



Fisiopatologia das arritmias cardíacas relacionadas à COVID-19

Pathophysiology of COVID-19 related cardiac arrhythmias

Fisiopatología de las arritmias cardíacas relacionadas con la COVID-19

Enzo Gabriel Lacerda Rodrigues¹, Maria Giovanna da Cruz Tocantins¹, Luana Kaori Sakaguchi Sakamoto¹, Eva Ludmila do Socorro da Cruz Marques¹, João Guilherme Lourenço¹, Guilherme Henrique Oliveira Moura da Silva¹, Nayara Letícia da Silva Cruz¹, Wilsivaldo Viana de Sousa Júnior¹, Luna Carolina Cardoso Castro¹, Sérgio Alexandre Oliveira Malcher¹.

RESUMO

Objetivos: Identificar na literatura científica a fisiopatologia associada ao desenvolvimento de arritmias em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura, com artigos publicados entre 2019 a 2023, nos idiomas português, inglês e espanhol, com texto completo disponível. Utilizou-se como questão norteadora, elaborada conforme a estrutura PICO: “Quais evidências científicas esclarecem a fisiopatologia das arritmias cardíacas causadas pela infecção por SARS-CoV-2 em pacientes adultos?”. A pesquisa seguiu as diretrizes da metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) adaptada, feita em maio de 2024, sendo realizada buscas nas bases de dados: National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “Arritmias Cardíacas”/“Arrhythmias, Cardiac”, integrados com o uso dos operadores booleanos “OR” e “AND”. A análise se deu de forma descritiva. **Resultados:** 11 artigos obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão e compuseram a amostra final da pesquisa, em que se evidenciou aspectos biomoleculares associados ao desenvolvimento de arritmias na infecção por SARS-CoV-2. **Considerações finais:** Identificou-se que fatores inflamatórios e metabólicos favorecem o desenvolvimento de arritmias em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, Doenças cardiovasculares e arritmias cardíacas.

ABSTRACT

Objectives: To identify in the scientific literature the pathophysiology associated with the development of arrhythmias in patients infected with SARS-CoV-2. **Methods:** Integrative literature review, with articles published between 2019 and 2023, in Portuguese, English and Spanish, with full text available. The guiding question was elaborated according to the PICO structure: “What scientific evidence clarifies the pathophysiology of cardiac arrhythmias caused by SARS-CoV-2 infection in adult patients?”. The research followed the guidelines of the adapted Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) methodology, carried out in May 2024, and searches were carried out in the databases: National Library of Medicine (PubMed) and Virtual Health Library (VHL), using the Health Sciences Descriptors (DeCS): “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “Cardiac Arrhythmias”/“Arrhythmias, Cardiac”, integrated using the Boolean operators “OR” and “AND”. The analysis was descriptive. **Results:** 11 articles met the inclusion and exclusion

¹ Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém – PA.

criteria and made up the final research sample, which revealed biomolecular aspects associated with the development of arrhythmias in SARS-CoV-2 infection. **Final considerations:** It was identified that inflammatory and metabolic factors favor the development of arrhythmias in patients infected with SARS-CoV-2.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Cardiovascular diseases and cardiac arrhythmias.

RESUMEN

Objetivos: Identificar en la literatura científica la fisiopatología asociada al desarrollo de arritmias en pacientes infectados con SARS-CoV-2. **Métodos:** Revisión bibliográfica integradora, con artículos publicados entre 2019 y 2023, en portugués, inglés y español, con texto completo disponible. La pregunta guía se elaboró de acuerdo con el marco PICO: «¿Qué evidencia científica aclara la fisiopatología de las arritmias cardíacas causadas por la infección por SARS-CoV-2 en pacientes adultos?». La investigación siguió las directrices de la metodología adaptada Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), realizada en mayo de 2024, y se realizaron búsquedas en las bases de datos: National Library of Medicine (PubMed) y Virtual Health Library (BVS), utilizando los descriptores de ciencias de la salud (DeCS): “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “Cardiac Arrhythmias”, “Arrhythmias, Cardiac”, integrados mediante los operadores booleanos “OR” y “AND”. El análisis fue descriptivo. **Resultados:** 11 artículos cumplieron los criterios de inclusión y exclusión y constituyeron la muestra final de la investigación, que reveló aspectos biomoleculares asociados al desarrollo de arritmias en la infección por SARS-CoV-2. **Consideraciones finales:** Se identificó que factores inflamatorios y metabólicos favorecen el desarrollo de arritmias en pacientes infectados por SARS-CoV-2.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, Enfermedades cardiovasculares y arritmias cardíacas.

INTRODUÇÃO

A Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) é uma enfermidade viral altamente contagiosa, disseminada globalmente no início de 2020. Ela é causada pelo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), um vírus de RNA que afeta principalmente as vias aéreas dos indivíduos infectados (WÖLFEL R, et al., 2020). Em casos mais graves, a infecção pode levar a complicações sistêmicas graves. O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado com uma glicoproteína na sua membrana, chamada spike (S), que é responsável pela adesão e fusão do vírus com a célula hospedeira. Além disso, essa glicoproteína tem uma alta afinidade pela enzima conversora da angiotensina 2 (ECA 2), que atua como receptor para o vírus e está expressa em diversos tecidos, incluindo o coração, pulmões e rins, explicando as disfunções sistêmicas causadas pelo SARS-CoV-2 (MONTEIL V, et al., 2020).

Uma das maiores preocupações com a interação do SARS-CoV-2 com o organismo humano é a indução de complicações cardíacas graves, que podem causar danos irreversíveis ao sistema cardiovascular e levar ao óbito. Estudos apontam que a resposta inflamatória sistêmica e os distúrbios do sistema imunológico, causados pela infecção, podem resultar em cardiomegalia, arritmias cardíacas e lesões agudas no coração (TORABIZADEH C, et al., 2023). Essas lesões são indicadas por níveis elevados de marcadores bioquímicos, como troponina I cardíaca (hsTnT), lactato desidrogenase (LDH) e creatina quinase MB (CK-MB), que são usados para identificar danos ao miocárdio (LIU PP, et al., 2020).

Entre as complicações cardiovasculares mais comuns em pacientes com COVID-19, destacam-se: lesão cardíaca aguda (19,38%), arritmias cardíacas (11,16%), insuficiência cardíaca (7,56%), cardiomiopatia (2,78%), infarto do miocárdio (1,66%) e miocardite (0,71%) (TORABIZADEH C, et al., 2023). Arritmias cardíacas podem agravar o estado clínico dos pacientes com COVID-19, aumentando a mortalidade pela doença (DENEGRÍ A, et al., 2022). As arritmias cardíacas consistem em uma anormalidade na geração ou condução do impulso elétrico que lesiona a contração rítmica do coração.

O potencial de ação (PA) cardíaco é responsável pela coordenação e contração dos cardiomiócitos que, se propagam pelos átrios até o nó atrioventricular para ativar os ventrículos de forma ordenada. Os prejuízos

no PA cardíaco e nas vias de condução do sinal elétrico do coração podem levar ao desenvolvimento de arritmias (SCHWARTZ PJ, et al., 2020). Embora a agressão do SARS-CoV-2 ao sistema respiratório seja a mais evidente, a natureza sistêmica da doença também compromete o sistema cardiovascular, com as arritmias sendo uma das principais causas de internações nas unidades de terapia intensiva (UTIs) e agravamento clínico (HUANG C, et al., 2020).

Nesse contexto, compreender de forma mais aprofundada as complicações cardíacas associadas à COVID-19 é fundamental para aprimorar os tratamentos farmacológicos no contexto da medicina de precisão e fornecer informações valiosas sobre os prognósticos de pacientes infectados. Apesar da alta prevalência de arritmias cardíacas em pacientes com COVID-19, as disfunções patofisiológicas subjacentes ainda não estão completamente elucidadas (DENEGRÍ A, et al., 2022). Portanto, o objetivo desta pesquisa foi identificar os mecanismos fisiopatológicos que elucidam o desenvolvimento de padrões arritmogênicos em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, além de destacar os principais fatores que causam as arritmias e descrever a patofisiologia presente nos artigos estudados.

MÉTODOS

Este estudo caracteriza-se como bibliográfico, transversal, retrospectivo e de caráter qualitativo, do tipo revisão integrativa da literatura. Destaca-se que a pesquisa seguiu as diretrizes da metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), adaptada pelos autores para a elaboração da revisão integrativa. A questão norteadora da pesquisa foi formulada utilizando-se a estrutura PICO (População, Interesse e Contexto), sendo considerada a seguinte estrutura: “P” - Pacientes adultos (≥ 18 anos) infectados pelo vírus SARS-CoV-2; “I” - Arritmias cardíacas como fator cardiovascular agravante; “Co” - Fisiopatologia das arritmias cardíacas decorrentes da infecção por SARS-CoV-2. Assim, a pergunta norteadora formulada foi: “Quais evidências científicas esclarecem a fisiopatologia das arritmias cardíacas causadas pela infecção por SARS-CoV-2 em pacientes adultos?”.

A coleta de dados foi realizada nas bases de dados eletrônicas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e National Library of Medicine (PubMed). Na BVS, aplicaram-se os filtros: “texto completo”, idiomas “inglês”, “português” e “espanhol”, e o intervalo de publicação dos últimos 5 anos. No PubMed, os filtros aplicados foram: “texto completo gratuito”, idiomas “inglês”, “português” e “espanhol”, e data de publicação dos últimos 5 anos. Posteriormente, todos os artigos encontrados foram agregados à plataforma Rayyan®, em que foi realizada a seleção dos artigos com base nos critérios de inclusão e exclusão, após triagem de duplicatas. O processo de seleção dos artigos foi conduzido por oito pesquisadores independentes, em pares, em duas etapas distintas: (1) análise do título e resumo e (2) leitura completa dos documentos. Os conflitos foram resolvidos por consenso entre os pesquisadores.

Os dados extraídos dos estudos incluídos foram organizados em uma planilha criada pelos pesquisadores. Os critérios de inclusão utilizados foram: (1) artigos gratuitos completos; (2) disponíveis na íntegra; (3) que abordam população adulta (≥ 18 anos) infectada pelo SARS-CoV-2; (4) publicados entre 2019 e 2024; (5) nos idiomas português, inglês e espanhol; e (6) que respondem à questão norteadora da pesquisa. Foram excluídos: (1) revisões de literatura; (2) relatos de caso e séries de casos; (3) editoriais, comentários e cartas ao editor; (4) estudos que investigavam efeitos de fármacos e intervenções terapêuticas; (5) pesquisas com população pediátrica, neonatal, de atletas ou gestantes; e (6) estudos que focam exclusivamente em população idosa ou com doenças cardiovasculares pré-existentes, com o intuito de garantir maior generalização dos resultados.

Para a elaboração da revisão, foi adotado um processo sequencial de cinco etapas adaptado de Souza MT, et al. (2010). As etapas estão descritas de forma sintetizada no (**Quadro 1**). A primeira etapa consistiu na identificação do tema e na seleção da questão norteadora da pesquisa, com análise prévia da temática nas bases de dados mencionadas para confirmar sua viabilidade. A segunda etapa envolveu a busca e pré-seleção dos artigos, utilizando-se os termos selecionados na plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “COVID-19”, “SARS-CoV-2” e “Arritmias Cardíacas”, em pesquisa na BVS, e os descritores da plataforma Medical Subject Headings (MeSH): “COVID-19”, “SARS-CoV-2” e “Arrhythmias, Cardiac”, em

pesquisa no PubMed. A interação entre esses descritores foi realizada com os operadores booleanos “AND” e “OR”, resultando nas estratégias de busca eletrônica apresentadas no (**Quadro 2**).

Quadro 1 - Síntese das etapas seguidas na produção da revisão integrativa.

1ª Etapa	Identificação do tema e seleção da pergunta norteadora de pesquisa.
2ª Etapa	Busca e pré-seleção dos estudos.
3ª Etapa	Avaliação crítica dos artigos incluídos.
4ª Etapa	Análise dos artigos incluídos.
5ª Etapa	Apresentação da revisão integrativa.

Fonte: Rodrigues EGL, et al., 2025. **Nota:** Fundamentado em: Souza MT, et al., 2010.

Quadro 2 - Estratégias de busca eletrônica nas bibliotecas virtuais e bases de dados.

BVS	“COVID-19” OR “SARS-CoV-2” AND “Arritmias cardíacas”.
PubMed	“COVID-19” OR “SARS-CoV-2” AND “Arrhythmias, Cardiac”.

Fonte: Rodrigues EGL, et al., 2025.

A terceira etapa consistiu na avaliação crítica dos artigos, os quais foram classificados quanto ao nível de evidência (NE) segundo os preceitos dos Níveis de Evidência de Oxford. Nesse critério, as evidências são classificadas hierarquicamente por tipo de estudo nos níveis “1a”, “1b”, “1c”, “2a”, “2b”, “3a”, “3b”, “4” e “5”, conforme descrito no (**Quadro 3**).

Quadro 3 - Níveis de evidência de Oxford por tipo de estudo.

NE	Tipos de estudo
1A	Revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos comparáveis. Estudos controlados randomizados bem delineados com desfecho clínico relevante.
1B	Estudos controlados randomizados com estreito intervalo de confiança.
1C	Resultados do tipo “tudo ou nada”. Estudo de série de casos controlados.
2A	Revisão sistemática homogênea de estudos de coorte (com grupos de comparação e controle de variáveis).
2B	Estudo de coorte com pobre qualidade de randomização, controle ou sem acompanhamento longo, estudo de coorte transversal.
2C	Resultados de pesquisas (observação de resultados terapêuticos ou evolução clínica).
3A	Revisão sistemática homogênea de estudos de caso com grupo-controle.
3B	Estudos de caso com grupo-controle.
4	Relatos de caso e série sem definição de caso-controle.
5	Opinião de autoridades respeitadas ou especialistas. Revisão da literatura não-sistemática.

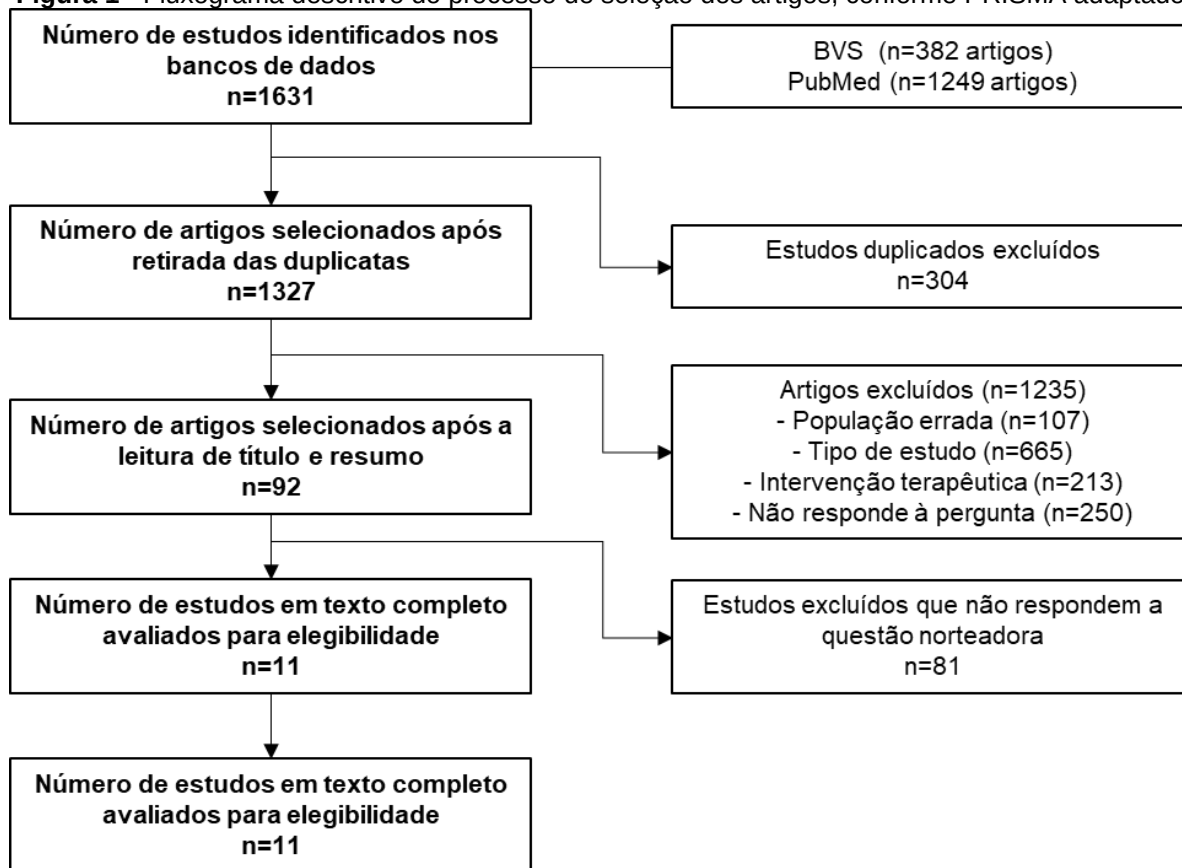
Fonte: Rodrigues EGL, et al., 2025. **Nota:** Fundamentado em: Oxford Centre Evidence-Based Medicine, 2009.

A quarta etapa envolveu a extração e categorização dos dados, utilizando-se o Instrumento para Coleta de Dados validados por Ursi ES, 2005. Esse instrumento foi ajustado para incluir dados sobre: (a) identificação do artigo (título, periódico de publicação, autores, país, idioma, ano de publicação, local de busca e local de estudo); e (b) características metodológicas do estudo (objetivo, tipo de estudo, intervenções realizadas, resultados, análise, implicações/principais achados, nível de evidência). Após isso, foi realizada a inspeção e interpretação dos artigos incluídos, seguida de sua discussão. Por fim, a quinta etapa consistiu na apresentação da revisão integrativa, que foi realizada de forma descritiva, por meio de quadros comparativos e quadros-síntese, apresentando-se as características e os conhecimentos originados dos estudos analisados, presentes no **Quadro 4**.

RESULTADOS

A amostra inicial desta revisão foi composta por um total de 1631 artigos, sendo 382 provenientes da pesquisa realizada na BVS e 1249 da pesquisa realizada no PubMed. Desses, 304 estudos foram excluídos por duplicidade, inicialmente identificados pela plataforma Rayyan® e, posteriormente, analisados criticamente pelos pesquisadores para confirmação da exclusão, resultando em 1327 artigos. A seguir, desses 1327 artigos encontrados, 1316 foram excluídos com base nos critérios de inclusão e exclusão e no processo de seleção, resultando em 11 artigos completos elegíveis para a produção da revisão integrativa. Esses artigos compuseram a amostra final da pesquisa, conforme detalhado no fluxograma PRISMA adaptado, presente na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma descritivo do processo de seleção dos artigos, conforme PRISMA adaptado.



Fonte: Rodrigues EGL, et al., 2025.

Todos os 11 artigos incluídos foram codificados para facilitar a identificação e a correlação dos achados. O **Quadro 4** apresenta as características dos estudos, incluindo os autores, ano de publicação, país, periódico de publicação, método e nível de evidência. Após a interpretação dos artigos, elaborou-se a síntese dos conhecimentos provenientes de cada estudo, que foi apresentada no (**Quadro 5**), o qual descreve os artigos por autores e principais achados.

Quadro 4 - Caracterização dos artigos segundo título, autores, ano de publicação, país, periódico de publicação, método e nível de evidência.

Código	Autor/ano	País	Periódico	Método	NE
A1	Bi, et al. (2022)	China	Frontiers in Physiology	Estudo experimental	2C
A2	Clemens, et al. (2023)	EUA	PLOS One	Estudo experimental	2B
A3	Dimai, et al. (2021)	Alemanha	PLOS One	Estudo de coorte	2B
A4	Han, et al. (2022)	EUA	Circulation Research	Estudo experimental	2C
A5	Kelesoglu, et al. (2021a)	Turquia	Journal of Electrocardiology	Estudo de coorte	2B
A6	Kelesoglu, et al. (2021b)	Turquia	Biomarkers in Medicine	Estudo de coorte	2B
A7	Marchiano, et al. (2021)	EUA	Stem Cell Report	Estudo experimental	2C
A8	Mezache, et al. (2022)	EUA	Annals of Diagnostic Pathology	Estudo de caso-controle	2B
A9	Turagam, et al. (2020)	EUA	Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	Estudo de coorte	2B
A10	Wu, et al. (2023)	Holanda	Cardiovascular Pathology	Estudo de coorte	2B
A11	Zylla, et al. (2021)	Alemanha	Journal of Clinical Medicine	Estudo de coorte	2B

Fonte: Rodrigues EGL, et al., 2025.

Quadro 5 - Caracterização dos artigos por título e síntese dos principais achados.

Código	Principais achados
A1	Os resultados sugeriram que as citocinas inflamatórias prolongaram significativamente a duração do potencial de ação e aumentaram as heterogeneidades de repolarização transmural e regional das células cardíacas, o que predispõe ao desenvolvimento de arritmias cardíacas.
A2	Células sinciciais induzidas por SARS-CoV-2 exibiram pós-despolarizações retardadas, frequência de batimento errática e anormalidades no manejo de cálcio, incluindo faíscas de cálcio (Ca^{2+}), grandes ondas e aumento da amplitude transitória de Ca^{2+} . A proteína Spike (S) do SARS-CoV-2 pode perturbar diretamente tanto a reserva de repolarização do cardiomiócito quanto o manejo do cálcio intracelular, criando um ambiente pró-arritmogênico.
A3	O soro derivado de pacientes com COVID-19 exerce efeitos cardiodepressores agudos em cardiomiócitos de ratos e pró-arritmogênicos crônicos em cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes induzidas (iPS-CM).
A4	RNA viral e proteína Spike (S) do SARS-CoV-2 foram detectados em células do nó sinoatrial (NSA) nos corações de hamsters infectados. A infecção por SARS-CoV-2 causa disfunção das células marca-passo humanas semelhantes ao NSA e induz ferroptose. Assim, é uma possibilidade razoável que pacientes com COVID-19 possam desenvolver arritmia cardíaca devido à infecção direta do NSA pelo SARS-CoV-2.
A5	A infecção por SARS-CoV-2 pode desencadear o início de fibrilação atrial (FA) ao provocar um aumento em vários marcadores inflamatórios, tais como citocinas inflamatórias, os quais desempenham um papel comprovado na fisiopatologia da FA.
A6	A frequência de infiltração pulmonar difusa foi maior nos pacientes com Fibrilação Atrial de Início Recente (NOAF) em comparação com aqueles sem essa condição. A interrupção das trocas gasosas durante o desenvolvimento da inflamação pulmonar, caracterizada por desequilíbrio ventilação/perfusão, leva à hipoxemia. Como resultado, a infiltração pulmonar difusa pode precipitar hipoxemia, o que poderia explicar o desenvolvimento de NOAF em pacientes com COVID-19.
A7	As anormalidades na geração e propagação de sinais elétricos foram significativas mesmo na ausência de morte celular extensa, sugerindo que a infecção por SARS-CoV-2 em cardiomiócitos poderia criar diretamente um substrato propenso à arritmia cardíaca.
A8	As respostas inflamatórias provocadas pela proteína Spike viral do SARS-CoV-2 poderiam estar subjacentes à lateralização das principais proteínas do disco intercalado do tecido cardíaco, o que promoveria arritmias cardíacas reentrantes em casos graves de COVID-19.
A9	A fibrilação ventricular (FV) foi identificada como evento terminal em 11% dos pacientes da amostra e estava relacionada a um ambiente pró-arritmogênico caracterizado por hipóxia e desequilíbrios metabólicos. Isso sugere que as arritmias ventriculares são uma resposta generalizada a uma catástrofe pulmonar e metabólica.
A10	A ocorrência de morte de cardiomiócitos, aumento da inflamação e da trombogenicidade microvascular, tanto no miocárdio quanto no tecido adiposo dos átrios, em pacientes com COVID-19, pode impactar a função atrial e contribuir para a arritmogênese, tanto durante a fase aguda da doença quanto no acompanhamento.
A11	Os pacientes com arritmia apresentaram níveis elevados de proteína T de alta sensibilidade (hsTnT) e peptídeo natriurético pró-tipo B N-terminal (NTproBNP). Além disso, foi detectado um aumento pronunciado de interleucina 6 (IL-6) e lactato desidrogenase (LDH) no subgrupo com arritmia, sugerindo que os mecanismos fisiopatológicos subjacentes possam estar relacionados a um estado hiperinflamatório e lesão miocárdica.

Fonte: Rodrigues EGL, et al., 2025.

DISCUSSÃO

A presente pesquisa demonstrou que a infecção direta do SARS-CoV-2 em cardiomiócitos e células do nó sinoatrial (NSA) são potencialmente causadores de disfunções elétricas no coração. Ainda, as respostas inflamatórias, mediadas por citocinas provocadas pela infecção, também se mostraram como condicionantes pró-arritmogênicos. Outros estudos também apontaram hipóxia como possível mecanismo fisiopatológico para o desenvolvimento de arritmias cardíacas. A infecção direta do vírus nas células do NSA acarreta disfunções no sistema de condução elétrica do tecido cardíaco e leva à ferroptose (HAN Y, et al., 2022) (A4).

Essa condição celular pode condicionar o desenvolvimento de arritmias cardíacas em pacientes acometidos pela COVID-19. Os estudos de Marchiano S, et al. (2021) (A7) e Clemens DJ, et al. (2023) (A2) convergem para a perspectiva da infecção direta do SARS-CoV-2 em cardiomiócitos. As disfunções dessas células seriam um substrato pró-arritmogênico, uma vez que o vírus provoca mudanças em seu metabolismo e desordens na sua maquinaria celular. Tais pesquisas também apontaram que os cardiomiócitos, por apresentarem o receptor ECA 2, estão suscetíveis à infecção pelo SARS-CoV-2, comprometendo as funções eletrofisiológicas e contráteis da célula.

O estudo de Sharma A, et al. (2020) apontou a infecção direta do vírus em cardiomiócitos em experimentos laboratoriais. Além disso, a pesquisa de Perez-Bermejo JA, et al. (2021) apontou a expressão dos receptores ECA 2 em cardiomiócitos oriundos de células tronco pluripotentes induzidas por humanos (hiPSC-CMs). Esse receptor pode atuar como um canal de entrada do vírus no aparelho celular. Análises histoquímicas, também encontraram a presença de receptores ECA 2 em cardiomiócitos. Logo, a distribuição tecidual desse receptor pode ser crítica para o acometimento do miocárdio pelo vírus, tendo em vista o alto grau de complicações sistêmicas causadas pelo SARS-CoV-2 (HIKMET F, et al., 2020). A proteína spike (S) presente na superfície do SARS-CoV-2 medeia a entrada do vírus nas células. Para cumprir a sua função, a superfície do SARS-CoV-2 liga-se ao seu receptor humano ECA 2 (hECA2) através do domínio de ligação ao receptor (RBD, do inglês receptor-binding domain), o qual é clivado por proteases humanas (SHANG J, et al., 2020).

Tais pesquisas corroboram os achados dos estudos de Han Y, et al. (2022) (A4), Marchiano S, et al. (2021) (A7) e Clemens DJ, et al. (2023) (A2). Contudo, ao analisar pesquisas feitas a partir de tecidos cardíacos autopsiados, oriundos de pacientes que faleceram em decorrência da COVID-19, duas realidades se contrapõem quanto à presença de RNA viral em cardiomiócitos. Nesse sentido, o estudo de Bulfamante GP, et al. (2020), realizado com 6 pacientes autopsiados, indicou a presença do vírus nas células desses indivíduos, o que evidenciou um padrão diverso de dano intracelular, a saber alterações subcelulares, edema intracelular e rupturas de sarcômeros. Por outro lado, o estudo conduzido por Lindner D, et al. (2020), realizado com 39 casos de autópsia, apontou que a localização mais provável do SARS-CoV-2 não está nos cardiomiócitos, mas sim, nas células intersticiais ou nos macrófagos que invadem o tecido miocárdico.

O estudo de Dimai S, et al. (2021) (A3) mostra o efeito cardiodepressor e pró-arritmogênico exercido pelo soro de pacientes com COVID-19 incubado em cardiomiócitos de ratos e derivados de células-tronco pluripotentes induzidas (iPS-CM), que levou ao comprometimento de liberação do íon cálcio (Ca^{2+}) nessas células. Essa condição pode estar associada aos valores de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). As citocinas têm a capacidade de modular a expressão e a funcionalidade de canais de potássio e de cálcio, promovendo o desenvolvimento de canalopatias cardíacas inflamatórias, além provocar o prolongamento do potencial de ação ventricular (LAZZERINI PE, et al., 2019).

De acordo com estudo de Wu L, et al. (2023) (A10), a morte de cardiomiócitos, a inflamação nos átrios e o aumento substancial de macrófagos nos átrios foi encontrada em pessoas com COVID-19 (total de $n = 16$; na onda 1, $n = 6$; na onda 2, $n = 10$). Todos os pacientes com COVID-19 apresentaram inflamação nos ventrículos. Os achados dessa pesquisa revelaram que os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 apresentaram aumento significativo de células inflamatórias (p.ex., leucócitos, linfócitos, macrófagos e neutrófilos) comparados ao grupo controle, o que significa maior inflamação no tecido atrial. Também foi constatado que a morte dos cardiomiócitos só foi identificada no grupo com COVID-19, chegando ao resultado de que a fibrilação atrial é consequência direta do aumento de números de linfócitos, macrófagos e neutrófilos (WU L, et al., 2020).

Além disso, foram mantidas a presença de fatores de coagulação nos casos da onda 1 e onda 2 da doença, revelando que a taquiarritmia atrial está relacionada à intensidade da inflamação, e não diretamente associada à COVID-19. O mesmo achado patológico pode ser observado na pesquisa Musikantow DR, et al. (2021), que revela que a inflamação é secundária à COVID-19. As células infectadas por SARS-CoV-2 apresentaram uma redução drástica na taxa, na amplitude e no pico de despolarização do batimento cardíaco e na redução da velocidade de condução elétrica (MARCHIANO S, et al., 2021) (A7). Outrossim, as células musculares cardíacas potencializam a replicação viral, uma vez que apresentaram uma resposta extremamente letárgica à infecção, agravando a disfunção elétrica do coração (LEI X, et al., 2020). Outra possível causa para os eventos pró-arrítmicos está relacionada com o estresse hipóxico e metabólico associados à COVID-19.

A diminuição das taxas de oxigênio no tecido cardíaco aumenta a concentração de Ca^{2+} e potássio (K^{+}) citosólicos pela acidez intracelular formada a partir da glicólise anaeróbia. A formação excessiva desses eletrólitos implica em uma despolarização tardia e prolongada (LAZZERINI PE, et al., 2020). Nesse cenário, a pesquisa de Turagam MK, et al. (2020) (A9) investigou a relação entre pacientes com COVID-19 e a

mortalidade causada por arritmias malignas. De modo geral, os usuários infectados pelo SARS-CoV-2 que faleceram apresentavam arritmias malignas mais frequentemente do que aqueles que pacientes que obtiveram alta. Entre os 6 pacientes que foram diagnosticados com taquiarritmias ventriculares, cinco apresentaram anormalidades metabólicas ou hipóxicas, e dois denotavam grandes êmbolos pulmonares lobares, sugerindo uma possível correlação entre esse mecanismo e as arritmias cardíacas.

Em estudo de Kelesoglu S, et al. (2021a) (**A5**), foram incluídos 658 pacientes hospitalizados pela COVID-19, em que 33 apresentaram fibrilação atrial de início recente (NOAF, da sigla em inglês new onset atrial fibrillation) e infiltração pulmonar difusa, sendo essa última condição mais presente em pacientes com NOAF. A infiltração pulmonar foi considerada o parâmetro independente mais incisivo que leva à formação de NOAF. Esse fenômeno pode estar atrelado a um desequilíbrio na ventilação/perfusão que leva à uma interrupção das trocas gasosas, causando um quadro de hipoxemia. Segundo o estudo de Varney JA, et al. (2022), a hipoxemia pode causar redução do acoplamento elétrico e anisotropia tecidual devido à desfosforilação da proteína conexina 43 (Cx43) nas junções comunicantes entre as células, o que pode levar ao desenvolvimento de arritmias.

Concernente aos marcadores inflamatórios, Kelesoglu S, et al. (2021b) (**A6**) realizou um estudo no qual envolveu 782 pacientes com infecção por SARS-CoV-2 e relatou que o nível de proteína C reativa (PCR), a contagem de leucócitos, a relação neutrófilos/linfócitos (NLR), a relação plaquetas/Linfócitos (PLR) e a proporção PCR/albumina (CAR) nas amostras de sangue coletadas, foram significativamente maiores em pacientes que desenvolveram NOAF, do que naqueles que não desenvolveram NOAF durante a internação hospitalar. O estudo de Bi X, et al. (2022) (**A1**) também relata, a partir de simulações em modelos celulares virtuais, que as citocinas pró-inflamatórias causaram prolongamento da duração dos potenciais de ação ao afetar múltiplos canais iônicos, podendo indicar que o estado hiperinflamatório está relacionado ao desenvolvimento de padrões arritmogênicos.

Em consonância com esses estudos, Bagnato G, et al. (2022), constatou que a presença de IL-6 induz o desenvolvimento de NOAF. Somado a isso, Zhang H e Dhalla NS (2024) destacam o papel da IL-6 e TNF-alfa como mediadores inflamatórios envolvidos na potencialização da Fibrilação Atrial. Ademais, Zylla MM, et al. (2021) (**A11**) destacou em sua pesquisa que pacientes com COVID-19 que manifestaram arritmias cardíacas, apresentaram níveis mais elevados de troponina T de alta sensibilidade (hsTnT) e peptídeo natriurético pró-tipo B N-terminal (NTproBNP), bem como um aumento mais pronunciado de IL-6 e da enzima lactato desidrogenase (LDH). Foi pontuado, também, que não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis máximos de PCR entre paciente com e sem arritmias, contrastando com um dos achados de Kelesoglu S, et al. (2021b) (**A6**).

Nesse sentido, as citocinas podem atuar como fatores pró-arritmogênicos, haja vista que promovem mudanças elétricas devido à atividades moduladoras na expressão e função de canais iônicos específicos e junções comunicantes (YU L, et. al., 2024). Conforme os achados de Mezache L, et al. (2022) (**A8**), foi sugerido que a infecção direta do miocárdio pelo SARS-CoV-2 não é um fator na fisiopatologia da disfunção cardíaca, mas sim a co-expressão de citocinas pró-inflamatórias (p.ex., TNF- α , caspase 3 e IL-6) e proteína S em macrófagos e pericitos do interstício, isto é, a presença da proteína S estaria associada à liberação de citocinas.

Nessa perspectiva, as respostas inflamatórias causadas pela proteína S poderiam estar subjacentes à lateralização das principais proteínas que formam os discos intercalares do coração, a saber: Cx43 e Canal de Sódio Dependente de Voltagem Tipo 1.5 (NaV 1.5), induzindo, dessa forma, arritmias reentrantes na COVID-19 grave. Tal achado é ratificado pelo estudo de Zhang H e Dhalla NS (2024), que evidenciou que a expressão reduzida de Cx43 causada pela citocina pró-inflamatória Interleucina-1 beta (IL-1 β) reduz o acoplamento de miócitos e miofibroblastos, levando a uma disfunção na condução do impulso elétrico. Portanto, os padrões de expressão de Cx43 podem contribuir potencialmente para um quadro pró-arritmogênico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da presente pesquisa indicaram que a infecção direta pelo vírus induz um estado hiperinflamatório, com a produção de moléculas pró-inflamatórias, como citocinas, que lesam o tecido cardíaco, especialmente os cardiomiócitos, resultando em anormalidades na geração e propagação dos potenciais de ação, além de contribuir para catástrofes pulmonares associadas à hipoxemia e desequilíbrios metabólicos, criando um ambiente pró-arritmogênico. Embora os mecanismos fisiopatológicos identificados sejam relevantes, o estudo apresenta limitações, como variações metodológicas introduzidas pela adaptação dos critérios PRISMA e pelo Instrumento para Coleta de Dados, o que pode impactar a comparabilidade dos estudos, além de estar sujeito ao viés de seleção, mitigado por consenso entre os pesquisadores. O desenvolvimento de novas pesquisas é fundamental para ampliar o entendimento sobre as complicações cardiovasculares da COVID-19 e enriquecer a literatura científica sobre o tema.

AGRADECIMENTOS

Os pesquisadores expressam gratidão à Universidade do Estado do Pará (UEPA) pelo suporte acadêmico.

REFERÊNCIAS

1. BAGNATO G, et al. New-onset atrial fibrillation and early mortality rate in COVID-19 patients: Association with IL-6 serum levels and respiratory distress. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2022; 58(4): 530.
2. BI X, et al. Mechanistic insights into inflammation-induced arrhythmias: a simulation study. *Frontiers in Physiology*, 2022; 13: 843292.
3. BULFAMANTE GP, et al. Evidence of SARS-CoV-2 transcriptional activity in cardiomyocytes of COVID-19 patients without clinical signs of cardiac involvement. *Biomedicines*, 2020; 8(12): 626.
4. CLEMENS DJ, et al. SARS-CoV-2 spike protein-mediated cardiomyocyte fusion may contribute to increased arrhythmic risk in COVID-19. *Plos One*, 2023; 18(3): 282151.
5. DENEGRÍ A, et al. Arrhythmias in COVID-19/SARS-CoV-2 pneumonia infection: prevalence and implication for outcomes. *Journal of Clinical Medicine*, 2022; 11(5): 1463.
6. DIMAI S, et al. COVID-19-associated cardiomyocyte dysfunction, arrhythmias and the effect of canakinumab. *Plos One*, 2021; 16(8): 255976.
7. HAN Y, et al. SARS-CoV-2 infection induces ferroptosis of sinoatrial node pacemaker cells. *Circulation Research*, 2022; 130(7): 963-977.
8. HIKMET F, et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Molecular Systems Biology*, 2020; 16(7): 9610.
9. HUANG C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395(10223): 497–506.
10. KELESOGLU S, et al. New onset atrial fibrillation and risk factors in COVID-19. *Journal of Electrocardiology*, 2021; 65: 76–81.
11. KELESOGLU S, et al. Usefulness of C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of new-onset atrial fibrillation in SARS-CoV-2. *Biomarkers in Medicine*, 2021; 15(13): 1167-1175.
12. LAZZERINI PE, et al. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *Nature Reviews Immunology*, 2019; 19(1): 63-64.
13. LAZZERINI PE, et al. COVID-19, arrhythmic risk, and inflammation: mind the gap! *Circulation*, 2020; 142(1): 7-9.
14. LEI X, et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nature Communications*, 2020; 11(1): 3810.
15. LINDNER D, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiology*, 2020; 5(11): 1281-1285.
16. LIU PP, et al. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*, 2020; 142(1): 68-78.

17. MARCHIANO S, et al. SARS-CoV-2 infects human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, impairing electrical and mechanical function. *Stem cell reports*, 2021; 16(3): 478-492.
18. MEZACHE L, et al. Histologic, viral, and molecular correlates of heart disease in fatal COVID-19. *Annals of Diagnostic Pathology*, 2022; 60: 151983.
19. MONTEIL V, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*, 2020; 181(4): 905-9137.
20. MUSIKANTOW DR, et al. Atrial fibrillation in patients hospitalized with COVID-19: incidence, predictors, outcomes and comparison to influenza. *Clinical Electrophysiology*, 2021; 7(9): 1120-1130.
21. OXFORD. CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. 2009. Levels of evidence [Internet]. Disponível em: <http://www.cebm.net/oxfordcentre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009>. Acessado em: 26 de maio de 2024.
22. PEREZ-BERMEJO JA, et al. SARS-CoV-2 infection of human iPSC-derived cardiac cells reflects cytopathic features in hearts of patients with COVID-19. *Science Translational Medicine*, 2021; 13(590): 7872.
23. SCHWARTZ PJ, et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nature Reviews Disease Primers*, 2020; 6(1): 58.
24. SHANG J, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020; 117(21): 11727–11734.
25. SHARMA, A. et al. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. *Cell Reports Medicine*, 2020; 1(4): 100052.
26. SOUZA MT, et al. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)*. 2010; 8(1): 102-6
27. TORABIZADEH C, et al. Prevalence of cardiovascular complications in coronavirus disease 2019 adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 2023; 48(3): 243.
28. TURUGAM MK, et al. Malignant arrhythmias in patients with COVID-19: incidence, mechanisms, and outcomes. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2020; 13(11): 8920.
29. URSI ES. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: Revisão integrativa da literatura. Tese de Mestre (Mestrado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2005; 48.
30. VARNEY, J. A. et al. COVID-19 and arrhythmia: An overview. *Journal of cardiology*, 2022; 79(4): 468-475.
31. WÖLFEL R, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 2020; 581(7809): 465-469.
32. WU L, et al. Atrial inflammation and microvascular thrombogenicity are increased in deceased COVID-19 patients. *Cardiovascular Pathology*, 2023; 64: 107524.
33. WU L, et al. Atrial inflammation in different atrial fibrillation subtypes and its relation with clinical risk factors. *Clinical Research in Cardiology*, 2020; 109: 1271-1281.
34. YE Q. The pathogenesis and treatment of the cytokine storm in COVID-19. *Journal of Infection*, 2020; 80(6): 607-613.
35. YU L, et al. Cardiac arrhythmia in COVID-19 patients. *Annals of noninvasive electrocardiology*, 2024; 29(2): 13105.
36. ZHANG H e DHALLA NS. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease. *International journal of molecular sciences*, 2024; 25(2): 1082.
37. ZYLLA MM, et al. Predictors and prognostic implications of cardiac arrhythmias in patients hospitalized for COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*, 2021; 10(1): 133.