



CASO CLÍNICO

Miocardiomatia de *takotsubo* num serviço de Cardiologia

Vera Cesário^{a,*}, Maria José Loureiro^b, Hélder Pereira^b

^a Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo, Beja, Portugal

^b Serviço de Cardiologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

Recebido a 17 de setembro de 2011; aceite a 25 de janeiro de 2012
Disponível na Internet a 27 de julho de 2012

PALAVRAS-CHAVE

Miocardiomatia de *takotsubo*;
Acinesia/Discinesia transitória do ventrículo esquerdo;
Miocardiomatia de *stress*

KEYWORDS

Takotsubo cardiomyopathy;
Transient left ventricular apical ballooning syndrome;
Stress-induced cardiomyopathy

Resumo A miocardiomatia de *takotsubo* (MCT), mais recentemente denominada acinesia/discinesia apical transitória do ventrículo esquerdo, miocardiomatia induzida por *stress*, síndrome do coração roto, caracteriza-se pela alteração reversível da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo (VE) na ausência de lesão coronária significativa.

Foi descrita pela primeira vez em 1990, no Japão, assistindo-se posteriormente a um considerável reconhecimento mundial, através da publicação de várias séries de casos clínicos, calculando-se uma prevalência de 1,7 a 2,2% das situações em que existe suspeição clínica de síndrome coronária aguda (SCA). Apesar da progressiva caracterização, existem pontos a esclarecer, pelo que a MCT é ainda atualmente objeto de estudo.

Neste artigo, descreve-se uma série de 10 casos de MCT que ocorreram num Serviço de Cardiologia, com o objetivo de correlacionar as características clínicas, laboratoriais, eletrocardiográficas, imagiológicas, complicações, terapêutica instituída e *follow-up* destes doentes, com as descritas nas revisões científicas atuais.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Takotsubo cardiomyopathy in a cardiology department

Abstract Takotsubo cardiomyopathy, also known as transient left ventricular apical ballooning syndrome, stress-induced cardiomyopathy and broken heart syndrome, is characterized by transient left ventricular dysfunction in the absence of obstructive coronary artery disease.

It was first described in 1990 in Japan, and gained worldwide recognition following the publication of several series of case reports. Its prevalence is estimated to be 1.7-2.2% of suspected acute coronary syndromes. Although takotsubo cardiomyopathy has been progressively better characterized, certain aspects remain to be clarified, and it is still under study.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: veracesario@hotmail.com (V. Cesário).

In this article, we report a series of ten cases of takotsubo cardiomyopathy admitted to a cardiology department, and compare the clinical, laboratory, electrocardiographic and imaging characteristics, therapeutic regimens and follow-up of these patients with those described in the latest scientific reviews.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A miocardiopatia de *takotsubo* (MCT) caracteriza-se pela instalação aguda de acinesia/discinesia dos segmentos médios e apicais do ventrículo esquerdo (VE) desencadeada habitualmente pelo *stress*. Encontra-se incluída no largo espetro de apresentação dos diagnósticos diferenciais da síndrome coronária aguda (SCA), destacando-se pela reversibilidade e ausência de lesão coronária significativa.

Foi descrita pela primeira vez no Japão, em 1990, por Sato et al. e a sua denominação atribuiu-se à semelhança entre a forma do VE em sístole e um *takotsubo*, uma armadilha para captura de polvos (*tako*) em forma de pote (*tsubo*)¹ (Fig. 1).

Desde então, têm sido publicadas, de forma crescente, séries de casos semelhantes em vários países, nomeadamente Japão², Bélgica³ e EUA⁴ e, em paralelo com a expansão mundial, surgiram novas denominações, justificadas pela morfologia cardíaca e contexto clínico de apresentação, como acinesia/discinesia apical transitória do ventrículo esquerdo, miocardiopatia induzida por *stress*, síndrome *apical ballooning* ou síndrome do coração roto⁵⁻⁹.

Perante a ausência de critérios de diagnóstico definitivos, considera-se MCT quando estão presentes os quatro critérios modificados propostos pela Clínica Mayo: 1) hipocinesia, discinesia ou acinesia transitória dos segmentos médios e apicais do VE com ou sem envolvimento apical, com alterações da contratilidade da área de vascularização correspondente a mais do que uma artéria coronária; 2) ausência de doença coronária obstrutiva ou evidência angiográfica de rutura aguda de placa; 3) alterações eletrocardiográficas *de novo* (supradesnivelamento de ST e/ou inversão das ondas T) ou aumento discreto dos níveis séricos de troponina; 4) ausência de feocromocitoma ou miocardite⁵.

Através da análise de 10 casos clínicos, pretende-se correlacionar as características destes doentes com as evidências encontradas nas revisões científicas atualizadas sobre MCT.

Casos clínicos

Neste artigo, são apresentados 10 casos de MCT, diagnosticados no Hospital Garcia de Orta, no período compreendido entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de março de 2011, de um total de 681 doentes internados no Serviço de Cardiologia por suspeita de SCA.

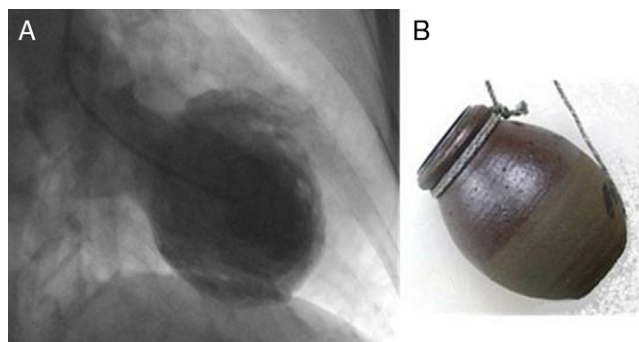


Fig. 1 A) morfologia cardíaca em sístole numa doente com MT na ventriculografia com FEVE 27%. B) *Takotsubo* = armadilha para captura de polvos (*tako*) em forma de pote (*tsubo*).

A MCT é considerada uma miocardiopatia adquirida rara, afirmação reforçada pelo número reduzido de casos registados, o que apela à importância de um elevado índice de suspeição clínica para o seu diagnóstico.

Foram analisadas variáveis clínicas, laboratoriais, eletrocardiográficas, imagiológicas, ocorrência de complicações, terapêutica instituída e *follow-up* dos doentes, resumidas nas Tabelas 1 e 2.

Assistiu-se a uma predisposição evidente relativamente ao sexo feminino, na proporção 9:1. Os doentes apresentaram idades compreendidas entre os 47 e os 82 anos, com uma média de 62 anos. Não foi possível avaliar tendência racial, pois todos os doentes eram de raça caucasiana.

Relativamente aos fatores de risco cardiovasculares, por ordem decrescente, salienta-se HTA (70%), dislipidemia (60%), *diabetes mellitus* tipo 2 (20%), obesidade (20%) e hábitos tabágicos (10%). Uma doente tinha diagnóstico prévio de artrite reumatoide, considerado atualmente um fator independente de predisposição para doença coronária, com necessidade de rastreio precoce. Todos os doentes tinham pelo menos um fator de risco cardiovascular (40% um fator; 40%, 2; e 20%, 3). A presença destes fatores dificulta o diagnóstico diferencial com enfarte agudo do miocárdio (EAM), pois tornam mais provável a existência de doença coronária concomitante.

A forma de apresentação mais frequente foi dor torácica (80%), seguida de dispneia (10%) e, mais inespecificamente, no contexto de síndrome febril (10%). Apenas dois doentes referiram história prévia de desconforto retroesternal, episódico, autolimitado, de longa duração (meses e anos) sempre associado a componente de ansiedade.

Tabela 1 Características clínicas dos doentes

	Idade (anos)	Sexo	Raça	Fatores de risco cardiovascular	Antecedentes de angor	Forma de apresentação	Fator desencadeante
1	59	M	C	Hábitos tabágicos Dislipidemia	Não	Dor torácica	Pré-afogamento
2	47	F	C	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2	Não	Febre Náuseas Vómitos	Sépsis <i>E. coli</i>
3	51	F	C	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2 HTA	Não	Dor torácica opressiva com irradiação para o dorso com 4 dias de evolução	Hemorragia digestiva (melenas por úlcera gástrica)
4	67	F	C	HTA Dislipidemia Obesidade Artite reumatoide	Episódios de angor autolimitados há vários meses	Dor pré-cordial, tipo aperto, com irradiação ao dorso e membros superiores	Ansiedade associada a problemas familiares (há alguns meses)
5	82	F	C	HTA	Não	Dispneia	Durante realização de um <i>Holter</i> (estudo de arritmia)
6	61	F	C	HTA Dislipidemia	Não	Epigastralgia com irradiação pré-cordial	-
7	58	F	C	HTA Dislipidemia	Desconforto torácico desde há vários anos	Dor torácica	<i>Stress</i> emocional (desde há vários anos)
8	72	F	C	HTA	Não	Dor pré-cordial	-
9	57	F	C	HTA Dislipidemia Obesidade	Não	Dor Pré-cordial	Morte de familiar
10	71	F	C	Dislipidemia	Atípica	Desconforto retroesternal	Vítima de atropelamento

Os fatores desencadeantes foram representativos de um espectro variado, partilhando um componente de *stress*, seja emocional, como pré-afogamento, envolvimento em problemas familiares, *stress* emocional, durante a realização de um *Holter*, perante a notícia da morte de um familiar, vítima de atropelamento; ou físico, no contexto de sépsis ou em resposta a um episódio de hemorragia digestiva. Em dois dos casos analisados não se identificou fator desencadeante.

Os resultados dos exames complementares e *follow-up* dos doentes encontram-se resumidos na Tabela 2.

Foram analisados os marcadores cardíacos, creatina cinase (CK) e troponina (T/hs), eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma e/ou ventriculografia e cateterismo cardíaco. Relativamente aos marcadores cardíacos, o valor de troponina esteve elevado em 90% dos doentes; em contrapartida, a elevação de CK ocorreu apenas em 30%. Assistiu-se a marcada discrepância entre a ligeira elevação dos marcadores cardíacos e a alteração da contratilidade do VE. O valor de pró-peptídeo natriurético auricular (NT pró-BNP) esteve sempre elevado.

As alterações eletrocardiográficas mais frequentes foram o supradesnívelamento de ST nas derivações pré-cordiais (80%) simulando um EAM anterior (Fig. 2).

Outras alterações observadas foram ondas T invertidas (30%), o infradesnívelamento de ST nas derivações inferiores (20%) e má progressão das ondas R nas derivações pré-cordiais (20%).

O ecocardiograma e a ventriculografia objetivaram em todos os doentes acinesia/hipocinesia segmentar apical (100%) e/ou mediana (90%), com FEVE comprometida, quantificada entre os 25-68% (Fig. 1).

O cateterismo cardíaco identificou uma lesão intermédia na descendente anterior numa doente; nos restantes, destacou-se a ausência de lesões significativas (Fig. 3). Todos os doentes desta série apresentaram bom prognóstico, como é típico da MCT, no qual está implícito o caráter de reversibilidade, não invalidando, contudo, a gravidade do quadro na situação aguda, uma vez que esta depende do grau de disfunção sistólica do VE. Houve apenas um caso complicado de choque cardiogénico.

A terapêutica instituída foi direcionada para o suporte cardíaco, através da utilização de inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) e β -bloqueantes (BB), com importância demonstrada na remodelagem do VE e consequente melhoria da função cardíaca; controlo dos fatores de risco através de ácido acetilsalicílico (AAS), estatinas e

Tabela 2 Resultados dos exames complementares *follow-up* dos doentes

	Marcadores cardíacos (ng/mL) NT pró-BNP (pg/mL)	ECG	Cateterismo cardíaco	Ecocardiograma/ ventriculografia	Recuperação completa (clínica, ECO, ECG)
1	CK ↑ 287 CK-MB ↑ 45 Troponina T ↑ 1,45 NT pró-BNP ↑ 724	RS 90/min; QS V1-V4; ↑ST V2-V4	Sem lesões significativas	FEVE deprimida Hipocinesia/Acinesia de todos os segmentos apicais e medianos do VE	5 dias
2	CK normal CK-MB normal Troponina T ↑ 0,42 NT pró-BNP ↑ 2019	Taquicardia sinusal 103/min; ↓ST nas II, III, aVF; ↑ST aVL; má progressão das ondas R V1-V4	Sem lesões significativas	FEVE 30-40%; Acinesia apical e hipocinesia grave dos segmentos medianos do VE	23 dias
3	CK normal CK-MB normal Troponina T < 0,01 NT pró-BNP ↑ 839	RS 68/min; ↑ST nas derivações pré-cordiais	Sem lesões significativas	FEVE 60% Hipocinesia dos segmentos médios e apicais do VE	13 dias
4	CK normal CK-MB normal ↑ Troponina T 0,18 NT pró-BNP ↑ 685	RS 100/min; Onda T invertida III; ↑ST aVL, V4-V6	Sem lesões significativas	FEVE deprimida Hipocinesia grave apical e segmentos adjacentes com hipercontractilidade dos restantes segmentos do VE	5 dias
5	CK normal CK-MB normal Troponina T ↑ 0,09 NT pró-BNP ↑ 672	FA +/- 96/min; Má progressão ondas R e ↑ST derivações pré-cordiais; ondas T invertidas V3-V6	Lesão intermédia da descendente anterior com fluxo TIMIII	FEVE 48% aneurisma apical e hipocinesia dos segmentos medianos do VE	6 dias
6	CK normal CK-MB normal Troponina T ↑ 0,64 NT pró-BNP ↑ 612	Bradicardia sinusal 55/min; ↑ST V1-V2; QS V1-V2	Sem lesões significativas	FEVE 64% Hipocinesia de todos os segmentos apicais e do segmento mediano da parede lateral do VE	3 dias
7	CK normal CK-MB normal Troponina T ↑ 0,18 NT pró-BNP ↑ 1764	Taquicardia sinusal 115/min; Ondas T invertidas I, aVL, V4-V6	Sem lesões significativas	FEVE 35% Acinesia de todos os segmentos médio-apicais do VE	8 dias
8	CK ↑ 524 CK-MB normal Troponina T ↑ 0,86 NT pró-BNP ↑ 901	RS 96/min; ↑ST V3-V6 e aVL	Sem lesões significativas	FEVE 68% Aneurisma apical do VE	8 dias
9	CK normal CKMB normal Troponina hs ↑ 716 NT pró-BNP ↑ 746	Taquicardia sinusal 100/min; ondas Q V1-V4; ↑ST I, aVL, V2-V6; ↓ST III e aVF	Sem lesões obstrutivas	FEVE 25% Acinesia anterolateral, apical e inferior do VE	7 dias
10	CK ↑ 483 Troponina hs ↑ 448 NT pró-BNP ↑ 3358	Taquicardia sinusal 110/min; ↑ST V2-V6	Normal	FEVE 27% Hipocinesia anterolateral e apical do VE	5 dias

antidiabéticos orais (ADO); suportes ventilatório, inotrópico e vasoativo no caso complicado de choque cardiogénico.

Em todos os doentes, ainda durante o internamento, em paralelo com a melhoria clínica, assistiu-se à normalização dos marcadores cardíacos, das alterações

do ecocardiograma e ECG, num prazo médio de 8 dias. Em reavaliações subsequentes em consulta de Cardiologia, mantiveram-se assintomáticos e com exames normais, o que sustenta o típico bom prognóstico, que se justifica pela reversibilidade completa implícita à MCT (Tabela 2).

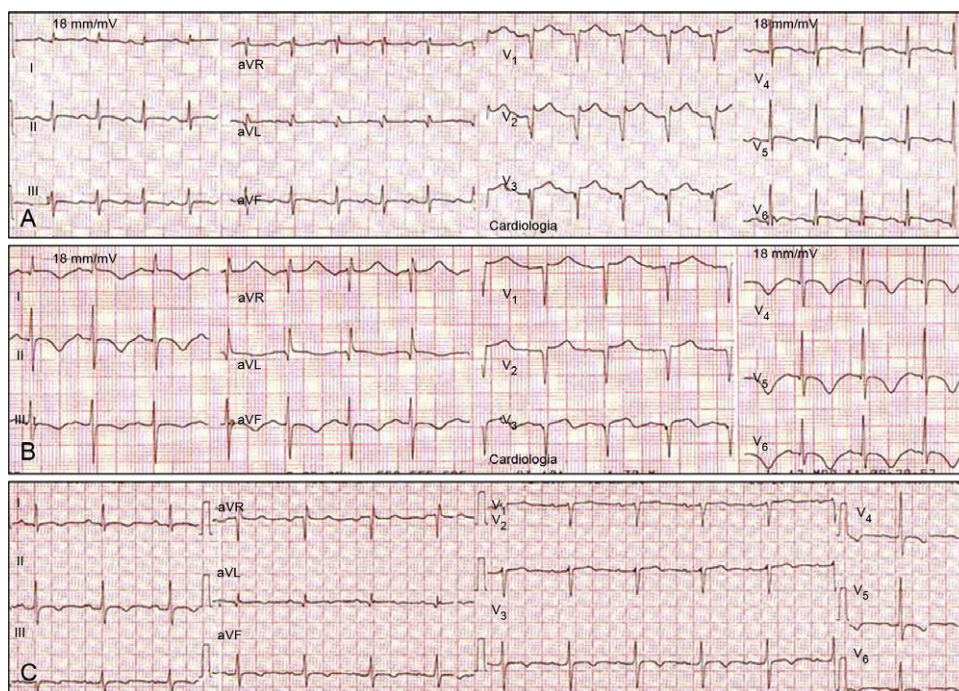


Fig. 2 Eletrocardiogramas seriados de uma doente com MT simulando um EAM anterior. A) Fase aguda: taquicardia sinusal e \uparrow ST V2-V6. B) Fase subaguda (2.º dia): ondas T invertidas em I, II, III, aVF, V3-V6. e C) Fase sub-aguda (5.º dia): tendência para a normalização, menor amplitude de inversão das ondas T.

Discussão

A verdadeira prevalência da MCT permanece incerta⁵⁻⁹; no entanto, na base de análises estatísticas recentes, verifica-se uma prevalência de 1,7 a 2,2% das situações em que existe suspeição clínica de SCA⁵⁻⁷.

Revisões da literatura apontam para uma maior ocorrência em indivíduos com idades compreendidas entre os 62 e 75 anos, com uma média de 67 anos⁶, assistindo-se a marcada preferência pelo sexo feminino (90%) na pós-menopausa⁵⁻⁸.

Ocorre habitualmente no contexto de *stress* físico ou emocional, perante a notícia da morte de um familiar ou por doença diagnosticada *de novo*, associado a desastres naturais ou problemas financeiros, envolvimento em

acidentes de viação, durante exacerbação de doença crónica, cirurgia, permanência em unidade de cuidados intensivos ou utilização de drogas ilícitas⁵⁻⁸. Estudos reportam casos ocorridos após utilização de fenilefrina⁶. Está demonstrado que os doentes com MCT têm habitualmente níveis séricos mais elevados de catecolaminas⁶. Em alguns casos registados, não são identificados fatores prévios de *stress*⁷.

A MCT é um diagnóstico diferencial a considerar relativamente aos SCA. Clinicamente, as formas de apresentação mais comuns são dor torácica (67%) e dispneia (17%). Podem também existir quadros de maior gravidade, como choque cardiogénico (4,2%) e fibrilhação ventricular (1,5%)⁷.

Eletrocardiograficamente, as alterações observadas nas fases aguda e subaguda mais frequentes são supradesnivelamento de ST (67-75%) e ondas T invertidas (61%). O supradesnivelamento de ST envolve, em 90% dos casos, as derivações pré-cordiais V2-V3. Existem referências relativamente à ocorrência de bloqueio completo de ramo esquerdo ou direito *de novo* e progressão para ondas Q patológicas normalmente transitórias (6-31%). No entanto, cerca de 15% dos doentes com MCT têm ECG normais ou com alterações inespecíficas⁶. Num estudo retrospectivo que incluiu 33 doentes com MCT, os autores propuseram critérios com elevada especificidade e sensibilidade para distinguir esta patologia do EAM anterior, que consistem na ausência combinada de ondas Q, alterações recíprocas dos segmentos ST, supradesnivelamento de ST na derivação V1 e presença de supradesnivelamento de ST na derivação aVR¹⁰. A importância deste facto reporta-se sobretudo à abordagem diferencial da MCT em relação ao EAM com supradesnivelamento de ST, nomeadamente nos hospitais em que a trombólise é a opção terapêutica

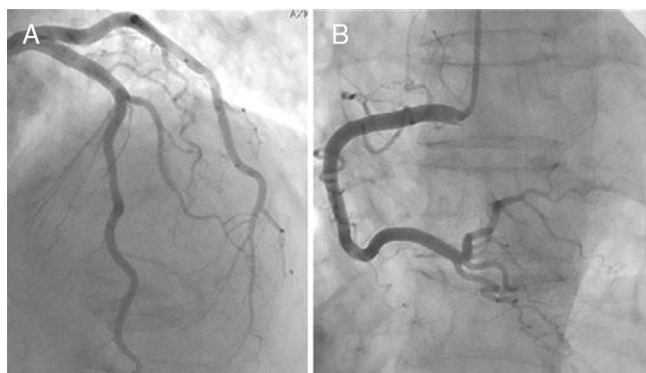


Fig. 3 Cateterismo cardíaco numa doente com MT que revelou coronárias normais. A) Coronária esquerda. B) Coronária direita.

disponível, e que perante a evidência clínica e eletrocardiográfica de um EAM com supradesnivelamento de ST, no qual existem *timings* de atuação, a suspeição clínica de MCT faz a diferença entre a utilização adequada ou não deste método terapêutico, em cada doente, em cada situação. No entanto, devido à elevada prevalência de EAM com supradesnivelamento de ST em contraste com a MCT, a sua suspeição sem confirmação não se considera motivo suficiente para a não realização de trombólise⁵.

Os marcadores cardíacos, especificamente as troponinas I e T, estão elevados em 90% dos casos, apesar de numa menor magnitude quando comparados ao seu doseamento nos doentes com EAM com supradesnivelamento de ST⁵⁻⁸. O pico máximo calculado de troponina T é 0,64 ng/mL e de troponina I 8,6 ng/mL⁶. O valor de CK também pode estar aumentado. O nível de NT pró-BNP está normalmente elevado, sobretudo nos doentes que evoluem com disfunção sistólica esquerda grave⁵⁻⁸.

O ecocardiograma e a ventriculografia esquerda mostram alterações específicas, acinesia/discinesia dos segmentos médios e apicais do VE, com zona de acinesia correspondente ao território de perfusão de mais do que uma artéria coronária. Numa minoria de casos, a hipocinesia transitória do VE restringe-se aos segmentos médios, sem envolvimento do ápex, denominada MCT atípica¹¹. A fração de ejeção média do VE (FEVE) quantifica-se em 20-49%⁶.

O diagnóstico é confirmado pelo cateterismo cardíaco na ausência de doença coronária ou evidência de doença coronária não obstrutiva.

Estas características são a chave de diferenciação entre a MCT e outras situações reversíveis que partilham a clínica e o supradesnivelamento de ST, como o síndrome X, angina de *Prinzmetal*, miocardite e abuso de cocaína⁵.

A etiologia da MCT continua ainda por esclarecer. Perante este caráter agudo, transitório e de certa forma influenciado pelo meio ambiente, têm sido propostos vários mecanismos fisiopatológicos que se encontram ainda em investigação: ocorrência de espasmos coronários; isquémia microvascular; cardiotoxicidade às catecolaminas; rutura de placa isolada na artéria coronária descendente anterior; e obstrução aguda e dinâmica do trato de saída do VE^{8,9}. A teoria mais aceite atualmente relaciona-se com a estimulação adrenérgica exagerada, que se coaduna com a libertação de grandes quantidades de catecolaminas, provavelmente em resposta a estímulos de *stress* interno ou externo, originando os achados clínicos, laboratoriais e imagiológicos supracitados⁵⁻⁹.

O prognóstico é geralmente favorável com recuperação completa de todas as alterações que caracterizam a MCT, normalmente até duas a quatro semanas^{5,6}. Não existe tratamento específico, dada a reversibilidade e incerteza fisiopatológica. Deve optar-se por terapêutica de suporte, de acordo com o grau de disfunção sistólica e direcionada para as complicações agudas, que ocorrem em cerca de 20% dos doentes, variando amplamente desde choque cardiogénico, edema agudo do pulmão, arritmias, formação de trombos ao nível do VE com eventual embolia até à morte^{6,9}.

Conclusão

A MCT é considerada uma miocardiopatia adquirida em crescente reconhecimento a nível mundial. É considerada rara;

no entanto, para a baixa prevalência contribui provavelmente um elevado número de casos subdiagnosticados, dada a sua capacidade de mimetizar a SCA.

Desta forma, tornam-se imprescindíveis determinadas pistas orientadoras do diagnóstico, que têm vindo a ser descritas ao longo do tempo e enriquecidas de forma atualizada, através da publicação de séries de casos clínicos, com o objetivo de despertar o médico relativamente à existência desta entidade. Salienta-se a idade, sexo, contexto de *stress* emocional ou físico e discrepância entre a magnitude de elevação das enzimas cardíacas e as alterações de contratilidade segmentar do VE.

Em suma, para o diagnóstico da MCT são imprescindíveis um elevado índice de suspeição clínica e a disponibilidade de meios complementares de diagnósticos em *timings* específicos, não apenas ECG e marcadores cardíacos, mas um papel essencial é dado ao ecocardiograma revelador de alterações da contratilidade segmentar do VE e ao cateterismo cardíaco que comprova a ausência de alterações coronárias significativas.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Satoh H, Tateishi H, Ushita T, et al. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. Em: *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*. Tokyo: Kagakuhyouronsya Co; 1990. p. 56-64.
2. Dote K, Satoh H, Tateishi H, et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel spasms: review of five cases. *J Cardiol*. 1991;21:203-14.
3. Desmet W, Adriaenssens J, Dens J. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart*. 2003;89:1027-31.
4. Korlakunta H, Thambidorai S, Denney S, et al. Transient left ventricular apical ballooning: a novel heart syndrome. *Int J Cardiol*. 2005;102:351-3.
5. Reeder G, Prasad A. Stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *UpToDate*. 2011.
6. Tomich E, Luerksen E, Kang C. Takotsubo Cardiomyopathy. *eMedicine Article*. 2012. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1513631-overview>.
7. Gianni M, Dentali F, Grandi A, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J*. 2006;27:1523-9.
8. Akashi Y, Goldstein D, Barbaro G, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation*. 2008;118:2754-62.
9. Bybee K, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004;141:858-65.
10. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al. Simple and accurate electrocardiographic criteria to differentiate takotsubo cardiomyopathy from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2514-6.
11. Kurowski V, Kaiser A, Von Hof K, et al. Apical and mid-ventricular transient left ventricular syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms and prognosis. *Chest*. 2007;132:809.