

REPERCUSSÕES CARDÍACAS DA COVID-19: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DO SARS-COV-2 NA BRADICARDIA

CARDIAC REPERCUSSIONS OF COVID-19: PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF SARS-COV-2 IN BRADYCARDIA

REPERCUSIONES CARDIACAS DE COVID-19: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE SARS-COV-2 EN BRADICARDIA

Mateus Teles Aguiar ¹Raimundo Fabrício Paiva Pinto ²José Jordan de Menezes Magalhães ³Maria Clara Moreira Santiago ⁴Sandrielle Maria Brito do Nascimento ⁵Eládio Pessoa de Andrade Filho ⁶**Como Citar:**

Aguiar MT, Pinto RFP, Magalhães JJM, Santiago MCM, Andrade Filho EL. Repercussões cardíacas da covid-19: mecanismos fisiopatológicos do sars-cov-2 na bradicardia. *Sanare* 2025;24(1).

Descritores:

Arritmias cardíacas; Bradicardia; COVID-19.

Descriptors:

Arrhythmias Cardiac; Bradycardia; COVID-19.

Descriptores:

Arrhythmias Cardiac; Bradycardia; COVID-19.

Submetido:

29/11/2024

Aprovado:

24/01/2025

Autor(a) para Correspondência:

Mateus Teles Aguiar
Faculdade de Medicina UFC Sobral
Av. Comandante Maurocílio Rocha
Pontes, nº 100 Derby, Sobral-CE,
CEP.:62042-280
E-mail: mateusteles@alu.ufc.br

RESUMO

O objetivo deste estudo é relacionar bradiarritmias às manifestações da COVID-19 e elencar hipóteses dos mecanismos fisiopatológicos. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura feita com artigos selecionados a partir dos bancos de pesquisas PubMed e BVS, com os descritores "Bradycardia", "Pathophysiology", "Sars-Cov-2", "Coronavirus Infections" e "Covid-19", articulados com o operador booleano AND e OR. Para compor o estudo, foi empregado um filtro de seleção para artigos de, no máximo, 5 anos, sem especificação linguística. Assim, após aplicados os critérios de exclusão, foram analisados 16 artigos. A bradicardia na COVID-19 está relacionada a mecanismos fisiopatológicos como invasão cardíaca direta pelo SARS-CoV-2 via receptores ECA-2, hipóxia que compromete a condução elétrica cardíaca, tempestade de citocinas alterando canais iônicos e gerando canalopatias inflamatórias, uso de medicamentos como remdesivir e lopinavir/ritonavir associados a disfunções mitocondriais, além de desequilíbrios eletrolíticos (hiponatremia, hipocalemia, hipomagnesemia) que agravam arritmias e contribuem para danos cardíacos multifatoriais. Lesões miocárdicas na COVID-19 estão associadas a mortalidade elevada, envolvendo fisiopatologia multifatorial. Estudos futuros devem investigar bradicardia, sequelas cardíacas e diretrizes terapêuticas para manejo e prognóstico.

1. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará, campus Sobral. E-mail: mateusteles@alu.ufc.br ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8980-7136>

2. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará, campus Sobral. E-mail: fapapaiva@alu.ufc.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4814-8031>

3. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará, campus Sobral. E-mail: josejordan@alu.ufc.br. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6393-1963>

4. Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Ceará, campus Sobral. E-mail: mariacaramoreirasantiago@alu.ufc.br. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3661-2604>

5. Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Ceará, campus Sobral. E-mail: britosandrielle@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1564-6184>

6. Doutor em Morfologia pela Universidade Federal de São Paulo. E-mail: eladio@sobral.ufc.br ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3081-3667>

ABSTRACT

The aim of this study is to relate bradyarrhythmias to the manifestations of COVID-19 and to list hypotheses about pathophysiological mechanisms. This is a systematic review of the literature using articles selected from the PubMed and VHL research databases, with the descriptors "Bradycardia", "Pathophysiology", "Sars-Cov-2", "Coronavirus Infections" and "Covid-19", articulated with the Boolean operator AND and OR. To compose the study, a selection filter was used for articles no older than 5 years, without linguistic specification. Thus, after applying the exclusion criteria, 16 articles were analyzed. Bradycardia in COVID-19 is related to pathophysiological mechanisms such as direct cardiac invasion by SARS-CoV-2 via ACE-2 receptors, hypoxia that compromises cardiac electrical conduction, cytokine storm altering ion channels and generating inflammatory channelopathies, use of drugs such as remdesivir and lopinavir/ritonavir associated with mitochondrial dysfunction, as well as electrolyte imbalances (hyponatremia, hypokalemia, hypomagnesemia) which aggravate arrhythmias and contribute to multifactorial cardiac damage. Myocardial lesions in COVID-19 are associated with high mortality, involving multifactorial pathophysiology. Future studies should investigate bradycardia, cardiac sequelae and therapeutic guidelines for management and prognosis.

RESUMEN

El objetivo de este estudio es relacionar las bradiarritmias con las manifestaciones de la COVID-19 y enumerar hipotéticos mecanismos fisiopatológicos. Se trata de una revisión sistemática de la literatura utilizando artículos seleccionados de las bases de datos de investigación PubMed y BVS, con los descriptores «Bradycardia», «Pathophysiology», «Sars-Cov-2», «Coronavirus Infections» y «Covid-19», articulados con el operador booleano AND y OR. Para componer el estudio, se utilizó un filtro de selección de artículos con una antigüedad no superior a 5 años, sin especificación lingüística. Así, tras aplicar los criterios de exclusión, se analizaron 16 artículos. La bradicardia en COVID-19 está relacionada con mecanismos fisiopatológicos como la invasión cardíaca directa por el SARS-CoV-2 a través de los receptores ACE-2, la hipoxia que compromete la conducción eléctrica cardíaca, la tormenta de citoquinas que altera los canales iónicos y genera canalopatías inflamatorias, uso de fármacos como remdesivir y lopinavir/ritonavir asociados a disfunción mitocondrial, así como desequilibrios electrolíticos (hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia) que agravan las arritmias y contribuyen al daño cardíaco multifactorial. Las lesiones miocárdicas en la COVID-19 se asocian a una elevada mortalidad, en la que interviene una fisiopatología multifactorial. Futuros estudios deberán investigar la bradicardia, las secuelas cardíacas y las pautas terapéuticas para su manejo y pronóstico.

.....

INTRODUÇÃO

A infecção viral por SARS-CoV-2, vírus RNA da família *Coronaviridae*, recebeu atenção mundial após ser declarada pandêmica pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2020. O quadro típico da síndrome respiratória aguda grave se caracteriza, primariamente, como uma doença pulmonar. No entanto, direta ou indiretamente, apresenta manifestações multissistêmicas, incluindo cardíacas.

O mecanismo de interação miocárdica permanece indefinido, porém, estudos afirmam que, assim como outros coronavírus, o SARS-CoV-2 provoca uma infiltração direta das células miocárdicas, aumentando a afinidade dos receptores da enzima conversora de angiotensina II (ECA-2) presentes nas células do nó sinoatrial pelo peptídeo de ligação, resultando em ações inflamatórias, pró-trombóticas e oxidativas^{1,3}. Isso desempenha um papel

fundamental nas propriedades pró-arritmogênicas do vírus, dado que afeta diretamente o nó sinoatrial e o miocárdio, agravando doenças de condução preexistentes^{2,3}. Além disso, as complicações podem estar relacionadas ao desequilíbrio entre oferta e demanda do miocárdio, ruptura de placa e trombose decorrente de procoagulantes.

As manifestações cardiovasculares abrangem, mais comumente, lesão cardíaca aguda, mas outros quadros clínicos já foram relatados em estudos clínicos: choque cardiogênico, síndrome coronariana aguda, bloqueio atrioventricular (AV) transitório de alto grau, disfunção sistólica aguda do ventrículo esquerdo (VE) e tromboembolismo venoso.

Dentre as disfunções cardíacas, destacam-se, ainda, as arritmias. Suspeita-se que a arritmogenicidade da Covid-19, cuja causa exata é desconhecida, esteja também relacionada a anormalidades eletrolíticas, resposta inflamatória

sistêmica, lesão hipóxica, miocardite e morte de células cardíacas por medicamentos^{1,5}.

O envolvimento miocárdico do vírus está associado à maior morbidade e mortalidade^{4,6}. As bradiarritmias se apresentam como bradicardia sinusal, arritmias envolvendo disfunção do nó AV ou bloqueios de ramos, sendo mais comuns na fase aguda da doença^{1,3,7}. Além disso, embora sejam relatadas com menos frequências que as taquiarritmias, estão associadas a um pior prognóstico³.

Esta revisão integrativa busca relacionar quadros de bradiarritmias com as manifestações da Covid-19. Além disso, outro objetivo é elencar as hipóteses pesquisadas para a explicação dos mecanismos fisiopatológicos da sintomatologia.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa com uma abordagem qualitativa e quantitativa. Na área da saúde, as revisões assumem um papel de otimização do conhecimento acerca de determinada temática, esse método consegue sintetizar estudos existentes sobre uma problemática, utilizando uma abordagem descritiva, no qual permite reunir dados pré-existentes, encontrados em bases científicas sólidas e, posteriormente, realizar uma análise e discussão mais aprofundada acerca da temática estudada.

A elaboração desta pesquisa seguiu etapas previamente estabelecidas, incluindo a identificação do tema e a formulação da pergunta norteadora, a revisão da literatura, a coleta de dados, a análise crítica dos estudos para determinar sua inclusão ou exclusão, a interpretação e discussão dos resultados, bem como a apresentação da síntese do conhecimento.

A questão norteadora foi: “Quais são os mecanismos fisiopatológicos associados à bradicardia em pacientes com COVID-19?”, construída a partir do mnemônico Population, Concept e Context, em que P: Pacientes com Covid-19, C: Mecanismos Fisiopatológicos e C: Bradicardia. Para esse delineamento, cada parte do mnemônico foi associada a descritores (DeCS), o P foi associado aos descritores “COVID-19”, “SARS-CoV-2” e “infecções por coronavírus”, C foi associado à “bradicardia e o segundo c à “fisiopatologia”.

A busca dos artigos foi realizada entre dezembro de 2023 e janeiro de 2024 nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PUBMED, ressaltando que a BVS engloba as seguintes bases:

Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Utilizou-se como estratégia de busca os descritores disponíveis no Descritores em Ciências de Saúde (DeCS) e termos *Medical Subject headings* (MeSH).

BVS	PUBMED
(covid-19) OR (sars-cov-2) OR (infecções por coronavirus) AND (bradicardia) AND (fisiopatologia) AND (fulltext:("1")) AND (year_cluster:[2019 TO 2024])	((COVID-19[MeSH Terms]) OR (SARS-CoV-2[MeSH Terms]) OR (Coronavirus Infections[MeSH Terms])) AND (("Bradycardia"[MeSH Terms] OR "Bradycardia"[All Fields]))

Para filtrar as fontes selecionadas inicialmente, foram numerados alguns critérios de inclusão: texto completo e na íntegra, publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol e que tenham sido publicados nos últimos 5 anos. Os critérios de exclusão foram: teses, Trabalhos de Conclusão de Curso, dissertações, monografias e trabalhos publicados em anais de eventos. O presente estudo dispensa aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) por se tratar de um estudo de revisão de literatura, com a presença de dados secundários.

RESULTADOS

Quadro 1 - Síntese dos objetivos, resultados e principais conclusões dos estudos.

Autor/ano	Objetivo	Principais resultados	Conclusão	Limitações
(Kanagala <i>et al.</i> , 2023)	Discutir os mecanismos fisiopatológicos da bradicardia induzida por Remdesivir, além de estratégias de diagnóstico e manejo.	O Remdesivir foi associado a vários efeitos adversos, com a bradicardia sendo o mais comum, ocorrendo em 31% dos pacientes em um estudo da OMS.	A bradicardia induzida pode estar ligada à disfunção mitocondrial ou à inibição do Nó Sinoatrial.	Não Relata
(Pandat <i>et al.</i> , 2021)	Sintetizar dados sobre a incidência e os desfechos de arritmias nos períodos agudo e de convalescença.	A bradicardia absoluta ocorreu em 24,9% dos pacientes, a bradicardia profunda em 13%, associada a maior mortalidade, e bloqueios cardíacos em 11,9% dos casos.	Bradiarritmias são as arritmias mais comuns na fase aguda da doença e estão associadas a um pior prognóstico.	Não Relata
(Alblaihed <i>et al.</i> , 2022)	Abordar a fisiopatologia dos principais tipos de arritmias associadas à COVID-19 e discutir estratégias de manejo.	Bradicardia e bloqueio atrioventricular ocorreram em quase 12% dos pacientes, indicando um prognóstico desfavorável, mesmo com marcadores de lesão miocárdica normais.	Na COVID-19, a fibrilação atrial é a arritmia mais comum, com necessidade de monitorar o intervalo QT devido a outras arritmias como bradicardias e bloqueios AV.	Não relata
(Nagamine <i>et al.</i> , 2022)	Reunir evidências existentes acerca da bradicardia na Covid-19 e propor novos tópicos de pesquisa, manejo e tratamento.	Pacientes com Covid em estado grave ou crítico tem maior probabilidade de apresentar bradiarritmia, que se caracteriza como uma complicação rara, de mecanismo fisiopatológico desconhecido, da infecção por Sars-CoV-2.	A fisiopatologia pode ser multifatorial, envolvendo lesão miocárdica direta, efeitos de medicamentos, citocinas e/ou hipóxia.	Restrições de tempo, exclusão de resumos e subnotificação de casos leves de bradicardia em pacientes com COVID-19.

(Gatto <i>et al.</i> , 2021)	Associar arritmias hipocinéticas e infecção por Sars-CoV-2, a partir de um relato de caso.	A ocorrência de alterações na condução cardíaca após COVID-19 assintomática ou leve aponta possíveis sequelas tardias da infecção por SARS-COV-2, sugerindo que o próprio vírus deve ser considerado um fator de risco.	Distúrbios de condução cardíaca podem ocorrer durante o curso da infecção por Sars-CoV-2 e, embora menos comumente, após resolução do quadro.	Casos de bradiarritmias transitórias podem não ter sido considerados relevantes.
(Rattanawong <i>et al.</i> , 2020)	Analisar interações medicamentosas com drogas antiarrítmicas e anticoagulantes em pacientes com manifestação de fibrilação atrial em infecção por Sars-CoV-2.	Algumas drogas estudadas apresentaram cardiotoxicidade para bradicardia, no entanto especialmente o Fingolimod apresentou aumento do risco de bradiarritmia por bloqueio de canais de cálcio do tipo L e de canais de potássio dependentes de acetilcolina.	Interações medicamentosas podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares. A escolha de antiarrítmicos e anticoagulantes para pacientes com COVID-19 deve ser individualizada, considerando mecanismos e indicações.	Não relata
(Zhong <i>et al.</i> , 2020)	Identificar a eficácia e a segurança das opções terapêuticas para SARS, MERS, além da Covid-19, numa tentativa de descrever terapias promissoras para os pacientes infectados.	Foram analisadas 69 publicações elegíveis sobre intervenções para COVID-19, com foco em morbimortalidade, melhora clínica e depuração viral, além de desfechos secundários como taxa de intubação, bradicardia e trombocitopenia; o maior risco relativo (2,04) foi associado à bradicardia, com evidência moderada.	Houve evidências de menor mortalidade e melhorias clínicas e radiográficas no grupo de intervenção, com benefícios associados a combinações de ribavirina com corticosteroides, lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina.	As variações na administração, dosagem e via, além das amostras pequenas e foco em desfechos secundários, resultaram em análises.

(Ho <i>et al.</i> , 2020)	Compilar o conhecimento atual dos efeitos da infecção pelo coronavírus no coração humano e no sistema cardiovascular.	A presença do receptor ACE2 nas células miocárdicas, regulado por IECA/BRA, sugere que o SARS-CoV-2 pode facilitar a entrada do vírus no coração. Infecções por coronavírus, como SARS e MERS, estão associadas à bradicardia, que pode ser grave em alguns casos e também ocorre em recém-nascidos.	Manifestações cardíacas podem ocorrer em infecções por coronavírus, e os pacientes com comorbidades cardiovasculares têm desfechos mais desfavoráveis quando infectados.	Muitos estudos avaliados apresentaram baixa qualidade devido ao risco de viés em relatos e séries de casos, além de pequenos tamanhos populacionais.
(Malaty <i>et al.</i> , 2020)	Analisar a incidência e o tratamento das arritmias em pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2.	A incidência de arritmia em pacientes hospitalizados foi de 6,9%, com a síndrome do QT longo induzida por medicamentos apresentando 14,15%. O tratamento visa estratificação de risco e monitoramento do intervalo QT corrigido.	Pacientes com SARS-CoV-2 têm risco aumentado de arritmias devido à terapia medicamentosa, que pode causar torsades de pointes e morte súbita cardíaca.	Os dados focaram em oseltamivir e podem ter subestimado a incidência de arritmias devido a limitações de idioma e falta de análises estatísticas.
(Williams <i>et al.</i> , 2021)	Identificar como os mamíferos adaptados ao mergulho evitam danos aos tecidos hipóxicos e relacionar com os sintomas de hipóxia em pacientes com COVID-19.	Mamíferos marinhos possuem um sistema único para evitar os efeitos da falta de oxigênio, enquanto a hipóxia localizada causada pela infecção por SARS-CoV-2 leva à rápida perda de funções vitais em humanos.	O mecanismo de adaptação dos mamíferos marinhos à baixa disponibilidade de oxigênio pode guiar o manejo de tecidos sensíveis em outras espécies afetadas por hipóxia.	Não relata
(Hernández-Mercado <i>et al.</i> , 2022)	Estudar mecanismos fisiopatológicos acerca de múltiplas manifestações cardiovasculares da COVID-19, a fim de propor algoritmos de detecção precoce e tratamento estratificado.	A infecção por SARS-CoV-2 causa uma resposta imunológica exacerbada, com tempestade de citocinas, disfunção na coagulação, inflamação sistêmica, hipóxia pulmonar e danos cardíacos devido à lise celular.	As arritmias, incluindo bradiarritmia por disfunção do nó sinusal, resultam de dano miocárdico causado por estresse neuro-hormonal, liberação de citocinas, desequilíbrio hidroeletrólítico e hipóxia tecidual.	Não relata

(La Torre-Fonseca <i>et al.</i> , 2022)	Estudo analítico de coorte prospectivo realizado em pacientes com Covid-19, que visa determinar se existe relação entre as alterações eletrocardiográficas intra-hospitalares, com os antecedentes cardiovasculares e sua evolução hospitalar.	Um estudo com 373 pacientes com COVID-19, maioria com 69 anos, identificou hipertensão, diabetes, obesidade e cardiopatia isquêmica como antecedentes comuns. Alterações no ECG foram observadas em 56,6% dos casos, com diabetes, cardiopatia isquêmica e idade como preditores independentes, mas sem impacto significativo na mortalidade intra-hospitalar.	Pacientes com COVID-19 apresentaram maior prevalência de alterações no ECG, com cardiopatia isquêmica, diabetes e idade como preditores independentes. No entanto, essas alterações não impactaram significativamente a sobrevida.	Restrição quanto a análise individual de cada alteração eletrocardiográfica, além de se tratar de um estudo unicêntrico com um tamanho de amostra pequeno.
(Attena <i>et al.</i> , 2021)	Avaliar a incidência e o impacto clínico de eventos de bradicardia após uso de Remdesivir em pacientes positivos ao COVID-19.	No estudo com 100 pacientes, o uso de Remdesivir foi associado a maior incidência de bradicardia sinusal (21%) em comparação com o grupo controle. A bradicardia foi reversível com a suspensão do medicamento e não afetou significativamente o prognóstico ou a mortalidade.	Embora haja, em uma porcentagem dos pacientes, a bradicardia sinusal após administração de remdesivir, não parece ter impacto no prognóstico dos pacientes em termos de internação e mortalidade hospitalar.	A principal limitação do estudo foi a falta de abrangência populacional, o que impediu a avaliação completa dos riscos do Remdesivir em pacientes com comorbidades.
(Amir <i>et al.</i> , 2021)	Apresentação de uma manifestação atípica de Covid-19 em um paciente saudável: pré-síncope devido a bradicardia sinusal relacionada à SIADH.	A bradicardia no paciente foi observada com saturação normal de oxigênio e sem lesões ou uso de medicamentos. Ele teve hiponatremia, associada à SIADH, que pode ser estimulada pelo estresse do COVID-19, ativando o eixo hipotálamo-hipofisário e aumentando a liberação de vasopressina.	A bradicardia relacionada ao desequilíbrio eletrolítico pode ser a manifestação inicial e única da covid-19.	Não relata

(Beyls <i>et al.</i> , 2020)	Avaliar o risco de bradicardia induzida por lopinavir e ritonavir em pacientes positivos para COVID-19.	Dos 41 pacientes com COVID-19, 9 (22%) desenvolveram bradicardia com o uso de lopinavir e ritonavir. Desses, 8 (88%) tiveram bradicardia sinusal e 1 (12%) bloqueio atrioventricular de terceiro grau. A bradicardia foi mais comum em idosos e em pacientes com maior concentração de ritonavir no plasma após 72h.	O estudo sugeriu que a superdosagem plasmática de ritonavir em pacientes idosos com doença crítica pode aumentar o risco de bradicardia.	Não relata
(Ikeuchi <i>et al.</i> , 2020)	Estudo demonstra que a bradicardia relativa é uma característica comum em pacientes com doença por coronavírus leve a moderada no Japão.	Em um estudo com 54 pacientes com COVID-19, 13% apresentaram bradicardia relativa, com febre alta e frequência cardíaca abaixo de 120 batimentos/min. A frequência cardíaca caiu menos de 18 batimentos/min para cada aumento de 1°C de febre. A bradicardia pode ser explicada pelo aumento da Interleucina-6, que eleva o tônus vagal, ou pelo efeito tóxico do SARS-CoV-2 no sistema nervoso.	A bradicardia relativa é um achado característico em pacientes que tiveram Covid-19 leve a moderada no Japão.	As limitações foram a subestimação da febre por antipiréticos e a falta de pacientes intubados, sugerindo necessidade de mais estudos em casos graves.

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

DISCUSSÃO

Os autores discutem as repercussões cardíacas da Covid-19, com ênfase na bradicardia, relatada como uma potencial complicação decorrente da infecção por SARS-CoV-2, pois embora não seja a manifestação cardiovascular mais comum, apresentou frequência significativa durante a hospitalização dos pacientes.

A bradicardia é uma arritmia caracterizada por uma frequência cardíaca inferior a 60 batimentos por minuto, podendo ser causada por danos no sistema de condução decorrentes de fatores intrínsecos ou extrínsecos. As causas mais comuns dessa condição estão associadas ao nó sinusal, ao tecido nodal atrioventricular e ao sistema de condução especializado de His-Purkinje, além do comprometimento direto das células do marcapasso cardíaco, o que resulta em alterações na frequência cardíaca (FC) e na resposta a neurotransmissores. Entre os casos relatados de bradicardia, o bloqueio atrioventricular completo foi o ritmo mais frequente, ocorrendo

na maioria dos pacientes (55,9%), seguido pela bradicardia sinusal (15,3%)³. Os sintomas típicos incluem síncope, pré-síncope, tontura transitória, fadiga, dispneia aos esforços e manifestações de insuficiência cardíaca ou hipoperfusão cerebral, podendo levar à confusão mental⁸.

Excluindo pacientes em uso de bloqueadores nodais atrioventriculares ou com bradicardia em fim de vida, os autores constataram que a bradicardia relativa (FC < 60) ocorreu em 24,9% das internações por COVID-19, apresentando uma taxa de mortalidade de 17,7%. Bradicardia profunda (FC < 50) ocorreu em 13% dos pacientes, com uma taxa de mortalidade de 25,5%. Eles relataram uma razão de chances de 6,59 (IC 95%, 2,83-15,36) para mortalidade em pacientes com bradicardia absoluta em comparação com indivíduos com resposta normal de frequência cardíaca⁷.

Sob esse contexto, a bradicardia sinusal transitória, induzida por infecção do SARS-CoV-2, tem etiologia múltipla, sobre a qual a literatura médica discorre de forma divergente, pondo em foco diferentes causas.

Invasão Cardíaca via ECA-2

Na SARS, as principais alterações cardíacas incluem vasculite sistêmica e reações tóxicas, como edema miocárdico e alargamento das junções endoteliais, além de infiltração de células mononucleares e linfocíticas. Alguns pacientes apresentaram infartos sistêmicos com trombos de fibrina e tromboembolia pulmonar, provavelmente devido à disfunção de múltiplos órgãos ou dano viral direto⁵. Lesão miocárdica foi observada em um número significativo de pacientes com COVID-19, com marcadores de lesão cardíaca e inflamação - NT-proBNP, troponina I cardíaca e proteína C reativa de alta sensibilidade - fortemente associados à gravidade da doença e sugerindo o potencial para o desenvolvimento de miocardite⁷.

Essas complicações têm levado à crença de que as arritmias associadas à COVID-19 podem ser causadas diretamente pelo efeito do SARS-CoV-2 no coração ou indiretamente através de seu impacto em outros sistemas orgânicos, que acabam afetando o coração ou o sistema de condução cardíaca⁶. Um dos mecanismos sugeridos é a clivagem da proteína Spike viral pela enzima TMPRSS2, que permite a fusão das membranas do vírus e do hospedeiro, resultando na infiltração direta de miócitos, observada em

35% dos pacientes com SARS-CoV². Além disso, a lesão miocárdica indireta pode ser consequência da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), o que aumenta significativamente a incidência de arritmias (1,5% em pacientes sem lesão miocárdica contra 17,3% naqueles com lesão)⁶.

A união do SARS-CoV-2 à ECA2, presente em cardiomiócitos, fibroblastos cardíacos e células do endotélio coronariano, facilita a entrada do vírus nas células, modifica as vias de sinalização, permite a replicação e localização do vírus na célula infectada, leva à saída do vírus por lise celular e altera a membrana do sarcolema para infectar outras células cardíacas⁹.

Quando o SARS-CoV-2 se liga aos receptores ECA2, causa regulação negativa desses receptores e acúmulo de angiotensina II, que promove inflamação, vasoconstrição e fibrose, podendo causar disritmias. A angiotensina II acumulada leva à inflamação cardíaca e remodelação miocárdica adversa, contribuindo para a lesão miocárdica e miocardite. A miocardite, por sua vez, pode causar arritmias na fase aguda da COVID-19 por danos celulares diretos e disfunções elétricas. A ligação do SARS-CoV-2 aos receptores ECA2 nas células endoteliais provoca disfunção microvascular e isquemia miocárdica.

O aumento de citocinas inflamatórias pode causar síndrome coronariana aguda ao ativar células inflamatórias em placas preexistentes e induzir vasoconstrição das artérias coronárias⁶. Assim, a bradicardia relativa pode ser um indicativo de uma alteração característica na resposta inflamatória à COVID-19, afetando o sistema cardiovascular de forma direta ou indireta.

Hipóxia

Embora a preocupação inicial com pacientes com COVID-19 fosse a redução do fornecimento de oxigênio devido ao dano alveolar extenso, esclareceu-se que as respostas imunológicas à infecção podem causar alterações sistêmicas e falha homeostática em múltiplos órgãos. A conversão de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 pode levar a distúrbios vasculares, resultando em hipoxemia localizada e rápida perda de função orgânica, especialmente em tecidos dependentes de oxigênio, como os pulmões, coração e cérebro¹⁰. Sem proteção contra a hipóxia a infecção por COVID-19 pode causar danos irreparáveis nesses órgãos.

Esta condição causa um desequilíbrio entre o

fornecimento de oxigênio ao miocárdio e a demanda, além de ativar a glicólise anaeróbica reduzindo o pH celular e aumenta os níveis de cálcio intracelular. Esses fatores facilitam despolarizações precoces e tardias, alterando o potencial de ação das células miocárdicas e aumentando os níveis de potássio extracelular⁶. Esses processos são associados à remodelação do tecido de condução cardíaca e à anisotropia, devido aos efeitos nas proteínas das junções comunicantes cardíacas, como conexina 40 e conexina 43, resultando em arritmias ventriculares⁷.

Além disso, a hipóxia associada a casos graves de COVID-19 pode levar a uma interação complexa envolvendo a estimulação do corpo carotídeo e a ativação de fatores induzíveis por hipóxia (HIF)³. Em particular, o desequilíbrio entre o HIF-1, que aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e ativa o sistema nervoso simpático; e o HIF-2, que suprime as ROS através da superóxido dismutase, pode contribuir para o desenvolvimento de arritmias.

Tempestade de citocinas

O COVID-19 pode evoluir em três fases: uma fase viral inicial com sintomas; uma segunda fase em que o vírus infecta e replica-se em células, especialmente pneumócitos tipo II, causando insuficiência respiratória e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA); e, em alguns casos, uma fase mais grave de falência multissistêmica, marcada por inflamação devido a uma tempestade de citocinas.

A resposta imunológica ao SARS-CoV-2 e a tempestade de citocinas desempenham um papel crucial no impacto da COVID-19 em múltiplos sistemas orgânicos. A inflamação miocárdica pode ocorrer devido à migração de citocinas pró-inflamatórias, macrófagos e citotoxicidade mediada por linfócitos CD8 e T, resultando em danos aos cardiomiócitos⁶. A disfunção microvascular e macrovascular, o aumento da trombogenicidade, a acidose, a hipóxia e o desequilíbrio nas respostas T-helper 1 e 2 contribuem para a intensa liberação de citocinas e quimiocinas, como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)².

Essas citocinas inflamatórias desempenham um papel significativo no desenvolvimento de arritmias ao alterar a expressão e a função dos canais de potássio e cálcio nos miócitos. A hiperinflamação, particularmente associada a altos níveis de IL-6,

pode causar canalopatias inflamatórias, bloqueando canais de potássio, o que prolonga o potencial de ação e resulta no prolongamento do intervalo QT, facilitando a formação de arritmias instáveis^{2,6-7}. Além disso, elas superativam o sistema simpático cardíaco por meio do reflexo inflamatório mediado pelo hipotálamo e inibem o citocromo P450, aumentando a biodisponibilidade de medicamentos que também prolongam o intervalo QT⁶⁻⁷.

Embora o mecanismo exato da bradicardia relativa não seja totalmente compreendido, uma hipótese é que níveis elevados de citocinas inflamatórias observados em pacientes com COVID-19 possam aumentar o tônus vagal e reduzir a variabilidade da frequência cardíaca^{1,11}. Diante disso, as citocinas pró-inflamatórias podem desequilibrar o sistema nervoso autônomo, levando à bradicardia, além de exercer um efeito patogênico direto conhecido no nó sinoatrial, o que também contribui para a redução da frequência cardíaca^{1,3}.

Medicamentos

A bradicardia pode ser atribuída ao fármaco em pacientes que apresentaram resultados normais de ECG antes do tratamento e não estavam usando outros medicamentos que poderiam causar bradicardia. Muitos dos antivirais e antibióticos usados para tratar a COVID-19 são conhecidos por prolongar o intervalo QT, aumentando o risco de *torsades de pointes* (TdP) ao inibirem os canais de potássio, prolongando o potencial de ação e desencadeando pós-despolarização devido às correntes internas de sódio e cálcio sem oposição⁶.

A ribavirina, amplamente empregada no tratamento de infecções virais, como SARS e MERS, tem sido associada à bradicardia, um efeito adverso frequentemente relatado em pacientes e que, embora geralmente transitório, tende a se resolver com a redução da dose e a melhora do quadro infeccioso.

Embora a ribavirina tenha sido considerada para uso no combate à COVID-19 devido à sua capacidade de se ligar firmemente ao RNA polimerase (RdRp) do SARS-CoV-2, os resultados de estudos clínicos mostraram inconsistências em termos de redução da mortalidade. Em comparação com o grupo controle, os pacientes tratados com ribavirina apresentaram taxas semelhantes de intubação e ventilação mecânica, mas com uma incidência significativamente maior de eventos adversos, como bradicardia, anemia e transaminite¹².

As primeiras terapias contra a COVID-19, como hidroxicloroquina (HCQ), cloroquina (CQ) e azitromicina, foram associadas a um risco aumentado de arritmias devido à inibição dos canais de potássio hERG, o que pode levar ao prolongamento do intervalo QT e ao risco de torsade de pointes (TdP)⁷. O mecanismo, ainda não totalmente compreendido, acredita-se estar relacionado à inibição das correntes de repolarização de potássio, com o aumento contínuo das concentrações de hidroxicloroquina e cloroquina até a primeira semana de uso, podendo saturar o canal hERG². Cerca de 10% dos pacientes tratados com hidroxicloroquina ou cloroquina, especialmente quando combinados com inibidores do Citocromo P450 3A4 como a azitromicina, desenvolveram prolongamento significativo do intervalo QT e casos de arritmia ventricular^{2,7}. Devido a esses riscos, a hidroxicloroquina e a azitromicina não são mais recomendadas para o tratamento de COVID-19.

À vista disso, o antiviral remdesivir foi reconhecido como uma terapia especial e alternativa para o tratamento de pacientes hospitalizados pelo COVID-19 com saturação de oxigênio inferior a 94% e infecções do trato respiratório inferior. Entretanto, embora tenha mostrado modestos benefícios clínicos, foi associado a um risco significativamente maior de bradicardia grave em comparação com outros tratamentos⁷. A terapêutica foi associada à bradicardia sinusal, especialmente em pacientes com frequência cardíaca em repouso diminuída e aumento das taxas do dímero D na admissão, afetando 31% dos 2.603 pacientes com COVID-19, principalmente homens com idade média de 61,2 anos, com início médio três dias após o início do tratamento^{8,13}. A bradicardia sinusal induzida pelo remdesivir pode ser causada por dois mecanismos principais: disfunção mitocondrial, por efeito citotóxico nos miócitos cardíacos devido à ligação a RNA polimerase mitocondrial humana, e supressão do nó sinoatrial, devido à semelhança estrutural do trifosfato ativo do remdesivir com o ATP, o que pode levar a alterações eletrofisiológicas no coração^{3,8,13}.

Outras terapêuticas também foram associadas a complicações cardiovasculares, como o fingolimod, um imunossupressor modulador do receptor de esfingosina 1-fosfato, que causa bradicardia e bloqueio cardíaco dose-dependentes por bloquear canais de cálcio tipo L e ativar canais de potássio dependentes de acetilcolina no nó sinoatrial¹⁴. Ademais, a terapia com lopinavir/ritonavir, usada anteriormente em SARS-CoV-1 e MERS-

CoV, também está associada à bradicardia em pacientes com COVID-19, especialmente em idosos com linfocitopenia. Sugere-se que a overdose por ritonavir, exacerbada por inflamação e absorção aumentada em pacientes críticos, pode causar bradicardia, destacando a necessidade de atenção rigorosa na dosagem¹⁵.

Eletrólitos

A COVID-19 é associada a uma série de complicações cardíacas que podem ser influenciadas por distúrbios eletrolíticos e desequilíbrios de fluidos, uma vez que os eletrólitos desempenham um papel fundamental na condução do potencial de ação cardíaco. A hiponatremia, embora não amplamente documentada, foi observada em casos específicos e pode interagir com os sistemas imunológico, neuroendócrino e cardiovascular, resultando em manifestações atípicas como quase síncope causada por bradicardia sinusal¹⁶.

Além da hiponatremia, distúrbios eletrolíticos como hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia também foram observados em pacientes com COVID-19. Esses distúrbios, frequentemente resultantes de diarreia, lesão renal aguda e outros desequilíbrios de fluidos, foram identificados em 7,2% dos 416 pacientes hospitalizados com a infecção em estudo⁶. Em casos graves, a hipocalcemia persistiu mesmo com a suplementação exógena de potássio, indicando uma disfunção no equilíbrio do sistema renina-angiotensina-aldosterona e na função da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2)⁹.

Esses desequilíbrios eletrolíticos não apenas agravam condições cardíacas preexistentes, mas também aumentam o risco de novas arritmias. A interleucina-6 (IL-6), uma citocina liberada durante a resposta inflamatória, desempenha um papel crucial nesse contexto, promovendo desequilíbrios eletrolíticos que podem levar à falência de múltiplos órgãos. Um estudo preliminar mostrou que os níveis de IL-6 estavam inversamente correlacionados com os níveis de sódio, sugerindo uma ligação entre a resposta inflamatória e a disfunção eletrolítica¹⁶.

Outro fator que pode contribuir para a formação de arritmias em pacientes com COVID-19 é a presença de uma variante comum do canal de sódio Nav1.5, codificada pelo gene SCN5A². Essa variante pode influenciar a condução elétrica cardíaca, aumentando o risco de disritmias em um cenário já complexo, como o da COVID-19.

CONCLUSÃO

Fica claro, portanto, que lesões miocárdicas são comuns em pacientes graves e críticos com Covid-19, resultando em maior mortalidade. No entanto, como a infecção por SARS-CoV-2 é recente, ainda é incerto o mecanismo relativo ao envolvimento cardiovascular. Embora hipotética, a disritmogenicidade aparece relacionada a uma fisiopatologia multifatorial: *downregulation* dos receptores da ECA-2, dano cardíaco secundário por hipóxia, efeitos de citocinas e catecolaminas, desequilíbrio de eletrólitos e fluidos, rupturas de placas e teratogenicidade de medicamentos.

Por isso, necessita-se de mais estudos sobre os efeitos arrítmicos da doença, por meio do monitoramento em longo prazo associado a novas terapias. Nesses casos, deve-se avaliar a prevalência de bradicardia, a partir da análise prognóstica dos pacientes que desenvolvem o quadro e as sequelas cardíacas de longo prazo, no momento imprevisível, a fim de formular uma diretriz para o manejo da bradicardia no cenário de Covid-19 e alvos terapêuticos potenciais.

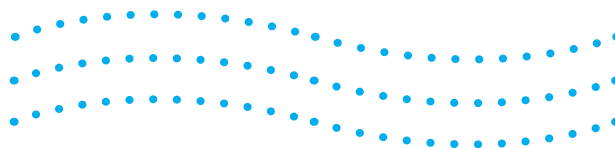
CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Mateus Teles Aguiar e Raimundo Fabrício Paiva Pinto contribuíram com o delineamento e a realização da pesquisa e a redação do manuscrito. **Eládio Pessoa de Andrade Filho, José Jordan de Menezes Magalhães, Maria Clara Moreira Santiago e Sandrielle Maria Brito do Nascimento** contribuíram com o delineamento da pesquisa e a revisão crítica do manuscrito.

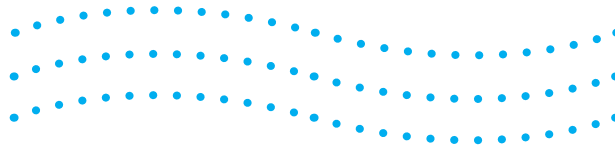
REFERÊNCIAS

- Gatto MC, Persi A, Tung M, Masi R, Canitano S, Kol A. Bradyarrhythmias in patients with SARS-CoV-2 infection: A narrative review and a clinical report. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021; 44: 1607–1615. DOI: <https://doi.org/10.1111/pace.14308>
- Malaty M, Kayes T, Amarasekera AT, Kodsí M, MacIntyre CR, Tan TC. Incidence and treatment of arrhythmias secondary to coronavirus infection in humans: A systematic review. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020 Nov 26;51(2). DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13428>
- Nagamine T, Randhawa S, Nishimura Y, Huang R, Thiratest Leesutipornchai, Benavente K, et al. Characteristics of bradyarrhythmia in patients with COVID 19: Systematic scoping review. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2022 Feb 19;45(4):556–566. DOI: <https://doi.org/10.1111/pace.14466>
- de la Torre-Fonseca LM, Lóor-Cedeño F, Alarcón-Cedeño R, Barreda-Pérez AM, Reyes-Mora AD. Alteraciones electrocardiográficas en pacientes hospitalizados con COVID-19. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2022 Dec 20;29(6). DOI: <https://doi.org/10.24875/rccar.22000029>
- Ho JS, Tambyah PA, Ho AF, Chan MY, Sia CH. Effect of coronavirus infection on the human heart: A scoping review. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020 May 18;27(11):1136–1148. DOI: <https://doi.org/10.1177/2047487320925965>
- Alblaihed L, Brady WJ, Al-Salamah T, Mattu A. Dysrhythmias associated with COVID-19: Review and management considerations. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2022 Dec. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.12.004>
- Pandat S, Zhu Z, Fuentes-Rojas S, Schurmann P. Arrhythmias in COVID-19. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2021;17(5):73-82. DOI: <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1039>
- Sai Gautham Kanagala, Hardeep Dholiya, Poonam Jhaji, Patel M, Gupta V, Gupta S, et al. Remdesivir-Induced Bradycardia. *Southern Medical Journal*. 2023 Mar 1;116(3):317–320. DOI: <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1039>
- Hernández-Mercado, Marco A., Hernández-Tirado, Verónica, Tirado-García, Luis A., Rivera-Figueroa, Jaime, & Bernal, Norma E. Morales. (2022). Taquicardia sinusal post-COVID-19: patogenia, identificación y estratificación temprana. *Revista Colombiana de Cardiología*, 29(4), 485-494. Epub November 08, 2022. DOI: <https://doi.org/10.24875/rccar.21000087>
- Williams TM, Davis RW. Physiological resiliency in diving mammals: Insights on hypoxia protection using the Krogh principle to understand COVID-19 symptoms. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2021 Mar;253. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2020.110849>
- Ikeuchi K, Saito M, Yamamoto S, Nagai H, Adachi E. Relative Bradycardia in Patients with Mild-to-Moderate Coronavirus Disease, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(10):2504–2506. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2610.202648>
- Zhong H, Wang Y, Zhang ZL, Liu YX, Le KJ, Cui M, et al. Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 - lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research*. 2020 Jul;. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104872>

13. Attena E, Albani S, Alberto Enrico Maraolo, Mollica M, Annunziata De Rosa, Pisapia R, et al. Remdesivir-Induced Bradycardia in COVID-19: A Single Center Prospective Study. *Circulation-arrhythmia and Electrophysiology*. 2021 Jun 29;14(7). DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.009811>



14. Rattanawong P, Shen W, El Masry H, Sorajja D, Srivathsan K, Valverde A, et al. Guidance on Short Term Management of Atrial Fibrillation in Coronavirus Disease 2019. *Journal of the American Heart Association*. 2020 Jul 21;9(14). DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017529>



15. Beyls C, Martin N, Hermida A, Abou-Arab O, Mahjoub Y. Lopinavir-ritonavir Treatment for COVID-19 Infection in Intensive Care Unit: Risk of Bradycardia. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2020 Jul 9; DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008798>

16. Amir M, Renata A, Ratana LT. Symptomatic sinus bradycardia due to electrolyte imbalances in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) related covid-19: a case report. *BMC Infectious Diseases*. 2021 May 21;21(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06143-2>

