

# Effetti indiretti della pandemia COVID-19 sulla mortalità cardiovascolare

Giuseppe Di Pasquale<sup>1</sup>, Rossana De Palma<sup>2</sup>, Daniela Fortuna<sup>3</sup>, Elena Berti<sup>3</sup>, Gianluca Campo<sup>4</sup>, Gianni Casella<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Direzione Sanitaria, Azienda USL di Bologna

<sup>2</sup>Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare, Servizio Assistenza Ospedaliera, Regione Emilia-Romagna

<sup>3</sup>Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, Emilia-Romagna

<sup>4</sup>Istituto di Cardiologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Ferrara

<sup>5</sup>U.O. Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

The dramatic impact of the COVID-19 pandemic extends beyond the risk of deaths related to virus infection. Excess deaths from other causes, particularly cardiovascular deaths, have been reported worldwide. Our study based on administrative databases of the Emilia-Romagna region demonstrates a 17% excess of out-of-hospital cardiac deaths in the first 2020 semester with a peak of +62% on April. The excess of cardiac deaths may be explained by the indirect consequences of the response to the COVID-19 pandemic. These include a dramatic reduction of hospital admissions during the pandemic, particularly for acute coronary syndromes; an increase of out-of-hospital cardiac arrests; a reduction of outpatient clinic activities and cardiac procedures; long-term cardiovascular effects of COVID-19; and unfavorable cardiac effects of the lockdown imposed by the spread of COVID-19 infection. The knowledge of the indirect consequences of COVID-19 pandemic is important for planning cardiologic strategies.

**Key words.** Acute coronary syndrome; COVID-19 pandemic; Excess cardiac mortality; Out-of-hospital cardiac arrest.

G Ital Cardiol 2021;22

## ECESSO DI MORTALITÀ DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

A inizio febbraio 2021 il COVID-19 ha colpito nel mondo circa 100 milioni di persone causando 2.2 milioni di morti. I numeri corrispondenti in Italia sono di oltre 2.5 milioni di contagi e circa 90 000 decessi<sup>1</sup>. Il drammatico incremento di mortalità durante la pandemia COVID-19 non è tuttavia spiegato solo dalle morti attribuite specificatamente all'infezione da coronavirus, ma include gli effetti indiretti della pandemia COVID-19 sulla diagnosi e trattamento di altre patologie<sup>2-4</sup>. Numerosi report hanno segnalato un eccesso di morti, rispetto all'atteso, soprattutto per cause cardiovascolari. È del resto noto che in tutte le epidemie influenzali la mortalità per cause cardiovascolari risulta superiore a quella respiratoria correlata al virus<sup>5</sup>. Questo fenomeno è stato in particolare rilevato nel corso della pandemia influenzale A/H1N1 del 2009-2010<sup>6</sup>.

L'eccesso di mortalità è stato stimato anche nel contesto di disastri naturali. A titolo di esempio, dopo l'uragano Maria abbattutosi su Puerto Rico il 20 settembre 2017, a inizio dicembre il numero ufficiale di morti era di 64. Tuttavia, l'analisi della mortalità nel periodo 20 settembre-31 dicembre 2017,

confrontato con lo stesso periodo del 2016, ha evidenziato un incremento del 62% che si traduce in un eccesso di 4645 morti<sup>7</sup>. Un terzo delle morti indirette sono state attribuite alla perdita dei servizi essenziali ed alle criticità nell'erogazione dell'assistenza sanitaria.

Negli Stati Uniti nel periodo marzo-maggio 2020 si stima che ci siano state 122 300 morti in più rispetto all'atteso per quel periodo dell'anno<sup>8</sup>. In Italia dal rapporto ISTAT emerge che nel periodo febbraio-novembre 2020 si stimano complessivamente 84 000 morti in più rispetto alla media del periodo 2015-2019. I decessi di persone positive al COVID-19 riferiti allo stesso periodo sono 57 647 che costituiscono il 69% dell'eccesso totale di mortalità. Ne risulta che circa il 30% dell'eccesso di mortalità è secondario a patologia non-COVID-19. Al suo interno prevalgono sicuramente le morti per causa cardiovascolare.

Analogamente negli Stati Uniti nel periodo 1 marzo-1 agosto 2020 la mortalità per tutte le cause è risultata il 20% più elevata rispetto ai controlli storici 2014-2020. Di questo eccesso di mortalità il 65% è stato direttamente attribuito al COVID-19 ed il 35% ad altre cause<sup>9,10</sup>.

## MORTALITÀ CARDIOVASCOLARE DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

Woolf et al.<sup>9</sup> hanno esaminato le cause dell'eccesso di mortalità osservato negli Stati Uniti nel periodo marzo-aprile 2020 per 14 cause di morte non attribuibili a quelle respiratorie da COVID-19. In 14 Stati più della metà dell'eccesso di morte era

© 2021 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 02.02.2021; accettato 02.02.2021.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Di Pasquale Via San Ruffillo 10/A, 40068

San Lazzaro (BO)

e-mail: g.dipa@libero.it

attribuibile a cause non-COVID-19, in particolare in California (55% delle morti in eccesso) e Texas (64% delle morti in eccesso). I cinque Stati con la più elevata mortalità COVID-19 (Pennsylvania, New York, New Jersey, Michigan, Massachusetts) sono quelli nei quali si è osservato un incremento percentuale di morti per cause non respiratorie includenti diabete, malattie cardiovascolari, malattia di Alzheimer e malattie cerebrovascolari. In un aggiornamento di questa analisi che ha compreso anche i mesi di maggio, giugno e luglio 2020 è risultato che l'incremento di mortalità più significativo ha riguardato le malattie cardiovascolari e la malattia di Alzheimer/demenza<sup>10</sup>.

Wadhwa et al.<sup>11</sup> hanno condotto una simile analisi specificatamente finalizzata a valutare la mortalità cardiovascolare negli Stati Uniti dopo l'inizio della pandemia COVID-19 (dal 18 marzo al 2 giugno 2020) in confronto al periodo immediatamente precedente la pandemia (1 gennaio-17 marzo 2020) e confrontando le variazioni di mortalità con gli stessi periodi dell'anno 2019. Complessivamente, a livello nazionale nel 2020 è stato osservato un incremento dell'11% delle morti per cardiopatia ischemica e del 17% di quelle per malattia ipertensiva. Al contrario non è stato osservato un aumento delle morti per scompenso cardiaco. La città di New York ha registrato nel 2020 il maggiore incremento relativo di mortalità per cardiopatia ischemica (+239% vs 2019) e malattia ipertensiva (+264%) durante la pandemia.

Wu et al.<sup>12</sup> hanno riportato un incremento di mortalità cardiovascolare durante il COVID-19 anche in Inghilterra e Galles. L'eccesso di mortalità cardiovascolare nel periodo pandemico 2 marzo-30 giugno 2020 è stato dell'8% in confronto allo stesso periodo 2014-2019. Il maggiore eccesso di morti per causa cardiovascolare si è verificato a domicilio (+35%) seguito dalle strutture residenziali (+32%) mentre in ospedale non si è registrato un aumento di morti cardiovascolari. Le cause più frequenti di mortalità cardiovascolare durante la pandemia COVID-19 sono state ictus (35.6%), sindromi coronariche acute (SCA) (24.5%), scompenso cardiaco (23.4%), embolia polmonare (6.3%) e arresto cardiaco (4.6%).

### Esperienza della regione Emilia-Romagna

In uno studio condotto in Emilia-Romagna attraverso i dati amministrativi (schede di dimissione ospedaliera, registri di mortalità) abbiamo analizzato i trend temporali dei ricoveri ospedalieri per infarto miocardico acuto da gennaio 2017 a giugno 2020, la mortalità a 30 giorni dei pazienti ricoverati per infarto nel primo semestre 2020 e la mortalità extraospedaliera per cause cardiovascolari durante la pandemia.

Per valutare l'eventuale eccesso di mortalità cardiaca extraospedaliera sono stati confrontati i tassi di mortalità età- e sesso-specifici del primo semestre del 2020 con quelli dell'analogo periodo dei 3 anni precedenti. L'eccesso di mortalità è stato espresso come rapporto tra tassi di incidenza della mortalità osservata verso quella attesa, ottenuto applicando un modello di Poisson avente il numero di deceduti come variabile dipendente, il logaritmo della popolazione corrispondente come riferimento ed una variabile dicotomica indicante l'anno 2020, le classi di età, il genere e la loro interazione, come covariate.

I risultati relativi alle morti cardiache extraospedaliere evidenziano un numero di decessi significativamente più elevato rispetto all'atteso (rapporto osservato/atteso 1.17, intervallo di confidenza [IC] 95% 1.08-1.27). Il picco delle morti cardio-

vascolari extraospedaliere si è verificato in marzo (rapporto osservato/atteso 1.42, IC 95% 1.18-1.70) e aprile (rapporto osservato/atteso 1.62, IC 95% 1.32-1.98).

### COME SPIEGARE L'AUMENTATA MORTALITÀ CARDIOVASCOLARE

L'aumento di mortalità cardiovascolare osservato durante la pandemia COVID-19 può essere ricondotto a diverse cause tra le quali le principali sono costituite dalla riduzione dei ricoveri per SCA, aumento degli arresti cardiaci extraospedalieri, riduzione delle prestazioni diagnostiche e terapeutiche cardiologiche, danni cardiaci a medio-lungo termine determinati dal COVID-19 ed effetti cardiovascolari sfavorevoli del lockdown.

#### Riduzione dei ricoveri per infarto

A livello internazionale durante la prima ondata della pandemia COVID-19 è emerso un diffuso allarme per la significativa riduzione dei ricoveri cardiologici, in particolare per SCA. Uno dei primi studi pubblicato è quello italiano condotto sotto l'egida della Società Italiana di Cardiologia (SIC) che, attraverso una survey di 54 unità di terapia intensiva cardiologica italiane che ha confrontato una settimana del mese di marzo 2020 con quella equivalente del 2019, ha dimostrato una riduzione del 48.4% dei ricoveri per infarto miocardico acuto<sup>13</sup>. La riduzione è risultata significativa sia per l'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) (-26.5%) che per i non STEMI (-56.1%). All'interno degli STEMI la riduzione è risultata maggiore per le donne (-41.2%) che per gli uomini (-17.8%). Contemporaneamente è stato osservato un aumento della mortalità intraospedaliera dei pazienti con STEMI. Un report italiano successivo limitato a 15 ospedali del nord Italia ha confermato una riduzione dei ricoveri maggiore per i pazienti non STEMI (-44%) rispetto ai pazienti con STEMI (-25%)<sup>14</sup>.

Nel nostro studio condotto in Emilia-Romagna la riduzione dei ricoveri per infarto è stata più bassa, dell'ordine del 20%, con una mortalità a 30 giorni sovrapponibile a quella osservata negli anni precedenti.

Una survey della Società Europea di Cardiologia condotta in 141 paesi di sei continenti ha confermato una riduzione dei ricoveri per STEMI superiore al 40% come dichiarato dal 65% degli intervistati<sup>15</sup>. Inoltre, il 60% di essi ha riferito che oltre il 40% dei pazienti con STEMI è arrivato in ospedale al di là della finestra temporale ottimale per l'angioplastica (PCI) primaria o la trombolisi. Una riduzione dei ricoveri per STEMI variabile dal 30% al 50% è stata riportata in numerosi altri report provenienti da tutti i paesi del mondo<sup>16</sup> includenti Austria<sup>17</sup>, Francia<sup>18</sup>, Inghilterra<sup>19</sup>, Stati Uniti<sup>20</sup> e Cina<sup>21</sup>.

La riduzione dei ricoveri durante la pandemia COVID-19 non ha riguardato solo le SCA, ma in generale tutte le patologie cardiovascolari acute come ha dimostrato uno studio condotto in Massachusetts, USA dove nel primo trimestre del 2020 in confronto al trimestre corrispondente del 2019 si è verificata una riduzione del 43.4% delle ospedalizzazioni per cause cardiovascolari acute, con una durata della degenza più breve<sup>22</sup>.

Durante la pandemia COVID-19 è stata inoltre documentata una riduzione significativa delle procedure di PCI primaria, un ingresso più tardivo dei pazienti con STEMI ed un parallelo incremento degli infarti complicati. Garcia et al.<sup>23</sup>

in uno studio multicentrico americano hanno riportato una riduzione delle attivazioni di PCI primaria per STEMI del 38%. Una simile riduzione del 40% è stata riportata in uno studio multicentrico spagnolo<sup>24</sup>. Un registro europeo, condotto in 77 centri con programma di PCI primaria ad alto volume afferenti a 18 paesi, ha confrontato le procedure eseguite nei mesi di marzo e aprile 2019 e 2020<sup>25</sup>. I dati mostrano che durante la pandemia c'è stata una riduzione del 19% delle procedure di PCI primaria. Inoltre i pazienti trattati nel 2020 hanno avuto un tempo di ischemia totale e di "door-to-balloon" significativamente più lunghi ed una mortalità più elevata (6.8% vs 4.9%).

Le motivazioni di questa riduzione dei ricoveri per SCA sono verosimilmente da ricondurre al timore dei pazienti con dolore toracico di recarsi in ospedale esponendosi ai rischi del contagio ed in alcune realtà alla difficoltà di accesso ai servizi sanitari dell'emergenza<sup>26</sup>. È pertanto possibile che il mancato ricovero in ospedale abbia condizionato un aumento delle morti extraospedaliere per causa cardiovascolare.

In uno studio eseguito in Inghilterra è stata dimostrata una correlazione significativa tra la riduzione giornaliera degli accessi in Pronto Soccorso durante la pandemia COVID-19 e la mortalità cardiovascolare<sup>27</sup>. Nel periodo 12 marzo-15 aprile 2020 c'è stata una riduzione settimanale del 35% degli accessi in Pronto Soccorso ed è stato stimato che per ogni 100 accessi in meno si è verificato un eccesso di morti per sospetta causa cardiaca variabile tra 3.1 e 8.4, corrispondente ad un incremento medio della mortalità cardiaca non-COVID-19 stimabile fino al 18%. Infine dati italiani provenienti dalla regione Veneto hanno evidenziato che durante la pandemia COVID-19 c'è stata una riduzione significativa dell'ordine del 30% degli impianti di pacemaker urgenti in pazienti provenienti dal Pronto Soccorso<sup>28</sup>.

### **Aumento degli arresti cardiaci extraospedalieri**

Diversi report hanno inoltre segnalato un incremento dei casi di arresto cardiaco extraospedaliero nei mesi della pandemia COVID-19 in confronto a quelli osservati negli stessi mesi degli anni precedenti. La prima segnalazione deriva dal Cardiac Arrest Registry della Lombardia che ha confrontato gli arresti cardiaci extraospedalieri verificatisi nelle province di Lodi, Cremona, Pavia e Mantova durante i primi 40 giorni della pandemia COVID-19 (21 febbraio-31 marzo 2020) rispetto a quelli osservati nello stesso periodo del 2019, dimostrando un incremento del 58%<sup>29</sup>. I dati italiani sono stati successivamente confermati da uno studio eseguito nella città di Parigi dove si è osservato un raddoppio dei casi di arresto cardiaco extraospedaliero nel periodo 16 marzo-26 aprile 2020 rispetto allo stesso periodo del 2019<sup>30</sup>. Un incremento di 2.2 volte è stato registrato anche a Denver in Colorado, USA<sup>31</sup> e 3 volte superiore nella città di New York, epicentro negli Stati Uniti della pandemia COVID-19<sup>32</sup>. L'incremento degli arresti cardiaci extraospedalieri è stato minore in aree urbane come quella di Bologna dove la riduzione dei ricoveri per infarto è stata modesta<sup>33</sup>. In diverse casistiche è stata inoltre documentata una prognosi significativamente peggiore per i pazienti con arresto cardiaco occorso durante la pandemia COVID-19 in confronto ai controlli storici. Una possibile spiegazione per l'aumento degli arresti cardiaci extraospedalieri potrebbe essere il ridotto accesso alle cure dei pazienti con SCA che durante il lockdown sono rimasti a casa.

### **Riduzione delle prestazioni cardiologiche**

La pandemia COVID-19 ha condizionato una rimodulazione delle attività ambulatoriali cardiologiche con riduzione significativa delle prestazioni diagnostiche<sup>34</sup>. Questo non riguarda ovviamente solo la cardiologia ma anche numerose altre specialistiche come l'oncologia e la diabetologia. Globalmente l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che durante la pandemia COVID-19 nel 42% dei paesi si sono registrate significative riduzioni per i servizi oncologici, nel 49% per il diabete e nel 31% per la cardiologia<sup>35</sup>. Negli Stati Uniti ad esempio si è verificata una riduzione significativa del numero di pazienti sottoposti a test di screening per il cancro e del numero di diagnosi di lesioni cancerose e pre-cancerose<sup>36</sup>.

Durante la pandemia COVID-19 si sono inoltre ridotti gli accessi per le visite cardiologiche ed i controlli cardiologici programmati per i pazienti con scompenso cardiaco e post-infarto. Anche le attività di cardiologia riabilitativa hanno subito un forte ridimensionamento. Una survey dell'Associazione Italiana di Cardiologia Clinica Preventiva e Riabilitativa (AI-CPR), condotta in 75 centri di cardiologia riabilitativa italiani, ha mostrato che durante la pandemia COVID-19 solo il 14% di essi ha proseguito le attività di routine, a fronte del 25% che ha interrotto completamente tutte le attività ed il 61% che ha ridotto i programmi<sup>37</sup>.

L'International Atomic Energy Agency (IAEA) ha condotto una survey internazionale che ha coinvolto 909 centri di ricovero e ambulatoriali che eseguono procedure diagnostiche cardiologiche in 108 paesi<sup>38</sup>. È risultata una riduzione del volume di procedure del 42% da marzo 2019 a marzo 2020 e del 64% da marzo 2019 ad aprile 2020. Le prestazioni di ecocardiografia transtoracica sono diminuite del 59%, quelle di ecocardiografia transesofagea del 76% e gli stress test eseguiti con diverse modalità (ECG, ecocardiogramma, medicina nucleare) del 78%; le procedure di coronarografia (invasiva o mediante tomografia computerizzata) sono diminuite del 55%.

Una drammatica riduzione delle procedure di cardiologia interventistica coronarica e strutturale, rispettivamente del 47% e 79% nel periodo 1 marzo-20 aprile 2020, in confronto allo stesso periodo del 2019, è stata riportata in Piemonte da parte della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (GISE)<sup>39</sup>. Infine, una riduzione di attività durante la pandemia COVID-19 ha interessato in Italia anche la cardiocirurgia che in molte realtà è rimasta attiva solo per i casi urgenti<sup>40</sup>.

### **Sequela cardiovascolari del COVID-19**

Mentre esiste un'ampia letteratura sui danni cardiovascolari acuti determinati dal COVID-19, scarse sono invece le attuali conoscenze sulle possibili sequela cardiovascolari dell'infezione in pazienti con o senza patologia cardiaca preesistente<sup>41</sup>. Uno studio tedesco nel quale 100 pazienti guariti dal COVID-19 sono stati sottoposti a risonanza magnetica cardiaca ha identificato un coinvolgimento cardiaco in 78 soggetti, rappresentato da infiammazione, fibrosi e ispessimento pericardico<sup>42</sup>. È pertanto possibile che il COVID-19 possa determinare un danno cardiaco persistente a medio-lungo termine con manifestazioni di scompenso cardiaco e aritmie secondarie a disfunzione cardiaca e fibrosi miocardica.

Uno studio inglese recente caso-controllo che ha incluso 47780 soggetti dimessi vivi dopo COVID-19 ha dimostrato che a distanza media di 140 giorni esiste un rischio elevato di disfunzione multiorgano di nuova insorgenza con un'inci-

denza di eventi avversi cardiovascolari maggiori (scompenso, infarto, ictus e aritmie nel 4.8%) 3 volte superiore rispetto ai controlli<sup>43</sup>, inquadabile in quella che è stata definita "sindrome post-COVID".

### Effetti sfavorevoli del lockdown

Non va infine trascurata la possibilità che il lockdown imposto dalla pandemia COVID-19 possa determinare effetti capaci di impattare sfavorevolmente sulla morbilità e mortalità cardiovascolare. La riduzione dell'attività fisica imposta dal lockdown può determinare conseguenze cardiovascolari sfavorevoli, anche attraverso un possibile incremento ponderale secondario alla sedentarietà, l'incremento del fumo e abitudini alimentari meno sane<sup>44</sup>.

È stato inoltre dimostrato che il lockdown può avere un importante impatto psicologico agendo come trigger per stress post-traumatico, ansia e depressione, eventualmente accentuati da paure, solitudine, criticità economiche e occupazionali indotte dalla pandemia<sup>45</sup>. In una survey nazionale condotta da aprile 2020 negli Stati Uniti il 13.6% delle persone adulte ha riferito un grave distress psicologico in confronto al 3.9% nel 2018<sup>46</sup>. È noto da tempo che i disturbi della salute mentale possono determinare importanti conseguenze cardiovascolari, in particolare SCA e aritmie<sup>47</sup>. L'elevata prevalenza di queste problematiche durante la pandemia COVID-19, documentata anche da una crescita del consumo di psicofarmaci in Italia nel 2020, può costituire un fattore importante per il rischio cardiovascolare.

### CONCLUSIONI

Una grande attenzione fin dall'inizio della pandemia COVID-19 è stata dedicata alle implicazioni cardiovascolari indotte dall'infezione da coronavirus<sup>48-50</sup>. Non meno importanti sono tuttavia gli effetti indiretti del virus sulla salute cardiovascolare. Le esperienze e le evidenze scientifiche

raccolte nel corso di questa pandemia costituiscono un importante contributo alla conoscenza dei fattori che possono ragionevolmente essere relati all'aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare non direttamente attribuibili all'infezione da coronavirus. Queste informazioni rivestono un ruolo critico non solo per la comunità professionale dei cardiologi ma anche per i decisori pubblici nel compito di pianificazione di strategie comunicative e di programmazione dei servizi sanitari in grado di garantire adeguata assistenza cardiologica anche nel corso di una evenienza pandemica. Un piano operativo di risposta ad una pandemia, sia esso regionale o nazionale, non può prescindere da un'attenta valutazione delle conoscenze prodotte.

### RIASSUNTO

Gli effetti devastanti della pandemia COVID-19 non si limitano alle morti direttamente correlate all'infezione. L'eccesso di mortalità registrato in molti paesi, compresa l'Italia, non è spiegato solo dalle morti attribuibili al COVID-19 ma dagli effetti indiretti della pandemia che in particolare hanno determinato un aumento della mortalità cardiovascolare. Il nostro studio condotto in Emilia-Romagna attraverso i dati amministrativi documenta un eccesso di morti cardiache extraospedaliere del 17% nel primo semestre 2020 con un picco di +62% in aprile. Le spiegazioni per questo eccesso di morti cardiache includono la riduzione dei ricoveri per sindrome coronarica acuta, l'aumento degli arresti cardiaci extraospedaliere, la riduzione delle visite cardiologiche ambulatoriali e delle prestazioni diagnostiche e terapeutiche, le sequele cardiovascolari a medio-lungo termine del COVID-19 e gli effetti sfavorevoli del lockdown sulla salute cardiovascolare. La conoscenza di questi fenomeni è importante per pianificare specifici interventi.

**Parole chiave.** Arresto cardiaco extraospedaliere; Eccesso di mortalità cardiovascolare; Pandemia COVID-19; Sindrome coronarica acuta.

### BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Data last updated February 1, 2021. <https://covid19.who.int>.
2. Leong DP, Eikelboom JW, Yusuf S. The indirect consequences of the response to the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:186-8.
3. Beaney T, Clarke JM, Jain V, et al. Excess mortality: the gold standard in measuring the impact of COVID-19 worldwide? *J R Soc Med* 2020;113:329-34.
4. Zylke JW, Bauchner H. Mortality and morbidity: the measure of a pandemic. *JAMA* 2020;324:458-9.
5. Coutsoumbas G, Di Pasquale G. Influenza e rischio di infarto miocardico acuto: ruolo protettivo della vaccinazione anti-influenzale. Un motivo in più per vaccinare. *G Ital Cardiol* 2018;19:620-7.
6. Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, et al.; GLaMOR Collaborating Team. Global mortality estimates for the 2009 influenza pandemic from the GLaMOR

project: a modeling study. *PLoS Med* 2013;10:e1001558.

7. Kishore N, Marqès D, Mahmud A, et al. Mortality in Puerto Rico after hurricane Maria. *N Engl J Med* 2018;379:162-70.
8. Weinberger DM, Chen J, Cohen T, et al. Estimation of excess deaths associated with the COVID-19 pandemic in the United States, March to May 2020. *JAMA Intern Med* 2020;180:1336-44.
9. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, Weinberger DM, Hill L. Excess deaths from COVID-19 and other causes, March-April 2020. *JAMA* 2020;324:510-3.
10. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, et al. Excess deaths from COVID-19 and other causes, March-July 2020. *JAMA* 2020;324:1562-4.
11. Wadhwa RK, Shen C, Gondi S, Chen S, Kazi DS, Yeh RW. Cardiovascular deaths during the COVID-19 pandemic in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:159-69.
12. Wu J, Mamas MA, Mohamed MO, et al. Place and causes of acute cardiovas-

cular mortality during the COVID-19 pandemic. *Heart* 2021;107:113-9.

13. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J* 2020;41:2083-8.
14. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med* 2020;383:88-9.
15. Pessoa-Amorim G, Camm C, Gajendragadkar P, et al. Admission of patients with STEMI since the outbreak of the COVID-19 pandemic: a survey by the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020;6:210-6.
16. Vecchio S, Fileri L, Reggi A, Moschini C, Lorenzetti S, Rubboli S. Impatto della pandemia COVID-19 sui ricoveri per sindrome coronarica acuta: revisione della letteratura ed esperienza monocentrica. *G Ital Cardiol* 2020;21:502-8.
17. Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK,

- Bauer A, Reinstadler SJ. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J* 2020;41:1852-3.
- 18.** Mesnier J, Cottin Y, Coste P, et al. Hospital admissions for acute myocardial infarction before and after lockdown according to regional prevalence of COVID-19 and patient profile in France: a registry study. *Lancet Public Health* 2020;5:e536-42.
- 19.** Mafham MM, Apatha E, Goldacre R, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet* 2020;396:381-9.
- 20.** Solomon MD, McNulty ED, Rana JS, et al. The Covid-19 pandemic and the incidence of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2020;383:691-3.
- 21.** Xiang D, Xiang X, Zhang W, et al. Management and outcomes of patients with STEMI during the COVID-19 pandemic in China. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1318-24.
- 22.** Bhatt AS, Moscone A, McElrath EE, et al. Fewer hospitalizations for acute cardiovascular conditions during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:280-8.
- 23.** Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, et al. Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2871-2.
- 24.** Rodriguez-Leor O, Cid-Alvarez, Ojeda S, et al. Impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la actividad asistencial en cardiología intervencionista en España. *REC Interv Cardiol* 2020;2:82-9.
- 25.** De Luca G, Verdoia M, Cerccek M, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mechanical reperfusion for patients with STEMI. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2321-30.
- 26.** Niccoli G., Luescher TF, Crea F. Decreased myocardial admissions during COVID times: what can we learn?. *Cardiovasc Res* 2020;116:e126-8.
- 27.** Katsoulis M, Gomes M, Lai AG, et al. Estimating the effect of reduced attendance at emergency departments for suspected cardiac conditions on cardiac mortality during the COVID-19 pandemic. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2021;14:e007085.
- 28.** Migliore F, Zorzi A, Gregori D, et al. Urgent pacemaker implantation rates in the Veneto region of Italy after the COVID-19 outbreak. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13:e008722.
- 29.** Baldi E, Sechi G, Mare C, et al.; Lombardia CARE Researchers. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. *N Engl J Med* 2020;382:496-8.
- 30.** Marijon E, Karam N, Jost D, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. *Lancet Public Health* 2020;5:e437-43.
- 31.** Holland M, Burke J, Hulac S, et al. Excess cardiac arrest in the community during the COVID-19 pandemic. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:1968-9.
- 32.** Lai PH, Lancet EA, Weiden MD, et al. Characteristics associated with out-of-hospital cardiac arrests and resuscitation during the novel coronavirus disease 2019 pandemic in New York City. *JAMA Cardiol* 2020;5:1154-63.
- 33.** Semeraro F, Gamberini L, Tartaglione M, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 era in Bologna: system response to preserve performances. *Resuscitation* 2020;157:1-2.
- 34.** Valente S, Colivicchi F, Caldara P, et al. Position paper ANMCO: Gestione delle consulenze e attività ambulatoriali cardiologiche in corso di pandemia COVID-19. *G Ital Cardiol* 2020;21:341-4.
- 35.** World Health Organization. COVID-19 significantly impacts health services for noncommunicable diseases. <https://www.who.int/news/item/01-06-2020-covid-19-significantly-impacts-health-services-for-noncommunicable-diseases> [ultimo accesso 2 febbraio 2021].
- 36.** Bakouny Z, Paciotti M, Schmidt AL, Lipsitz SR, Choueri TK, Trinh QD. Cancer screening tests and cancer diagnoses during the COVID-19 pandemic. *JAMA Oncol* 2021 Jan 14. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.7600 [Epub ahead of print].
- 37.** Mureddu GF, Giallauria F, Venturini E, Fattiroli F, Ambrosetti M. Cardiologia riabilitativa e prevenzione secondaria durante la pandemia COVID-19: stato dell'arte e prospettive. *G Ital Cardiol* 2020;21:527-8.
- 38.** Einstein AJ, Shaw LJ, Hirschfeld C, et al.; INCAPS COVID Investigators Group. International impact of COVID-19 on the diagnosis of heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:173-85.
- 39.** Quadri G, Rognoni A, Cerrato E, et al. Catheterization laboratory activity before and during COVID-19 spread: a comparative analysis in Piedmont, Italy, by the Italian Society of Interventional Cardiology (GISE). *Int J Cardiol* 2021;323:288-91.
- 40.** Bonalumi G, Di Mauro M, Garatti A, Barili F, Gerosa G, Parolari A; Italian Society for Cardiac Surgery Task Force on COVID-19 Pandemic. The COVID-19 outbreak and its impact on hospitals in Italy: the model of cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;57:1025-8.
- 41.** Becker RC. Anticipating the long-term cardiovascular effects of COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:512-24.
- 42.** Puntmann VO, Carerj C, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1265-73.
- 43.** Ayoubkhami D, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, Benjerjee A. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study. medRxiv preprint, January 15, 2021. doi: 10.1101/2021.01.15.21249885.
- 44.** Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Physical inactivity and cardiovascular disease at the time of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:906-8.
- 45.** Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020;395:912-20.
- 46.** McGinty EE, Presskreischer R, Han H, Barry CL. Psychological distress and loneliness reported by US adults in 2018 and April 2020. *JAMA* 2020;324:93-4.
- 47.** Rafanelli C, Roncuzzi R, Milanesechi Y, Tomba E, Pancaldi LG, Di Pasquale G. Stressful life events, depression and demoralization as risk factors for acute coronary heart disease. *Psychother Psychosom* 2005;74:179-84.
- 48.** Di Pasquale G. Coronavirus COVID-19: quali implicazioni per la Cardiologia? *G Ital Cardiol* 2020;21:243-5.
- 49.** Guzik TJ, Mohiddin SA, Di Marco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 2020;116:1666-87.
- 50.** Romeo F, Calcaterra G, Barillà F, Mehta JL. Coronavirus disease 2019 infection and the cardiovascular system. *J Cardiovasc Med* 2020;21:403-5.