

Síndrome de Takotsubo no contexto da pandemia de COVID-19: Uma revisão integrativa

Takotsubo syndrome in the context of the COVID-19 pandemic: An integrative review

Síndrome de Takotsubo en el contexto de la pandemia de COVID-19: Una revisión integradora

Recebido: 20/10/2022 | Revisado: 29/10/2022 | Aceitado: 01/11/2022 | Publicado: 07/11/2022

Eduarda Santana dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8404-6748>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: eduardasstos@gmail.com

Úrsula Maria Moreira Costa Burgos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7234-4046>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: ursulacostab@gmail.com

Ana Teresa dos Anjos Nobre

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1328-8176>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: anateresadanobre@gmail.com

Arthur Oliveira da Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6961-6418>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: oarthurcruz@gmail.com

Gabrielle Araújo Oliveira Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1171-5074>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: gabaios26@hotmail.com

Lara Lima Canuto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5049-1088>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: lara.lcanuto@souunit.com.br

Mariana Flor Rocha Mendonça Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0426-1545>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: marianaflormelo@gmail.com

Maysa Nogueira de Barros Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6980-6171>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: maysa.nogueira.melo@gmail.com

Resumo

Introdução: A síndrome de Takotsubo (STT) é caracterizada por uma disfunção sistólica temporária do ventrículo esquerdo (VE), geralmente no contexto de estresse físico ou emocional agudo. Sendo assim, o mecanismo de estresse gerado pela pandemia e pela infecção do COVID-19 tem sido relacionado a essa síndrome. **Objetivo:** Analisar, por meio de uma revisão de literatura, a relação entre a COVID-19 e a Síndrome de Takotsubo, levando em consideração os mecanismos fisiopatológicos envolvidos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura com buscas realizadas em julho de 2022, utilizando a base de dados PubMed. **Resultados e Discussão:** Foram selecionados 29 artigos, após avaliação na íntegra, os principais achados mostram aumento da incidência da STT na população geral e em pacientes com COVID-19. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos incluem o aumento de catecolaminas e cortisol, tempestade de citocinas, disfunção microvascular e a ação direta do SARS-COV-2 nos cardiomiócitos e no endotélio, além da sobrecarga psicológica decorrente da pandemia. **Conclusão:** Espera-se que a incidência de cardiomiopatia induzida por estresse aumente na população em geral, impulsionada pelas consequências psicossociais desse período. Portanto, é imprescindível que os médicos estejam familiarizados com a apresentação clínica, possíveis complicações e manejo da STT.

Palavras-chave: Cardiomiopatia de Takotsubo; COVID-19; Epidemiologia; Fisiopatologia; Estresse emocional.

Abstract

Introduction: Takotsubo syndrome (TTS) is characterized by a temporary left ventricular (LV) systolic dysfunction, usually in the context of acute physical or emotional stress. Thus, the stress mechanism generated by the pandemic and the COVID-19 infection has been related to this syndrome. **Objective:** To analyze, through a literature review, the

relationship between COVID-19 and Takotsubo Syndrome, taking into account the pathophysiological mechanisms involved. *Methods:* This is a literature review with searches performed in July 2022, using the PubMed database. *Results and Discussion:* 29 articles were selected, after full evaluation, the main findings show an increase in the incidence of TTS in the general population and in patients with COVID-19. The pathophysiological mechanisms involved include the increase in catecholamines and cortisol, cytokine storm, microvascular dysfunction and the direct action of SARS-COV-2 on cardiomyocytes and endothelium, in addition to the psychological burden resulting from the pandemic. *Conclusion:* The incidence of stress-induced cardiomyopathy is expected to increase in the general population, driven by the psychosocial consequences of this period. Therefore, it is imperative that clinicians are familiar with the clinical presentation, possible complications, and management of TTS.

Keywords: Takotsubo cardiomyopathy; COVID-19; Epidemiology; Pathophysiology; Psychological distress.

Resumen

Introducción: El síndrome de Takotsubo (TTS) se caracteriza por una disfunción sistólica temporal del ventrículo izquierdo (VI), generalmente en el contexto de estrés físico o emocional agudo. Así, el mecanismo de estrés generado por la pandemia y la infección por COVID-19 se ha relacionado con este síndrome. *Objetivo:* Analizar, a través de una revisión bibliográfica, la relación entre el COVID-19 y el Síndrome de Takotsubo, teniendo en cuenta los mecanismos fisiopatológicos involucrados. *Métodos:* Esta es una revisión de la literatura con búsquedas realizadas en julio de 2022, utilizando la base de datos PubMed. *Resultados y Discusión:* Se seleccionaron 29 artículos, luego de una evaluación completa, los principales hallazgos muestran un aumento en la incidencia de STT en la población general y en pacientes con COVID-19. Los mecanismos fisiopatológicos involucrados incluyen el aumento de catecolaminas y cortisol, la tormenta de citocinas, la disfunción microvascular y la acción directa del SARS-COV-2 sobre los cardiomiocitos y el endotelio, además de la carga psicológica derivada de la pandemia. *Conclusión:* Se espera que la incidencia de miocardiopatía inducida por estrés aumente en la población general, impulsada por las consecuencias psicosociales de este período. Por lo tanto, es imperativo que los médicos estén familiarizados con la presentación clínica, las posibles complicaciones y el manejo del TTS.

Palabras clave: Cardiomiopatía de Takotsubo; COVID-19; Epidemiología; Fisiopatología; Distrés psicológico.

1. Introdução

No fim de 2019, uma nova espécie de coronavírus (SARS-CoV-2) foi descoberta a partir de amostras de pacientes com pneumonia, em Wuhan, na China (Wu et al., 2020). Devido a sua fácil transmissibilidade, em março de 2020, foi oficialmente declarada a pandemia de COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que já infectou mais de 600 milhões de pessoas e causou mais de 6,5 milhões de mortes no mundo (OMS, 2022).

O quadro clínico da COVID-19 é muito diverso, embora o vírus afete principalmente o sistema respiratório, ele pode afetar vários outros sistemas, incluindo o sistema cardiovascular. A incidência de complicações cardiovasculares aumentou tanto na população geral quanto em pacientes diagnosticados com a doença (Shah et al., 2021). Nos pacientes infectados, foi relatado um alto índice de lesão cardíaca aguda (19,7-27,8%) e se correlaciona com piora significativa do quadro clínico e aumento da mortalidade (Shi et al., 2020). Alguns exemplos de complicações cardíacas, nesse caso, incluem miocardite, arritmias, síndrome coronariana aguda, pericardite e a cardiomiopatia de Takotsubo (Guo et al., 2020; Haussner et al., 2022).

Desde sua primeira descrição no Japão em 1990, a síndrome de Takotsubo (STT), também conhecida como cardiomiopatia de estresse, síndrome do coração partido ou síndrome do balonismo apical, emergiu como uma importante forma de lesão miocárdica aguda reversível caracterizada por disfunção sistólica e diastólica transitória do ventrículo esquerdo (Medina de Chazal et al., 2018; Templin et al., 2015). Anteriormente, acreditava-se que se tratava de uma síndrome benigna devido ao seu curso clínico autolimitado e à ausência de doença arterial coronariana (DAC) significativa, no entanto, foi visto que há um risco substancial de morte, não muito diferente da síndrome coronariana aguda (SCA) (Medina de Chazal et al., 2018). É mais comum em mulheres na pós-menopausa e, na maioria das vezes, é precedido por um gatilho emocional ou físico, e, não apenas o estresse emocional negativo, mas também o estresse emocional positivo, denominado de “síndrome do coração feliz” (Barbieri et al., 2021; Ghadri et al., 2016).

A cardiomiopatia de Takotsubo é diagnosticada de acordo com os critérios diagnósticos InterTAK (Ghadri et al., 2018). Os critérios incluem disfunção ventricular esquerda transitória apresentando-se como balonismo apical ou anomalias do

movimento da parede do ventrículo médio, basal ou focal; um gatilho emocional, físico ou ambos pode preceder o início da doença (mas não é obrigatório); distúrbios neurológicos, assim como feocromocitoma, podem servir como gatilhos; novas alterações eletrocardiográficas estão presentes (por exemplo, supradesnivelamento do segmento ST, infradesnivelamento do segmento ST, inversão da onda T e prolongamento do QTc); elevação moderada nos níveis de biomarcadores cardíacos (por exemplo, troponina) e elevação significativa do peptídeo natriurético cerebral; ademais, nenhuma evidência de miocardite e doença arterial coronariana significativa podem coexistir (Ghadri et al., 2018). Além disso, para diagnosticar STT, os médicos também usam ferramentas como a ecocardiografia e a angiografia coronariana (Shah et al., 2021).

No contexto da pandemia da COVID-19, a síndrome de Takotsubo tem sido relatada em 2 cenários diferentes: como complicação direta da infecção por SARS-CoV-2 e como consequência do estresse emocional causado pela pandemia e pelo isolamento social (Eftekharzadeh et al., 2022; Rivers et al., 2020). Os primeiros casos da cardiomiopatia de Takotsubo associada à COVID-19 foram descritos durante a fase aguda da doença, com um padrão típico de balonamento apical. Os pacientes geralmente apresentam dor torácica, alterações no eletrocardiograma (ECG) e na ecocardiografia e biomarcadores cardíacos elevados (Moody et al., 2021).

Os mecanismos de lesão miocárdica em pacientes com COVID-19 permanecem pouco compreendidos (Giustino et al., 2020). Evidências sugerem um quadro de inflamação sistêmica grave, tempestade de citocinas, desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio, disfunção microvascular e invasão viral direta do miocárdio (Angelini et al., 2022; Singh et al., 2020; Shah et al., 2021).

Neste estudo, revisaremos o impacto da pandemia da COVID-19 na síndrome de Takotsubo e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

2. Metodologia

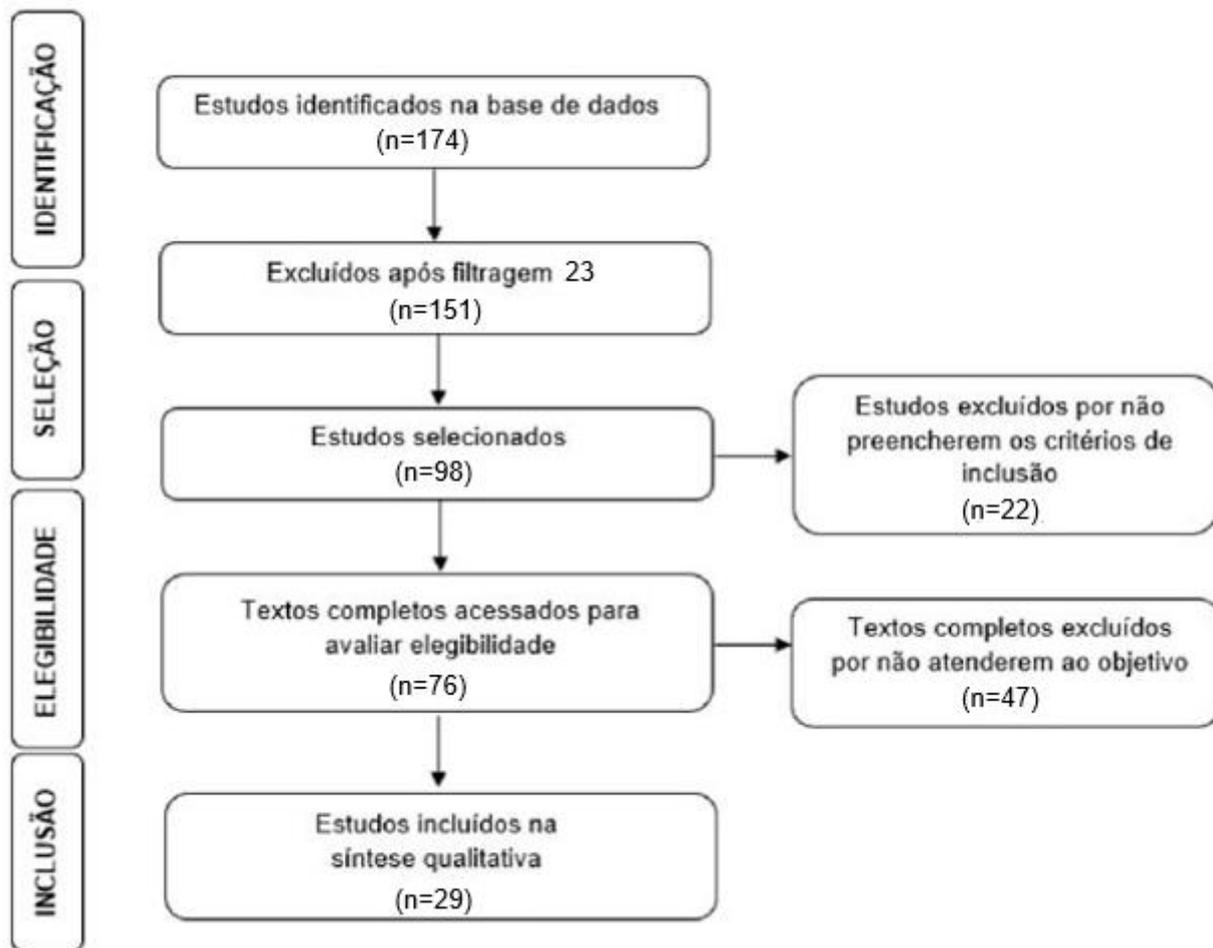
Para uma abordagem mais ampla do tema escolhido, foi utilizado o método de revisão integrativa que permite incluir estudos experimentais e não experimentais, além de integrar um extenso conjunto de propósitos de forma ordenada e abrangente. (Souza, et al., 2010).

Trata-se de um estudo qualitativo, através de uma revisão bibliográfica, feita em julho de 2022, utilizando artigos indexados na base de dados do Pubmed/Medline. No início da pesquisa, 174 artigos foram encontrados após o uso dos seguintes descritores: Takotsubo Syndrome; Apical Ballooning Syndrome; Takotsubo Cardiomyopathy; Broken Heart Syndrome; COVID-19; sendo que o operador booleano “AND” foi aplicado para os quatro primeiros descritores e o operador booleano “OR” aplicado para o último.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos realizados que abrangem o público adulto; disponíveis na íntegra; publicados durante o período de 2020 a 2022; nos idiomas português e inglês, que contemplassem o objetivo específico da presente revisão. Os critérios de exclusão foram aqueles que não atendiam ao tema específico e aos critérios de inclusão.

A seleção ocorreu por meio da leitura dos títulos e quando não havia clareza se atendia ao objetivo da revisão, havia ainda a leitura do resumo, respeitando os fatores de inclusão e exclusão. Além disso, realizamos uma busca manual de listas de referência de todos os estudos incluídos e revisões relevantes para identificar estudos adicionais. Dessa forma, foram contabilizados 76 artigos, para leitura do texto na íntegra. Ao final da leitura, 29 publicações foram escolhidas para compor este estudo. (Figura 1)

Figura 1 – Fluxograma de identificação e seleção dos estudos.



Fonte: Autoria própria (2022).

3. Resultados e Discussão

3.1 Epidemiologia

Os estudos mostraram aumento da incidência da STT na população geral e em pacientes com COVID-19 (Eftekharzadeh et al., 2022). No entanto, sua apresentação parece divergir do padrão pré-pandêmico. Tradicionalmente, essa síndrome afeta principalmente mulheres idosas (geralmente com distúrbios psiquiátricos e neurológicos) e é desencadeada por estresse psicológico. No entanto, durante a pandemia, a STT foi cada vez mais relatada em indivíduos do sexo masculino, desencadeada por estresse físico (principalmente pneumonia por COVID-19) sem distúrbios psiquiátricos/neurológicos. Ademais, as características de imagem atípicas da STT foram frequentemente identificadas em ecocardiogramas transtorácicos à beira do leito (Chang et al., 2021).

O aumento da incidência da STT na população geral foi observado por um grande estudo de coorte retrospectivo realizado na Cleveland Clinic. Esse estudo analisou 1.914 pacientes que apresentaram Síndrome Coronariana Aguda (SCA) durante a pandemia, entre 1º de março e 30 de abril de 2020, e constatou que a incidência da STT foi de 7,75% em comparação com a incidência de 1,5% a 1,8% no período pré-pandemia. Além disso, todos esses pacientes tiveram resultados negativos no teste de reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa (RT-PCR) para COVID-19. Dessa forma, sugere-se que o aumento na incidência da síndrome de Takotsubo, nesse período, se deve, principalmente, ao aumento do estresse emocional (Jabri et al., 2020).

Em uma revisão sistemática, Techastian et al. (2022) analisaram 40 artigos com 52 casos de pacientes com STT e COVID-19 concomitantemente. Nessa revisão, houve leve predominância do sexo feminino (59,6%), a média de idade dos pacientes foi de 68,5 anos e a mortalidade por todas as causas foi de 36,5%. Em comparação aos casos de STT não relacionados a COVID-19, cerca de 80 a 90% são mulheres na pós-menopausa. Existem algumas explicações para essa discrepância; o gênero masculino pode estar associado a uma maior prevalência de estressores físicos e, portanto, mais vulnerável a gatilhos como a infecção por SARS-CoV-2. Ademais, pode haver um papel protetor do estrogênio contra a STT e COVID-19 grave.

Em outra revisão sistemática, que analisou 123 pacientes com STT durante a pandemia da COVID-19, a média de idade dos pacientes foi de $67,3 \pm 14$ anos, sendo 68,3% do sexo feminino. A infecção por COVID-19 estava presente em 66,7% dos pacientes e gatilhos emocionais, distúrbios psiquiátricos e distúrbios neurológicos foram relatados em 33,3%, 12,1% e 6,1% dos pacientes, respectivamente. Além disso, Chang et al. (2021) observaram que a mortalidade hospitalar de pacientes com COVID-19 e STT é superior do que sua mortalidade pré-pandemia. Esse estudo também demonstrou que pacientes do sexo masculino com STT tiveram mortalidade hospitalar quase 2,8 vezes maior em comparação com pacientes do sexo feminino.

Giustino et al. (2020) documentaram as características ecocardiográficas de 118 pacientes com COVID-19 e 5 (4,2%) apresentaram achados ecocardiográficos compatíveis com STT, 4 deles com aparência típica e 1 com a variante reversa. A idade média dos pacientes com STT foi de 66 anos (intervalo interquartil: 57 a 68 anos) e todos eram homens. Outrossim, aqueles indivíduos com STT apresentaram características laboratoriais diferentes em comparação com aqueles com outro tipo de lesão miocárdica, incluindo níveis mais altos de biomarcadores de necrose miocárdica e níveis mais baixos de biomarcadores inflamatórios e pró-trombóticos, sugerindo que a STT pode constituir um fenótipo diferencial de lesão miocárdica na COVID-19 como relatado em outras coortes de pacientes críticos (Giustino et al., 2020; Medina de Chazal et al., 2018).

3.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia da síndrome de Takotsubo não é totalmente compreendida, mas está bem estabelecido que as catecolaminas plasmáticas e os neuropeptídeos têm um papel fundamental nesse processo. De fato, altos níveis plasmáticos de catecolaminas foram relatados, nesses pacientes, durante a fase aguda da doença (Barbieri et al., 2021). Além disso, é descrita a indução de condição semelhante à STT após a administração de epinefrina e norepinefrina (Abraham et al., 2009). Estressores emocionais ou físicos agudos, por sua vez, induzem um aumento nos níveis e biodisponibilidade desses mediadores no sangue, que permeiam várias vias de espasmo coronariano epicárdico, disfunção microvascular e lesão direta de miócitos, mecanismos considerados na STT (Moady et al., 2021).

Um dos principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na infecção por COVID-19 é a tempestade de citocinas, liberando várias citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral- α , causando um ciclo vicioso de surto de catecolaminas (Mehta et al., 2020). Além das catecolaminas, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) também é ativado no COVID-19 grave, o que resulta em hipercortisolismo e supressão de corticotropina (Boonen et al., 2013). Porém, não está claro se a extensão dos níveis séricos de catecolaminas está associada à patogênese da STT e seu prognóstico (Techasatian et al., 2022).

A disfunção microvascular é outro mecanismo fisiopatológico observado na infecção por COVID-19 que tem sido associada à STT. O comprometimento microvascular nesses pacientes pode ser consequência da resposta inflamatória sistêmica exagerada, bem como da formação de microtrombos durante o estado de hipercoagulabilidade (Montone et al., 2020). Além disso, estudos sugerem uma ação direta do SARS-CoV-2 nos microvasos, por meio dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) do hospedeiro (Varga et al., 2020). Os receptores ACE-2 são altamente expressos no tecido

cardiovascular de mamíferos, incluindo células endoteliais, cardiomiócitos, fibroblastos e células musculares lisas (Eftekharzadeh et al., 2022). Uma vez que o vírus se liga a esses receptores no endotélio pode desregular as vias fisiológicas normais, causando um acúmulo de angiotensina II, conseqüentemente, vasoconstrição, estresse oxidativo e inflamação. A vasoconstrição, por sua vez, piora a isquemia coronariana que é evidente na STT (Clerkin et al., 2020).

4. Conclusão

As evidências demonstram um aumento dos casos de síndrome de Takotsubo na população geral - devido às conseqüências psicológicas da pandemia, e nos pacientes com COVID-19, como uma complicação da infecção. No entanto, devido ao limitado número de casos relatados na literatura até o momento, as conclusões que podemos ressaltar desta revisão também são limitadas. Para melhor documentar a tendência da incidência da STT, durante esse período, mais estudos devem ser realizados com tamanhos de coorte maiores. Espera-se que a incidência da STT aumente na população em geral, impulsionada pelas conseqüências psicossociais do período de isolamento. Portanto, é imprescindível que os médicos estejam familiarizados com a apresentação clínica, possíveis complicações e manejo dessa síndrome.

Ademais, estudos também precisam explorar as causas potenciais e sua fisiopatologia, para que seja melhor compreendida e seu tratamento mais justificável, oportuno e eficaz.

Referências

- Abraham, J., Mudd, J. O., Kapur, N., Klein, K., Champion, H. C., & Wittstein, I. S. (2009). Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(15), 1320-1325.
- Angelini, P., Postalian, A., Hernandez-Vila, E., Uribe, C., & Costello, B. (2022). COVID-19 and the Heart: Could Transient Takotsubo Cardiomyopathy Be Related to the Pandemic by Incidence and Mechanisms?. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9.
- Barbieri, L., Galli, F., Conconi, B., Gregorini, T., Lucreziotti, S., Mafri, A., & Carugo, S. (2021). Takotsubo syndrome in COVID-19 era: Is psychological distress the key?. *Journal of Psychosomatic Research*, 140, 110297.
- Boonen, E., Vervenne, H., Meersseman, P., Andrew, R., Mortier, L., Declercq, P. E., & Van den Berghe, G. (2013). Reduced cortisol metabolism during critical illness. *New England Journal of Medicine*, 368(16), 1477-1488.
- Chang, A., Wang, Y. G., Jayanna, M. B., Wu, X., Cadaret, L. M., & Liu, K. (2021). Mortality Correlates in Patients With Takotsubo Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, 5(6), 1050-1055.
- Clerkin, K. J., Fried, J. A., Raikhelkar, J., Sayer, G., Griffin, J. M., Masoumi, A., & Uriel, N. (2020). COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*, 141(20), 1648-1655.
- Eftekharzadeh, P., Patel, A., Sokolova, E., Rodas, A., & Ahmed, S. (2022). Takotsubo Cardiomyopathy: A COVID-19 Complication. *Cureus*, 14(3).
- Ghadri, J. R., Sarcon, A., Diekmann, J., Bataiosu, D. R., Cammann, V. L., Jurisic, S., & Prasad, A. (2016). Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *European heart journal*, 37(37), 2823-2829.
- Ghadri, J. R., Wittstein, I. S., Prasad, A., Sharkey, S., Dote, K., Akashi, Y. J., & Templin, C. (2018). International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *European Heart Journal*, 39(22), 2047-2062.
- Giustino, G., Croft, L. B., Oates, C. P., Rahman, K., Lerakis, S., Reddy, V. Y., & Goldman, M. (2020). Takotsubo cardiomyopathy in COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(5), 628-629.
- Guo, T., Fan, Y., Chen, M., Wu, X., Zhang, L., He, T., & Lu, Z. (2020). Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, 5(7), 811-818.
- Haussner, W., DeRosa, A. P., Haussner, D., Tran, J., Torres-Lavoro, J., Kamler, J., & Shah, K. (2022). COVID-19 associated myocarditis: A systematic review. *The American Journal of Emergency Medicine*, 51, 150-155.
- Jabri, A., Kalra, A., Kumar, A., Alameh, A., Adroja, S., Bashir, H., & Reed, G. W. (2020). Incidence of stress cardiomyopathy during the coronavirus disease 2019 pandemic. *JAMA network open*, 3(7), e2014780-e2014780.
- Medina de Chazal, H., Del Buono, M. G., Keyser-Marcus, L., Ma, L., Moeller, F. G., Berrocal, D., & Abbate, A. (2018). Stress cardiomyopathy diagnosis and treatment: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(16), 1955-1971.
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*, 395(10229), 1033-1034.

- Meyer, P., Degrauwe, S., Van Delden, C., Ghadri, J. R., & Templin, C. (2020). Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. *European Heart Journal*, 41(19), 1860-1860.
- Moody, G., & Atar, S. (2021). Takotsubo Syndrome during the COVID-19 Pandemic: State-of-the-Art Review. *CJC open*, 3(10), 1249-1256.
- Montone, R. A., Iannaccone, G., Meucci, M. C., Gurgoglione, F., & Niccoli, G. (2020). Myocardial and microvascular injury due to coronavirus disease 2019. *European Cardiology Review*, 15.
- Okura, H. (2021). Update of takotsubo syndrome in the era of COVID-19. *Journal of cardiology*, 77(4), 361-369.
- Pfefferbaum, B., & North, C. S. (2020). Mental health and the Covid-19 pandemic. *New England Journal of Medicine*, 383(6), 510-512.
- Rivers, J., & Ihle, J. F. (2020). COVID-19 social isolation-induced takotsubo cardiomyopathy. *The Medical Journal of Australia*, 213(7), 336-336.
- Shah, R. M., Shah, M., Shah, S., Li, A., & Jauhar, S. (2021). Takotsubo syndrome and COVID-19: associations and implications. *Current Problems in Cardiology*, 46(3), 100763.
- Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., & Huang, C. (2020). Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*, 5(7), 802-810.
- Singh, S., Desai, R., Gandhi, Z., Fong, H. K., Doreswamy, S., Desai, V., & Kumar, G. (2020). Takotsubo syndrome in patients with COVID-19: a systematic review of published cases. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(11), 2102-2108.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8, 102-106.
- Techasatian, W., Nishimura, Y., Nagamine, T., Ha, G., Huang, R., Shah, P., & Kanitsoraphan, C. (2022). Characteristics of Takotsubo cardiomyopathy in patients with COVID-19: Systematic scoping review. *American heart journal plus: cardiology research and practice*, 100092.
- Templin, C., Ghadri, J. R., Diekmann, J., Napp, L. C., Bataiosu, D. R., Jaguszewski, M., & Lüscher, T. F. (2015). Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, 373(10), 929-938.
- Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 21 September 2022. (n.d.). [www.who.int. https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---21-september-2022](https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---21-september-2022)
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., & Zhang, Y. Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265-269.