico latente, tornando visível uma vulnerabilidade que, em condições usuais, permanece subclínica (Kahila et al., 2025).

### **2.3 Disfunção microvascular coronária e instabilidade endotelial na conversão do insulto adrenérgico em balonamento ventricular**

A hipótese microvascular ganhou centralidade na literatura recente porque oferece uma solução mecanística mais robusta para a dissociação entre a ausência de obstrução coronária epicárdica crítica e a intensidade do comprometimento regional do ventrículo esquerdo. Em vez de conceber a má perfusão como fenômeno secundário ou epifenomênico, esse modelo propõe que a microcirculação coronária participe ativamente da conversão do excesso adrenérgico em disfunção contrátil segmentar. Tal reposicionamento é decisivo porque permite integrar, em uma mesma lógica fisiopatológica, alteração de fluxo, edema miocárdico, stunning regional e reversibilidade relativa da injúria, conferindo maior coerência ao caráter não isquêmico clássico, porém inequivocamente perfusional, da síndrome (Dong et al., 2023).

A demonstração clínica de disfunção microvascular coronária em pacientes com Takotsubo fortalece essa formulação ao mostrar que a síndrome se associa a prejuízo mensurável da microcirculação, particularmente nos fenótipos apicais. O achado de maior comprometimento microvascular em associação com pior desempenho ventricular sugere que a alteração de perfusão não constitui mero reflexo passivo da disfunção contrátil já instalada, mas componente funcional do próprio processo de lesão. Ao mesmo tempo, a ausência de relação direta entre esse padrão e aterosclerose coronária obstrutiva reforça que se trata de uma perturbação da função vascular fina, e não de uma expressão atípica de doença arterial epicárdica convencional (Ekenbäck et al., 2023).

A análise da resistência microcirculatória derivada da angiografia também aponta na mesma direção ao documentar elevação da resistência microvascular em fase aguda, com tendência a maior acometimento da artéria descendente anterior nos casos com balonamento apical. A relevância desse resultado está em quantificar a disfunção microvascular em contexto clínico real e em sugerir relação entre o grau de perturbação da microcirculação e a ocorrência de eventos adversos intra-hospitalares. Essa associação amplia o valor da hipótese microvascular, que deixa de ser apenas explicativa e passa a ter implicações prognósticas e potencial utilidade na estratificação de gravidade do Takotsubo (Schweiger et al., 2024).

O componente endotelial aprofunda esse eixo interpretativo ao sugerir que a microcirculação não responde ao insulto catecolaminérgico como compartimento neutro, mas como estrutura biologicamente vulnerável, particularmente em contextos de envelhecimento e inflamação de baixo grau. A identificação de assinaturas inflamatórias sistêmicas e alterações em receptores hormonais e glicocorticoides em pacientes com a síndrome indica que o endotélio pode estar inserido em um estado prévio de fragilidade funcional, no qual a resposta ao estresse simpático se torna mais disfuncional, vasoconstritora e lesiva. Essa formulação é particularmente relevante para compreender a predominância da síndrome em mulheres mais velhas e para aproximar o Takotsubo de uma fisiopatologia vascular sistêmica mais ampla do que aquela restrita ao episódio agudo (Nagai et al., 2023).

## **2.4 Edema miocárdico e heterogeneidade regional da injúria como expressão tecidual da disfunção ventricular transitória**

O edema miocárdico constitui um dos achados teciduais mais consistentes da cardiomiopatia de Takotsubo e ocupa posição central na interpretação contemporânea da lesão reversível. Sua importância decorre do fato de representar, ao mesmo tempo, marcador de injúria aguda e expressão indireta de má perfusão, sobrecarga metabólica e perturbação da integridade celular. Entretanto, o edema não deve ser lido apenas como fenômeno inespecífico de sofrimento miocárdico, mas como componente funcional da síndrome, capaz de contribuir para a heterogeneidade segmentar da contratilidade e para a discrepância entre severidade clínica inicial e limitada necrose irreversível. O reconhecimento dessa dimensão funcional do edema aproxima o Takotsubo de um estado de dano tecidual complexo, no qual a reversibilidade não exclui profundidade biológica da agressão (Balode et al., 2025).

A comparação entre métodos quantitativos de mapeamento tecidual mostrou que a detecção de edema no Takotsubo não é uniforme entre as sequências disponíveis, o que tem implicações conceituais e diagnósticas. O melhor desempenho de T1 nativo e T2 em relação ao T1 $\rho$ , com predomínio de alterações nos segmentos médio-apicais, reforça a ideia de que o edema segue a distribuição anatômica do insulto e participa da conformação regional do fenótipo ventricular. Além disso, a necessidade de abordagens quantitativas mais sensíveis indica que parte da injúria tecidual pode ser subestimada quando se utiliza apenas avaliação morfológica convencional, o que contribui para a impressão enganosa de normalização plena em fases mais tardias (Balode et al., 2025).

A proposição de escores estruturados por ressonância magnética cardíaca também reforça que a expressão tecidual do Takotsubo não se limita à hipocinesia transitória. A elevada frequência de edema, a presença de derrames, envolvimento de ventrículo direito e trombo intracavitário revelam que o insulto pode assumir amplitude anatômica maior do que aquela sugerida pela fração de ejeção isolada. A associação entre maior carga imagiológica de acometimento e piores desfechos clínicos confere a esses achados valor que ultrapassa a caracterização diagnóstica e os inscreve em uma lógica de gravidade biológica do episódio, aproximando a

imagem tecidual da compreensão mecanística e prognóstica da síndrome (Isaak et al., 2023).

A heterogeneidade regional do dano não depende apenas da intensidade do estímulo catecolaminérgico, mas também de condições fisiológicas que modulam sua tradução ventricular. Modelos experimentais demonstraram que temperatura corporal e repetição de surtos adrenérgicos modificam a extensão e a distribuição das alterações segmentares da contratilidade. Esses resultados têm importância teórica porque enfraquecem leituras excessivamente lineares do Takotsubo e indicam que o fenótipo final emerge da interação entre insulto neuro-humoral e estado biológico do hospedeiro. A variabilidade anatômica da síndrome, portanto, não deve ser entendida como detalhe morfológico secundário, mas como expressão de modulação fisiopatológica complexa do dano regional (Zulfaj et al., 2025).

## **2.5 Perturbação do manuseio intracelular de cálcio e desacoplamento excitação-contração no miocárdio submetido ao estresse adrenérgico**

Entre os mecanismos mais relevantes para explicar a disfunção ventricular transitória da cardiomiopatia de Takotsubo, o comprometimento do manuseio intracelular de cálcio ocupa posição particularmente estratégica, porque conecta o estímulo adrenérgico ao defeito contrátil em nível celular. A redução da captação miocárdica de manganês observada em pacientes na fase aguda, com persistência de anormalidades após recuperação aparente da fração de ejeção, sugere que a síndrome envolve desorganização do acoplamento excitação-contração que não pode ser reduzida a edema ou hipoperfusão isolados. Esse achado altera substancialmente a compreensão da reversibilidade no Takotsubo, ao indicar que a restituição funcional macroscópica pode coexistir com persistência de disfunção miocitária subjacente (Singh et al., 2022).

A importância desse mecanismo reside no fato de que o excesso catecolaminérgico, ao hiperestimular vias  $\beta$ -adrenérgicas, pode produzir sobrecarga intracelular de cálcio, ineficiência energética, instabilidade eletromecânica e queda paradoxal do desempenho contrátil regional. O coração exposto a essa condição deixa de responder ao estímulo simpático segundo a lógica fisiológica de aumento de inotropismo e passa a exibir falha funcional induzida pelo próprio excesso do sinal. Essa inversão é fundamental para compreender por que uma síndrome

precipitada por hiperestimulação adrenérgica culmina em acinesia segmentar e não em hipercontratilidade sustentada, e por que a recuperação aparente pode mascarar persistência de vulnerabilidade biológica (Singh et al., 2022).

A literatura mais recente também expandiu esse eixo ao demonstrar que o endotélio pode participar ativamente da desorganização eletrofisiológica do cardiomiócito por meio de comunicação vesicular. A liberação de exossomos enriquecidos em miR-126-3p por células endoteliais expostas à epinefrina, com repercussão sobre vias regulatórias associadas a canais iônicos em cardiomiócitos, acrescenta um nível molecular novo ao problema. Nessa formulação, o insulto catecolaminérgico não age apenas diretamente sobre o cardiomiócito, mas também por intermédio de sinais parácrinos vasculares que amplificam disfunção elétrica e contrátil. O Takotsubo passa, assim, a admitir leitura em que endotélio e miócito se articulam em circuito lesional integrado, e não em compartimentos paralelos (Fan et al., 2025).

## **2.6 Reprogramação metabólica e custo bioenergético da resposta miocárdica ao excesso catecolaminérgico**

A hipótese metabólica acrescenta profundidade à compreensão do Takotsubo ao sugerir que a disfunção ventricular não decorre apenas de perturbações perfusionais e eletromecânicas, mas também de colapso transitório da eficiência bioenergética do cardiomiócito. Modelos experimentais com isoprenalina demonstraram alterações metabólicas compatíveis com prejuízo da homeostase energética miocárdica, sustentando que o estresse adrenérgico intenso impõe custo celular elevado e potencialmente mal compensado. Essa formulação é relevante porque aproxima a síndrome de um estado de descompasso entre demanda e capacidade metabólica, no qual a célula sobrevive ao insulto, mas à custa de importante redução do desempenho funcional (Godsman et al., 2021).

O interesse da via metabólica reside também em sua capacidade de integrar diferentes dimensões do dano. A sobrecarga de cálcio, a vasoconstrição microvascular, o edema e a inflamação estéril não operam isoladamente; todos eles aumentam o custo energético de manutenção da função celular em um momento em que a eficiência metabólica já se encontra comprometida. Essa convergência ajuda a explicar por que a síndrome pode apresentar recuperação morfológica

relativamente rápida, sem que isso implique normalização simultânea da capacidade funcional ou do estado biológico do miocárdio. O metabolismo, nesse cenário, atua como ponto de convergência entre agressão aguda e persistência subclínica da lesão (Godsman et al., 2021).

A demonstração experimental de remodelamento metabólico, estrutural e funcional de longa duração após estresse agudo reforça essa leitura ao mostrar que a chamada transitoriedade do Takotsubo deve ser interpretada com cautela. Se o episódio agudo desencadeia alterações persistentes além da fase inicial, a síndrome não pode ser reduzida a uma anomalia contrátil autolimitada. O que se impõe é a concepção de um continuum lesional em que o fenótipo clínico agudo representa apenas a face mais visível de uma reorganização miocárdica mais prolongada, ainda que frequentemente subclínica sob métodos convencionais de seguimento (Yoganathan et al., 2023).

## **2.7 Inflamação estéril e ativação de vias de morte celular inflamatória na fisiopatologia do dano reversível**

A participação da inflamação na cardiomiopatia de Takotsubo deixou de ocupar papel periférico e passou a integrar, de maneira mais consistente, a explicação do dano miocárdico. Essa mudança decorre da percepção de que o insulto catecolaminérgico não apenas compromete a perfusão e contratilidade, mas também desencadeia resposta inflamatória estéril capaz de amplificar a injúria tecidual. O interesse dessa via reside no fato de que ela oferece mecanismo adicional para compreender edema, persistência funcional incompleta e possível progressão para sequelas subclínicas, mesmo na ausência de necrose extensa comparável à de síndromes isquêmicas clássicas (Nagai et al., 2023).

A identificação, em modelo experimental, de ativação de necroptose e piroptose no miocárdio após indução catecolaminérgica reforça de modo decisivo essa hipótese. A expressão aumentada de marcadores de morte celular inflamatória, acompanhada de elevação de citocinas, sugere que parte da lesão do Takotsubo não se resume a stunning puro, mas envolve dano celular biologicamente ativo, com liberação de sinais inflamatórios e potencial repercussão sobre a recuperação tecidual. Esse achado é particularmente importante porque desloca a discussão da simples reversibilidade funcional para a qualidade biológica da injúria, mostrando

que reversível não significa necessariamente inocente ou superficial em termos celulares (Borodzicz-Jażdżyk et al., 2023).

## **2.8 Dissociação entre recuperação morfofuncional aparente e persistência de comprometimento biológico subclínico**

O conceito clássico de reversibilidade da cardiomiopatia de Takotsubo foi construído principalmente a partir da recuperação da fração de ejeção e da regressão das alterações segmentares ao ecocardiograma. No entanto, a literatura mais recente tem demonstrado que essa definição é insuficiente para descrever a totalidade do processo biológico. A persistência de anormalidades em imagem tecidual, metabolismo, manuseio de cálcio, variabilidade autonômica e desempenho funcional indica que a normalização visual da contratilidade não equivale necessariamente à restauração integral do estado miocárdico prévio. A noção de síndrome benignamente transitória, portanto, tornou-se progressivamente mais difícil de sustentar em termos estritamente fisiopatológicos (Jha et al., 2025).

A comparação prospectiva entre Takotsubo e infarto anterior mostrou que, embora a recuperação temporal de alguns parâmetros sistólicos possa aproximar-se daquela observada no STEMI, o Takotsubo apresenta especificidades relevantes, como maior frequência de comprometimento ventricular direito. Esse dado é importante porque reforça que a síndrome não representa simplesmente uma forma atípica de stunning pós-isquêmico, mas uma entidade com organização própria do insulto e da recuperação. A aparente normalização da função global deve, assim, ser interpretada dentro de um quadro mais amplo, no qual diferentes territórios e dimensões funcionais se recuperam de forma desigual (Jha et al., 2025).

A persistência de limitação funcional em testes cardiopulmonares muito tempo após o evento agudo aprofunda definitivamente esse questionamento. A redução do pico de consumo de oxigênio, a pior eficiência ventilatória e a menor performance global de exercício em pacientes assintomáticos e com fração de ejeção recuperada indicam que o Takotsubo pode deixar um legado funcional mensurável, ainda que clinicamente discreto em repouso. Esses achados reposicionam a síndrome no espectro das doenças cardíacas agudas com repercussão tardia potencial, exigindo abandono da leitura excessivamente complacente de que a regressão ecocardiográfica bastaria para encerrar o problema biológico (Jabbour et al., 2024).

## **2.9 Integração crítica dos mecanismos convergentes**

O estado atual da literatura permite afirmar que a cardiomiopatia de Takotsubo não se explica por mecanismo único. A hipótese mais consistente é a de convergência fisiopatológica entre predisposição neurobiológica ao estresse, descarga catecolaminérgica intensa, disfunção microvascular, vulnerabilidade endotelial, perturbação do manuseio intracelular de cálcio, insuficiência metabólica transitória, edema e inflamação estéril. A força desse modelo não reside em privilegiar isoladamente um desses eixos, mas em reconhecer que a síndrome emerge precisamente da interação entre eles, em intensidade e hierarquia variáveis conforme o terreno biológico do paciente. O problema ainda em aberto não é a ausência de mecanismos plausíveis, mas a insuficiente ordenação hierárquica entre eles e a dificuldade de integrá-los em um modelo unificado que explique, simultaneamente, gatilho, regionalidade, reversibilidade e persistência subclínica da lesão (Yoganathan et al., 2023).

## **3 METODOLOGIA**

O estudo foi delineado como revisão narrativa de literatura, com orientação analítica e integrativa, voltada à reconstrução crítica dos mecanismos fisiopatológicos implicados na vulnerabilidade miocárdica ao estresse catecolaminérgico na cardiomiopatia de Takotsubo. A escolha desse delineamento decorreu da natureza do objeto investigado, cuja complexidade excede a lógica de síntese centrada em um desfecho único e exige articulação entre evidências oriundas de campos metodológicos distintos, incluindo investigações clínicas, estudos translacionais, modelos experimentais, análises imagiológicas e abordagens biomoleculares. Não se pretendeu, portanto, quantificar efeito agregado ou comparar intervenções homogêneas, mas construir uma síntese interpretativa capaz de hierarquizar, em base mecanística, os diferentes eixos biológicos propostos para explicar a disfunção ventricular transitória da síndrome.

A busca bibliográfica foi conduzida na base PubMed, selecionada por sua amplitude na indexação biomédica, rastreabilidade documental e adequada cobertura de estudos cardiovasculares, translacionais e experimentais de alta relevância. A estratégia de rastreio combinou descritores controlados e termos livres

referentes à síndrome e aos seus principais domínios fisiopatológicos, incluindo “*Takotsubo syndrome*”, “*stress cardiomyopathy*”, *catecholamine*, *adrenergic*, *sympathetic*, *microvascular*, *endothelial*, *calcium*, *inflammation*, *metabolic* e *brain-heart*. A construção da busca foi orientada para maximizar a recuperação de estudos que examinassem, de modo direto, a relação entre insulto catecolaminérgico e alteração ventricular transitória, com ênfase em predisposição neurobiológica ao estresse, disfunção microvascular coronária, vulnerabilidade endotelial, edema miocárdico, perturbação do acoplamento excitação-contração, remodelamento metabólico e persistência de alterações subclínicas após a fase aguda.

Com o propósito de delimitar o estado contemporâneo da literatura e evitar sobreposição excessiva com formulações históricas já consolidadas, a busca foi restrita ao intervalo de 2021 a 2025. Foram considerados elegíveis estudos publicados nesse período que apresentassem relação direta com o problema de pesquisa, texto completo gratuito, disponibilidade de PDF acessível e densidade analítica compatível com o objetivo do manuscrito. A seleção priorizou estudos originais, observacionais, prospectivos, caso-controle, translacionais, experimentais e mecanísticos, por oferecerem maior capacidade de sustentar inferências fisiopatológicas mais refinadas. Revisões não constituíram o núcleo da análise e não foram adotadas como base central de sustentação teórica, uma vez que a proposta da presente síntese consistiu em retornar, sempre que possível, aos estudos primários responsáveis pela formulação ou consolidação dos principais mecanismos atualmente discutidos.

Os critérios de exclusão foram definidos com o objetivo de preservar densidade conceitual, pertinência temática e consistência metodológica do corpus final. Foram excluídos estudos sem acesso integral gratuito, artigos tangenciais ao problema central, investigações predominantemente clínicas sem contribuição mecanística relevante, documentos de consenso, revisões amplas sem ganho analítico específico, relatos de caso de baixo rendimento interpretativo e estudos redundantes em relação a trabalhos mais robustos que abordassem o mesmo eixo fisiopatológico com maior consistência. Também não foram incorporadas publicações centradas prioritariamente em epidemiologia descritiva, manejo terapêutico, estratificação prognóstica inespecífica ou contextos clínicos periféricos que não acrescentassem elementos substanciais à compreensão da vulnerabilidade miocárdica induzida por

estresse adrenérgico.

A triagem dos estudos ocorreu em duas etapas sequenciais. Na primeira, procedeu-se à leitura de títulos e resumos para exclusão preliminar de publicações incompatíveis com o escopo da revisão. Na segunda, os textos completos potencialmente elegíveis foram lidos integralmente, com extração sistemática de variáveis consideradas centrais para a construção argumentativa do manuscrito: delineamento, população ou modelo experimental, matriz biológica analisada, plataforma metodológica empregada, hipótese mecanística principal, achado central, consistência interna e potencial de inserção em um dos núcleos interpretativos da revisão. A seleção final não foi determinada apenas pela adequação temática isolada, mas pela função epistemológica que cada estudo poderia exercer dentro da arquitetura do texto, de modo a evitar repetição improdutiva de evidências semelhantes e favorecer complementaridade entre mecanismos convergentes.

A organização da síntese obedeceu a uma lógica de integração fisiopatológica, e não de enumeração cronológica ou mera justaposição de resultados. Os estudos selecionados foram distribuídos em eixos analíticos interdependentes, compreendendo predisposição neuroautônoma ao estresse, sobrecarga catecolaminérgica aguda, disfunção microvascular coronária, instabilidade endotelial, edema miocárdico, desorganização do manuseio intracelular de cálcio, reprogramação metabólica, inflamação estéril e persistência de comprometimento funcional ou biológico após aparente recuperação ventricular. Essa estratégia permitiu construir um referencial teórico coeso, voltado menos à simples descrição do que já foi publicado e mais à hierarquização crítica dos mecanismos propostos, reconhecendo convergências, tensões interpretativas e lacunas ainda não resolvidas pela literatura recente.

Por se tratar de revisão narrativa, não houve agregação estatística dos achados, cálculo de efeito combinado ou aplicação de protocolos próprios de revisão sistemática com metanálise. O rigor metodológico foi buscado em outra dimensão: na definição explícita do escopo, na seleção criteriosa da literatura, na leitura integral dos estudos incluídos, na extração orientada por problema fisiopatológico e na organização da discussão a partir de nexos biológicos verificáveis. A metodologia foi, assim, concebida não como formalidade descritiva, mas

como dispositivo de depuração teórica, destinado a sustentar uma síntese de alto nível sobre os mecanismos pelos quais o estresse catecolaminérgico se converte em disfunção ventricular transitória na cardiomiopatia de Takotsubo.

#### **4 RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Foram selecionados 20 estudos publicados entre 2021 e 2025, predominantemente originais, com predomínio de delineamentos observacionais, translacionais e experimentais. O conjunto da literatura analisada concentrou-se em oito eixos fisiopatológicos principais: predisposição neurobiológica ao estresse, insulto catecolaminérgico agudo, disfunção microvascular coronária, vulnerabilidade endotelial, edema miocárdico, perturbação do manuseio intracelular de cálcio, reprogramação metabólica e persistência de comprometimento funcional ou biológico após aparente recuperação ventricular. A síntese dos estudos foi organizada de modo a preservar proporcionalidade descritiva entre delineamento, amostra, matriz biológica, plataforma analítica e principal achado de cada investigação.

Radfar et al. (2021) conduziram um estudo caso-controle retrospectivo com 104 indivíduos, incluindo 41 casos que desenvolveram cardiomiopatia de Takotsubo e 63 controles, utilizando exames prévios de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT para análise de atividade amigdaliana e atividade hematopoiética medular. A matriz avaliada compreendeu tecido cerebral funcionalmente ativo e compartimentos hematopoiéticos relacionados à resposta ao estresse. O principal achado foi a associação entre maior atividade amigdaliana basal e maior risco subsequente de Takotsubo, além de menor intervalo temporal até a ocorrência da síndrome. O estudo ainda demonstrou correlação entre atividade central relacionada ao estresse e atividade leucopoiética, sustentando a hipótese de predisposição neurobiológica prévia ao evento cardíaco.

Santoro et al. (2024) analisaram 2301 pacientes provenientes do registro multicêntrico GEIST, dos quais 400 apresentavam distúrbios neurológicos prévios, em um delineamento observacional voltado à caracterização fenotípica e prognóstica da síndrome. A amostra foi avaliada a partir de dados clínicos e cardiovasculares obtidos na apresentação aguda e no seguimento. O estudo mostrou que 17% dos indivíduos com Takotsubo apresentavam doença neurológica

preexistente e que esses subgrupos exibiam perfis clínicos e desfechos distintos, sugerindo papel estruturante da disfunção neuroautônômica na susceptibilidade e na expressão clínica da síndrome.

Maccabeo et al. (2024) avaliaram uma coorte de 344 pacientes com esclerose lateral amiotrófica acompanhados entre 2010 e 2019, identificando cinco casos de cardiomiopatia de Takotsubo ao longo do seguimento. O material analítico foi constituído por dados clínicos neurológicos, estratificação funcional e caracterização cardiovascular dos eventos. A ocorrência da síndrome em frequência superior à esperada na população geral, especialmente em mulheres com doença avançada, reforçou a associação entre desorganização autonômica crônica e redução do limiar biológico para conversão do estresse em disfunção ventricular transitória.

Lazzeroni et al. (2022) realizaram um estudo caso-controle com pacientes em fase tardia após episódio prévio de Takotsubo e controles saudáveis pareados, empregando instrumentos psicométricos e medidas de variabilidade da frequência cardíaca como matriz funcional autonômica. Embora o estudo tenha sido conduzido em período remoto ao evento agudo, demonstrou que indivíduos com antecedente da síndrome mantinham maior ansiedade-traço, maior tensão psicológica e menor variabilidade autonômica, indicando persistência de um fenótipo psicofisiológico desfavorável após recuperação clínica aparente.

Campana et al. (2023) descreveram uma série de dois casos de Takotsubo induzido por catecolaminas exógenas em contexto perioperatório, com avaliação por biomarcadores séricos, eletrocardiograma, ecocardiografia e ressonância magnética cardíaca. Em ambos os casos, houve instalação temporalmente imediata da disfunção segmentar após exposição adrenérgica, acompanhada por elevação de troponina, edema miocárdico e posterior reversão funcional. O estudo ofereceu demonstração clínica direta de que a sobrecarga catecolaminérgica pode precipitar o fenótipo típico da síndrome, ainda que não esclareça, isoladamente, a seletividade regional do acometimento.

Kahila et al. (2025) conduziram um estudo multicêntrico retrospectivo em sete centros israelenses, comparando a incidência de Takotsubo entre períodos

temporalmente correspondentes antes e após um evento traumático nacional de grande magnitude. A análise utilizou dados clínicos, ecocardiográficos e angiográficos hospitalares. Houve aumento do número de casos de 20 para 39 no período pós-evento, sustentando a hipótese de que o estresse emocional coletivo pode amplificar a expressão clínica da síndrome em nível populacional, desde que exista um terreno biológico predisponente.

Ekenbäck et al. (2023) realizaram um estudo prospectivo com 27 mulheres com Takotsubo e 27 controles com INOCA, utilizando avaliação invasiva da microcirculação coronária no contexto do estudo SAFT. A matriz biológica principal foi a circulação coronária funcionalmente preservada no nível epicárdico, mas examinada quanto à integridade microvascular. O estudo demonstrou disfunção microvascular coronária significativa nas pacientes com Takotsubo, mais pronunciada no fenótipo apical e associada a pior função ventricular esquerda. Não houve relação direta entre o padrão encontrado e aterosclerose epicárdica obstrutiva, reforçando o papel da microcirculação como componente funcional do processo lesional.

Schweiger et al. (2024) examinaram 96 pacientes com Takotsubo por meio do índice de resistência microcirculatória derivado da angiografia, comparando os achados a segmentos de pacientes com STEMI sem obstrução equivalente. A matriz estudada foi a microcirculação coronária em fase aguda, quantificada por calMR em diferentes territórios arteriais. O principal resultado foi a elevação da resistência microvascular em pelo menos um vaso, com predomínio de acometimento da artéria descendente anterior nos fenótipos apicais e associação entre maior disfunção microvascular e eventos adversos intra-hospitalares. Parte dos pacientes apresentou normalização subsequente, sugerindo componente reversível, embora prognosticamente relevante.

Dong et al. (2023) desenvolveram um estudo translacional experimental em modelos murinos com manipulação genética e funcional da microvasculatura, associando ecocardiografia, análise de perfusão e intervenções hemodinâmicas. A matriz biológica compreendeu miocárdio e circulação coronária de pequeno calibre. O estudo mostrou que alterações microvasculares foram capazes de reproduzir com maior consistência o fenótipo de balonamento ventricular do que modelos puramente

catecolaminérgicos, sustentando a interpretação de que a síndrome pode ser, ao menos em parte, compreendida como doença microvascular coronária funcionalmente organizada.

Nagai et al. (2023) avaliaram 25 pacientes hospitalizados com Takotsubo por meio de biomarcadores séricos inflamatórios e de expressão de receptores hormonais e glicocorticoides. A matriz analisada foi o sangue periférico, com ênfase em citocinas e marcadores de vulnerabilidade endotelial associados ao envelhecimento. O estudo identificou assinaturas pró inflamatórias e alterações em receptores de esteroides sexuais e glicocorticoides, sugerindo que a síndrome se instala sobre um terreno de inflammaging e fragilidade endotelial, particularmente relevante em mulheres mais velhas.

Balode et al. (2025) conduziram um estudo comparativo de imagem com 51 pacientes com Takotsubo e 16 controles saudáveis, utilizando ressonância magnética cardíaca com T1p, T1 nativo e T2 mapping. A matriz biológica foi o miocárdio segmentar, particularmente nos segmentos basal, médio e apical. O estudo demonstrou que T1 nativo e T2 apresentaram melhor desempenho do que T1p para detecção de edema, com maior elevação nos segmentos médio apicais. O achado confirmou o edema como expressão tecidual consistente da síndrome e evidenciou heterogeneidade regional do dano.

Isaak et al. (2023) realizaram um estudo retrospectivo com 79 pacientes com Takotsubo submetidos à ressonância magnética cardíaca em mediana de quatro dias após o início dos sintomas. A plataforma analítica incluiu cine-RM, T2-STIR, realce tardio e mapeamento em subgrupo. O edema esteve presente em 94% dos casos, e a combinação de edema, derrames, acometimento de ventrículo direito e trombo intracavitário compôs um escore associado a desfechos adversos. O estudo demonstrou que a expressão tecidual do episódio agudo excede a simples hipocinesia transitória e pode ser hierarquizada em termos de gravidade biológica.

Zulfaj et al. (2025) utilizaram um modelo experimental em ratos submetidos a isoprenalina, com ecocardiografia seriada, gasometria e modulação de temperatura corporal para avaliar fatores que interferem na distribuição regional das alterações

segmentares. A matriz analítica compreendeu ventrículo esquerdo e parâmetros fisiológicos sistêmicos durante indução e recorrência do fenótipo. O estudo demonstrou que temperatura e repetição de surtos adrenérgicos modificam a extensão e a topografia das alterações regionais de movimento da parede, sugerindo que o fenótipo final depende da interação entre intensidade do insulto e estado fisiológico do hospedeiro.

Singh et al. (2022) conduziram um estudo translacional em 20 pacientes com Takotsubo e 20 controles, utilizando manganese-enhanced magnetic resonance imaging para avaliação indireta do manuseio intracelular de cálcio no miocárdio, com reavaliação tardia após pelo menos três meses. A matriz biológica principal foi o cardiomiócito funcionalmente inferido pela captação de manganês em ressonância magnética. O principal achado foi a redução acentuada da captação miocárdica na fase aguda, com persistência de anormalidades após recuperação aparente da fração de ejeção e resolução do edema, indicando perturbação duradoura do acoplamento excitação-contração.

Fan et al. (2025) empregaram um delineamento translacional que integrou células endoteliais microvasculares humanas expostas à epinefrina, cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes induzidas e validação sérica em pacientes com Takotsubo. As matrizes avaliadas incluíram exossomos endoteliais, soro humano e cardiomiócitos em cultura. Por meio de qPCR, patch clamp, análise de transientes de cálcio e ensaios de luciferase, o estudo demonstrou que exossomos enriquecidos em miR-126-3p suprimem RGS3, prolongam o potencial de ação, reduzem a velocidade máxima de despolarização e favorecem instabilidade elétrica e contrátil. Os níveis séricos desse miRNA também se mostraram aumentados em pacientes na fase aguda.

Godsman et al. (2021) estudaram um modelo experimental em ratas Sprague-Dawley submetidas à administração de isoprenalina, com análise de alterações metabólicas cardíacas na fase aguda do fenótipo Takotsubo. A matriz biológica foi o miocárdio em seu perfil bioenergético. O estudo demonstrou adaptações metabólicas compatíveis com prejuízo da eficiência energética, sugerindo que o estresse catecolaminérgico impõe custo celular elevado e contribui para o colapso transitório do desempenho contrátil.

Yoganathan et al. (2023) investigaram, em modelo experimental de estresse

agudo, alterações funcionais, estruturais e metabólicas de longa duração no coração. A matriz analítica incluiu tecido cardíaco, parâmetros funcionais e marcadores metabólicos em seguimento prolongado. O estudo demonstrou que o estresse agudo é capaz de induzir remodelamento persistente além da fase inicial, sustentando a hipótese de que a recuperação do Takotsubo pode ser incompleta em nível estrutural e bioenergético, mesmo quando a contratilidade global parece restabelecida.

Borodzicz-Jażdżyk et al. (2023) avaliaram 36 ratas Sprague-Dawley, com e sem ovariectomia, submetidas à indução por isoprenalina e examinadas em 6, 12 e 24 horas. As matrizes incluíram plasma e tecido miocárdico, com análise de IL-1 $\beta$ , MLKL, caspase-1 e CAMKII $\delta$  por métodos moleculares e histológicos. O estudo demonstrou ativação de necroptose e piroptose no contexto do Takotsubo experimental, indicando que parte da lesão miocárdica envolve vias inflamatórias de morte celular e não apenas stunning funcional puro.

Jha et al. (2025) realizaram um estudo prospectivo comparativo com 61 mulheres com Takotsubo e 41 com STEMI anterior, acompanhadas por ecocardiografia seriada e coleta de biomarcadores em múltiplos pontos temporais entre 4 horas e 30 dias. A matriz analítica foi a função ventricular esquerda e direita ao longo do tempo. O estudo mostrou que a recuperação temporal de FEVE e strain longitudinal global no Takotsubo foi comparável em parte à observada no infarto anterior, mas o comprometimento de ventrículo direito foi mais frequente na síndrome, sugerindo organização particular do dano e da recuperação.

Jabbour et al. (2024) conduziram um estudo caso-controle com 40 pacientes com Takotsubo desencadeado por emoção e 40 controles saudáveis, em mediana de 30 meses após o evento, utilizando teste cardiopulmonar de exercício. A matriz biológica foi a resposta funcional integrada do sistema cardiopulmonar ao esforço. Mesmo em pacientes assintomáticos e com fração de ejeção preservada, houve redução do pico de consumo de oxigênio, menor O<sub>2</sub> pulse e pior eficiência ventilatória, demonstrando comprometimento funcional tardio mensurável após recuperação aparente.

**TABELA 1. CARACTERIZAÇÃO METODOLÓGICA E PRINCIPAIS ACHADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS**

<b>Autor (ano)</b>	<b>Delineamento</b>	<b>Amostra</b>	<b>Janela de avaliação</b>	<b>Matriz biológica</b>	<b>Plataforma analítica</b>	<b>Principais achados</b>
Radfar et al. (2021)	Caso-controle retrospectivo	104 indivíduos	Pré-evento e seguimento até TTS	Cérebro e medula óssea	<sup>18</sup> F FDG PET/CT	Maior atividade amigdaliana associou-se a maior risco e menor tempo até TTS
Santoro et al. (2024)	Coorte multicêntrica de registro	2301 pacientes	Apresentação aguda e seguimento	Fenótipo clínico neurológico	Registro GEIST	17% tinham distúrbios neurológicos; subgrupos neurológicos definiram perfis e desfechos distintos
Maccabeo et al. (2024)	Coorte incidente	344 pacientes com ELA	Seguimento longitudinal	Dados clínicos neurológico e cardíacos	Coorte clínica	Incidência de TTS acima da esperada em ELA avançada, sobretudo em mulheres

Lazzero ni et al. (2022)	Caso-controle	Pacientes pós-TTS e controles	≥1 ano após evento	Função autonômica e perfil psicológico	HRV e escalas psicométricas	Maior ansiedade traço e menor variabilidade de autonômica em pacientes pós-TTS
Campa na et al. (2023)	Série de casos	2 casos	Perioperatório agudo	Biomarcadores, ECG e miocárdio	Eco, CMR, tropoina	Catecolaminas exógenas precipitam fenótipo típico com edema e reversão subsequente
Kahila et al. (2025)	Multicêntrico retrospectivo	7 centros	Períodos comparativos populacionais	Incidência hospitalar	Revisão multicêntrica de prontuários	Aumento de casos após evento traumático coletivo

Ekenbäck et al. (2023)	Prospectivo	27 TTS + 27 controles	Fase aguda	Micro circulação coronária	Avaliação invasiva microvascular	CMD significativa, mais intensa no tipo apical e associada à função ventricular
Schweiger et al. (2024)	Observacional analítico	96 pacientes	Fase aguda e subseqüente tardio	Micro circulação coronária	calMR derivado da angiografia	Resistência microvascular elevada e associada a eventos intrahospitalares
Dong et al. (2023)	Translacional experimental	Modelos murinos	Aguda e reversão	Miocárdio e microvasculatura	Eco, perfusão e manipulação genética	Alterações microvasculares reproduziram balonamento com maior consistência
Nagai et al. (2023)	Observacional biomolecular	25 pacientes	Hospitalização aguda	Sangue periférico	Citocinas e receptores hormonais	Assinatura pró inflamatória e fragilidade endotelial associada ao envelhecimento

Balode et al. (2025)	Comparativo de imagem	51 TTS + 16 controles	Baseline a 9 semanas	Miocárdio segmentar	CMR com T1p, T1 e T2	T1 e T2 detectaram edema com melhor desempenho, predominando em segmentos médio apicais
Isaak et al. (2023)	Retrospectivo	79 pacientes	Mediana de 4 dias	Miocárdio, pericárdio e VD	CMR multimodal	Edema em 94%; maior carga imagiológica associou-se a piores desfechos
Zulfaj et al. (2025)	Experimental	Ratos	Indução e recorrência	VE e parâmetros sistêmicos	Eco seriada e gasometria	Temperatura e surtos repetidos modularam a topografia das RWMA
Singh et al. (2022)	Translacional em humanos	20 TTS + 20 controles	Aguda e $\geq 3$ meses	Miocárdio	MEMRI	Redução da captação de manganês com persistência tardia da anormalidade

Fan et al. (2025)	Translacional mecanístico	Células e validação humana	Exposição aguda + validação clínica	Exossomos, soro e cardiomiócitos	qPCR, patch clamp, Ca <sup>2+</sup> transients	miR-126-3p endotelial induziu disfunção elétrica e contrátil em cardiomiócitos
Godsman et al. (2021)	Experimental	Ratas Sprague Dawley	Fase aguda	Miocárdio	Perfil metabólico cardíaco	Prejuízo da eficiência energética miocárdica após isoprenalina
Yoganathan et al. (2023)	Experimental longitudinal	Modelo de estresse agudo	Aguda e tardia	Tecido cardíaco	Fenotipagem funcional e metabólica	Estresse agudo induziu remodelamento persistente
Borodzicz Jażdżyk et al. (2023)	Experimental	36 ratas	6 h, 12 h e 24 h	Plasma e miocárdio	Histologia e marcadores moleculares	Necrose e piroptose participaram da lesão miocárdica

Jha et al. (2025)	Prospectivo comparativo	61 TTS + 41 STEMI	4 h á 30 dias	Função ventricular	Eco seria da e biomarcadores	Recuperação parcial semelhante ao STEMI, porém com maior acometimento de VD no TTS
Jabbour et al. (2024)	Caso-controle tardio	40 TTS + 40 controles	Mediana de 30 meses	Resposta cardiopulmonar ao esforço	CPET	Limitação funcional persistente apesar de FEVE recuperada

**Fonte:** Geração própria dos autores.

O conjunto dos estudos analisados sustenta, com grau crescente de consistência, que a cardiomiopatia de Takotsubo não pode ser explicada por mecanismo isolado nem reduzida à noção clássica de stunning miocárdico puramente funcional. A literatura recente converge para um modelo de vulnerabilidade biologicamente estratificada, no qual a descarga catecolaminérgica intensa opera como gatilho necessário, mas não suficiente, sobre um terreno previamente modulado por reatividade central ao estresse, instabilidade autonômica, fragilidade microvascular, vulnerabilidade endotelial e suscetibilidade celular à desorganização eletromecânica. Essa leitura é particularmente importante porque desloca a síndrome do campo das respostas cardíacas agudas inespecíficas para o das interações hierarquizadas entre sistema nervoso central, microcirculação e cardiomiócito, em um arranjo mais compatível com a seletividade regional, a reversibilidade relativa e a persistência subclínica do dano observadas na prática clínica.

Radfar et al. (2021) ofereceram uma das evidências mais relevantes para esse deslocamento conceitual ao demonstrar que maior atividade amigdaliana precede o episódio cardíaco e se associa tanto ao risco quanto ao tempo até o aparecimento da síndrome. Santoro et al. (2024) reforçaram essa interpretação em escala clínica ampliada ao mostrar a frequência expressiva de distúrbios neurológicos prévios em grande registro multicêntrico, enquanto Maccabeo et al. (2024) observaram incidência acima da esperada em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. Em conjunto, esses estudos sustentam que a resposta miocárdica ao estresse é, em parte, condicionada por um estado prévio de desregulação neuroautônoma. A consistência biológica desse eixo é elevada, mas sua robustez metodológica ainda é desigual, porque decorre da convergência entre desenho retrospectivo, registros clínicos e coortes específicas, sem demonstração prospectiva ampla que conecte biomarcadores centrais, descarga autonômica e desfecho ventricular em tempo real.

No plano do insulto desencadeante, Campana et al. (2023) forneceram prova clínica direta de que catecolaminas exógenas podem precipitar o fenótipo típico da síndrome, ao passo que Kahila et al. (2025) mostraram que grandes eventos traumáticos coletivos podem aumentar sua incidência populacional. Esses achados consolidam a sobrecarga catecolaminérgica como eixo causal plausível, mas também delimitam sua insuficiência explicativa quando tomada isoladamente. Nem toda exposição adrenérgica intensa resulta em Takotsubo, e a heterogeneidade anatômica do balonamento, a discrepância entre dano funcional e necrose e a predominância em determinados perfis biológicos exigem mecanismos intermediários adicionais. A principal virtude desses estudos está em confirmar o papel do gatilho; sua principal limitação está em não resolver o problema da tradução regional e seletiva do insulto.

Nesse ponto, a disfunção microvascular coronária emerge como um dos componentes mais consistentes da fisiopatologia contemporânea da síndrome. Ekenbäck et al. (2023) demonstraram, por avaliação invasiva, prejuízo microvascular particularmente associado ao fenótipo apical e à pior função ventricular. Schweiger et al. (2024), utilizando caIMR, confirmaram elevação da resistência microcirculatória em fase aguda e associação com desfechos intra-hospitalares, enquanto Dong et al. (2023), em modelo translacional, mostraram que alterações microvasculares

reproduzem o balonamento com maior coerência do que modelos puramente catecolaminérgicos. A convergência desses três estudos fortalece a hipótese de que a microcirculação não constitui mero epifenômeno do baixo débito ou da acinesia já instalada, mas participa ativamente da conversão do excesso adrenérgico em má perfusão regionalmente organizada. Trata-se de um eixo com elevada plausibilidade fisiopatológica e boa robustez translacional, embora ainda faltem estudos humanos com integração simultânea entre fluxo microvascular, metabolismo e imagem tecidual no mesmo paciente.

A participação do endotélio e do terreno inflamatório sistêmico aprofunda essa hipótese ao sugerir que a microcirculação responde ao insulto catecolaminérgico a partir de um estado funcional prévio de vulnerabilidade. Nagai et al. (2023) identificaram assinaturas pró inflamatórias e alterações em receptores hormonais e glicocorticoides compatíveis com *inflammaging* e fragilidade endotelial. Esse estudo, embora limitado por amostra reduzida e ausência de seguimento prolongado, acrescenta uma dimensão particularmente importante para a compreensão da predominância do Takotsubo em mulheres pós-menopausa, ao aproximar a síndrome de um contexto de vulnerabilidade vascular sistêmica e não apenas de agressão aguda circunstancial. O endotélio, nessa formulação, deixa de ser superfície passiva do dano e passa a atuar como modulador da intensidade e da forma da resposta miocárdica ao estresse.

A expressão tecidual da síndrome por meio de edema miocárdico reforça a ideia de que o Takotsubo não representa simples colapso contrátil desprovido de base estrutural reversível. Balode et al. (2025) mostraram, por CMR, que o edema predomina nos segmentos médio apicais e é melhor detectado por T1 nativo e T2 do que por T1 $\rho$ , enquanto Isaak et al. (2023) demonstraram edema em 94% dos casos e associaram maior carga imagiológica a desfechos adversos. Zulfaj et al. (2025), em modelo experimental, acrescentaram que temperatura corporal e repetição de surtos catecolaminérgicos modulam a distribuição regional das alterações segmentares. A convergência desses achados sugere que a heterogeneidade anatômica do fenótipo não decorre apenas da distribuição de receptores adrenérgicos ou do padrão do gatilho, mas da interação entre reatividade tecidual, condição fisiológica do hospedeiro e vulnerabilidade microvascular. A robustez desse eixo é alta em termos de coerência entre imagem e modelo experimental, ainda que persistam lacunas quanto ao significado prognóstico de longo prazo do

edema residual.

A perturbação do manuseio intracelular de cálcio constitui, provavelmente, o elo mecanístico mais direto entre excesso catecolaminérgico e falência contrátil paradoxal. Singh et al. (2022) demonstraram redução da captação miocárdica de manganês em fase aguda, com persistência de anormalidades após recuperação aparente da fração de ejeção, indicando desacoplamento excitação-contração não resolvido pela simples normalização ecocardiográfica. Fan et al. (2025) expandiram esse eixo ao demonstrar, em modelo translacional sofisticado, que exossomos endoteliais enriquecidos em miR-126-3p, liberados após exposição à epinefrina, promovem disfunção elétrica e contrátil em cardiomiócitos. A combinação desses estudos é particularmente poderosa porque integra nível funcional in vivo e mecanismo molecular parácrino, aproximando microcirculação, endotélio e cardiomiócito em um mesmo circuito patológico. Trata-se de um dos pontos mais fortes da literatura recente, embora ainda demande validação clínica em coortes humanas maiores e com correlação direta entre biomarcadores circulantes, imagem funcional e desfechos.

O componente metabólico também se mostrou central para refinar a interpretação da síndrome. Godsman et al. (2021) demonstraram prejuízo da eficiência energética cardíaca em modelo catecolaminérgico, e Yoganathan et al. (2023) mostraram que estresse agudo pode induzir remodelamento funcional, estrutural e metabólico persistente. Esses dados são particularmente relevantes porque fornecem base para a noção de que a disfunção ventricular transitória tem custo bioenergético real e pode deixar vestígios biológicos além da fase de aparente restituição morfofuncional. A principal limitação desse eixo reside em seu predomínio experimental, o que impõe cautela na extrapolação direta para a clínica humana; ainda assim, sua coerência com achados de imagem e desempenho funcional tardio fortalece sua plausibilidade.

A participação da inflamação estéril e das vias de morte celular inflamatória acrescenta profundidade adicional ao problema. Borodzicz-Jażdzyk et al. (2023) demonstraram ativação de necroptose e piroptose em modelo experimental de Takotsubo induzido por isoprenalina, ao passo que Nagai et al. (2023) identificaram assinaturas inflamatórias sistêmicas em pacientes na fase aguda. Em conjunto, esses estudos sugerem que a síndrome não se limita a stunning funcional e edema

reversível, mas envolve dano celular biologicamente ativo, capaz de interferir na qualidade da recuperação. A consistência biológica é elevada, mas a robustez translacional ainda depende de estudos humanos que integrem inflamação tecidual, biomarcadores circulantes e marcadores de dano funcional residual.

Talvez o ponto mais importante da literatura contemporânea seja a erosão progressiva do conceito clássico de benignidade e reversibilidade plena. Jha et al. (2025) demonstraram que a recuperação temporal de parâmetros sistólicos pode lembrar, em parte, aquela observada no STEMI anterior, mas com maior acometimento de ventrículo direito no Takotsubo. Jabbour et al. (2024), por sua vez, mostraram limitação funcional persistente em teste cardiopulmonar de exercício muito tempo após o evento, mesmo em pacientes assintomáticos e com FEVE recuperada. Quando esses achados são lidos ao lado das alterações persistentes de cálcio observadas por Singh et al. (2022), da reatividade autonômica alterada descrita por Lazzeroni et al. (2022) e do remodelamento prolongado demonstrado por Yoganathan et al. (2023), torna-se difícil sustentar que a síndrome seja integralmente transitória no plano biológico. O que se recupera visivelmente pode não corresponder ao que efetivamente se normaliza em profundidade.

Tomados em conjunto, os estudos analisados permitem sustentar um modelo fisiopatológico convergente no qual o Takotsubo emerge da interação entre predisposição neuroautonômica, descarga catecolaminérgica, disfunção microvascular, vulnerabilidade endotelial, edema, perturbação do manuseio de cálcio, colapso bioenergético e inflamação estéril. A principal força dessa literatura está na convergência entre diferentes níveis de observação, do cérebro ao cardiomiócito. Sua principal fragilidade está na fragmentação metodológica do campo, com amostras humanas frequentemente pequenas, heterogeneidade de plataformas analíticas e escassez de estudos que integrem simultaneamente neuroimagem, microcirculação, imagem tecidual, biomarcadores moleculares e desfecho funcional tardio.

O avanço do conhecimento dependerá, portanto, menos da multiplicação de hipóteses isoladas e mais da construção de desenhos translacionais integrados capazes de hierarquizar, em um mesmo modelo, quais mecanismos são antecedentes, quais são mediadores e quais representam apenas expressão secundária do dano.

## 5 CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura recente demonstra que a cardiomiopatia de Takotsubo não constitui mera resposta funcional inespecífica ao estresse agudo, mas uma síndrome de vulnerabilidade miocárdica complexa, na qual a sobrecarga catecolaminérgica incide sobre um terreno previamente modulado por hiperreatividade neuroautônômica, disfunção microvascular, instabilidade endotelial, perturbação do manuseio intracelular de cálcio, insuficiência bioenergética e inflamação estéril. A disfunção ventricular transitória resulta, portanto, da convergência de mecanismos biologicamente articulados, capazes de explicar com maior consistência a seletividade regional do acometimento, a dissociação entre gravidade funcional e necrose estrutural e a recuperação apenas aparentemente completa do miocárdio.

O objetivo do estudo foi atingido ao permitir a hierarquização crítica dos principais eixos fisiopatológicos atualmente implicados na conversão do estresse catecolaminérgico em falência ventricular transitória. Entre eles, sobressaem a vulnerabilidade central ao estresse como substrato predisponente, a disfunção microvascular coronária como mediadora da má perfusão regional, o desacoplamento excitação-contração como expressão direta da falência contrátil e o componente metabólico-inflamatório como fator de ampliação da profundidade biológica da injúria. À luz desses achados, a noção clássica de transitoriedade exige revisão, uma vez que a normalização da fração de ejeção não equivale, necessariamente, à restituição funcional e molecular plena do tecido miocárdico.

A principal contribuição teórica desta revisão reside na integração de mecanismos frequentemente abordados de forma fragmentada em uma matriz interpretativa convergente e fisiopatologicamente mais robusta. Em termos práticos, essa leitura amplia a compreensão clínica da síndrome e reforça a necessidade de estratégias diagnósticas e de seguimento que ultrapassem a avaliação morfofuncional convencional, sobretudo em indivíduos com maior carga de vulnerabilidade neuroautônômica ou repercussão funcional tardia.

Persistem, contudo, limitações relevantes na literatura disponível, especialmente a heterogeneidade metodológica, o pequeno tamanho de muitas amostras humanas e a escassez de estudos capazes de integrar, em um mesmo desenho, neuroimagem,

microcirculação, imagem tecidual, biomarcadores moleculares e desfechos funcionais de longo prazo. O avanço do campo requer investigações translacionais mais integradas, aptas a definir com maior precisão a hierarquia causal entre os mecanismos descritos e a distinguir, com rigor, os fatores predisponentes, mediadores e perpetuadores da lesão miocárdica na síndrome de Takotsubo.

## REFERÊNCIAS

BALODE, Dace; KALNINS, Andris; PAVARE, Jana; et al. A comparison of T1ρ with native T1 and T2 mapping for detecting edema in takotsubo cardiomyopathy.

***Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance***, v. 27, 2025. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 24 mar. 2026.

BORODZICZ-JAŹDŹYK, S.; KURIAK, A.; NOWAK, K.; et al. Inflammatory forms of cardiomyocyte cell death in the rat model of isoprenaline-induced Takotsubo syndrome.

***International Journal of Molecular Sciences***, v. 24, n. 15, 2023. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 24 mar. 2026.

CAMPANA, Matteo; VITULLO, Sara; MASCIA, Giuseppe; et al.

Catecholamine-induced Takotsubo syndrome: a case series. ***European Heart Journal. Case Reports***, v. 7, n. 7, 2023. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 24 mar. 2026.

DONG, Min; LIU, Yiming; ZHANG, Hao; et al. Takotsubo syndrome is a coronary microvascular disease: experimental evidence. ***European Heart Journal***, v. 44, n. 26, 2023, p. 2399-2413. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 24 mar. 2026.

EKENBÄCK, Charlotta; RUSTENBACH, Clara J.; HEINONEN, Sanna E.; et al. Coronary microvascular dysfunction in Takotsubo syndrome and associations with left ventricular function. ***European Journal of Heart Failure***, v. 25, n. 7, 2023, p. 1205-1215. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 24 mar. 2026.

FAN, Xinran; LI, Yutong; ZHAO, Mengyuan; et al. Exosomal miR-126-3p derived from endothelial cells induces ion channel dysfunction by targeting RGS3 signaling

in cardiomyocytes: a novel mechanism in Takotsubo cardiomyopathy. ***Cellular and Molecular Life Sciences***, v. 82, 2025. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 24 mar. 2026.

GODSMAN, Natalie; SURYAWANSHI, Rahul; NG, Fu Siong; et al. Metabolic alterations in a rat model of takotsubo syndrome. ***Cardiovascular Research***, v. 118, n. 10, 2022, p. 2324- 2338. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 24 mar. 2026.

ISAAK, Andreas; ELLIOTT, Matthew D.; BERNHARD, Bernhard; et al. A novel and simple cardiac magnetic resonance score (PE2RT) predicts outcome in takotsubo syndrome. ***European Radiology***, v. 33, 2023, p. 5530-5540. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 24 mar. 2026.

JABBOUR, Aly; NGUYEN, Thanh; KERR, Andrew; et al. Long-term functional limitations on cardiopulmonary exercise testing in emotion-triggered Takotsubo syndrome. ***ESC Heart Failure***, v. 11, n. 1, 2024, p. 543-553. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 24 mar. 2026.

JHA, Saurabh; GAO, Mengdi; KERR, Andrew; et al. Prospective comparison of temporal changes in myocardial function in women with Takotsubo versus anterior STEMI. ***Clinical Research in Cardiology***, v. 114, 2025. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 24 mar. 2026.

KAHILA, Ismaeel; ARBEL, Yaron; KATZ, Amir; et al. The effect of national stress events on the incidence of Takotsubo syndrome. ***International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature***, v. 58, 2025. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 24 mar. 2026.

LAZZERONI, Davide; GALLI, Marco; CASTIGLIONI, Patrizia; et al. Perceived anxiety, coping, and autonomic function in Takotsubo syndrome long after the acute event. ***Life***, v. 12, n. 9, 2022. Disponível em: periódico de acesso aberto. Acesso

em: 24 mar. 2026.

MACCABEO, Claudia; CUCCU, Silvia; FADDA, Laura; et al. Takotsubo syndrome in a Sardinian amyotrophic lateral sclerosis cohort. **ESC Heart Failure**, v. 11, n. 6, 2024, p. 4203- 4211. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 24 mar. 2026.

NAGAI, Takashi; FONSECA, Ana Carolina; WITTENBECH, Jonas D.; et al. Blood biomarkers in Takotsubo syndrome point to an emerging role for inflammaging in endothelial pathophysiology. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 13, 2023. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 24 mar. 2026.

RADFAR, Amir; AMIN, Anum; SHAH, Premal K.; et al. Stress-associated neurobiological activity associates with the risk for and timing of subsequent Takotsubo syndrome. **European Heart Journal**, v. 42, n. 19, 2021, p. 1898-1908. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 24 mar. 2026.

SANTORO, Federico; STIERMAIER, Thomas; TARANTINI, Giuseppe; et al. Neurological disorders in Takotsubo syndrome: clinical phenotypes and outcomes. **Journal of the American Heart Association**, v. 13, n. 7, 2024. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 24 mar. 2026.

SCHWEIGER, Vincent; DEL BUONO, Mauro G.; BERNARDI, Francesco; et al. Coronary microvascular dysfunction in Takotsubo syndrome: an analysis using angiography-derived index of microcirculatory resistance. **International Journal of Cardiology**, v. 395, 2024, p. 131-138. Disponível em: PubMed. Acesso em: 24 mar. 2026.

SINGH, Tushar; DAWSON, David K.; KERR, Andrew J.; et al. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging in Takotsubo syndrome. **Circulation: Cardiovascular Imaging**, v. 15, n. 3, 2022. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 24 mar. 2026.

YOGANATHAN, Aruni P.; RASHID, M. M.; LEONG, Kelly M. C.; et al. Acute stress induces long-term metabolic, functional, and structural remodeling of the heart. **Nature Communications**, v. 14, 2023. Disponível em: PubMed Central. Acesso

em: 24 mar. 2026.

ZULFAJ, Brendon; REDDY, Venkatesh; LINDSEY, Maria L.; et al. Temperature and repeated catecholamine surges modulate regional wall motion abnormalities in a rodent Takotsubo syndrome model. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 12, 2025. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 24 mar. 2026.