

ASSOCIAÇÃO ENTRE FIBRILAÇÃO ATRIAL E COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Ana Clara Vieira de Souza
Francisco de Assis Costa

RESUMO:

INTRODUÇÃO: A fibrilação atrial é a arritmia mais comum na população adulta, sendo bem documentada em infecções virais. Dessa forma, o vírus SARS-CoV-2 se relaciona ao surgimento de fibrilação atrial em pacientes hospitalizados a partir da fisiopatogênese, dos medicamentos utilizados e como indicador de pior prognóstico. **OBJETIVO:** Compreender a associação da COVID-19 e da fibrilação atrial a partir das evidências disponíveis.

MÉTODOS: Revisão integrativa da literatura utilizando as bases de dados PuBMED e SciELO. Foram utilizados os descriptores: fibrilação atrial, COVID-19 e arritmias cardíacas. A investigação na literatura foi realizada no período de 09 de Setembro de 2023 a 28 de Outubro de 2023. **RESULTADOS:** No total, 961 artigos foram encontrados. Após leitura e análise de títulos e resumos, 147 foram selecionados. Desses, 37 artigos foram utilizados porque atendiam ao objetivo proposto. **CONCLUSÃO:** É evidente a associação de fibrilação atrial nos indivíduos acometidos pela COVID-19, isso se deve aos mecanismos patogênicos que induzem hipoxia e hiperinflamação, além dos efeitos colaterais dos medicamentos usados no tratamento do SARS-CoV-2. Apesar de não existir consenso quanto a ser um fator independente de mortalidade, todos os autores concordam que a fibrilação atrial é um preditor de mau prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Fibrilação atrial, COVID-19, arritmias cardíacas.

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in the adult population, being well documented in viral infections. Thus, the SARS-CoV-2 virus is related to the emergence of atrial fibrillation in hospitalized patients based on its pathophysiology, the medications used and as an indicator of a worse prognosis. **OBJECTIVE:** To understand the association of COVID-19 and atrial fibrillation based on the available evidence.

METHODS: Integrative literature review using the PuBMED and SciELO databases. The descriptors were used: atrial fibrillation, COVID-19 and cardiac arrhythmias. The literature investigation was carried out from September 9, 2023 to October 28, 2023. **RESULTS:** In total, 961 articles were found. After reading and analyzing titles and abstracts, 147 were selected. Of these, 37 articles were used because they met the proposed objective.

CONCLUSION: The association of atrial fibrillation in individuals affected by COVID-19 is evident. This is due to the pathogenic mechanisms that induce hypoxia and hyperinflammation, in addition to the side effects of the medications used to treat SARS-CoV-2. Although there is no consensus as to whether it is an independent factor in mortality, all authors agree that atrial fibrillation is a predictor of poor prognosis.

KEYWORDS: Atrial fibrillation, COVID-19, cardiac arrhythmias.

1. INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais comum na população adulta. De acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia, a prevalência global de FA oscila entre 2% e 4% e espera-se que aumente ainda mais devido à longevidade, incluindo um grupo crescente de pessoas com DCV subjacente de longa duração (Szarpak et al., 2021).

Arritmias têm sido observadas historicamente em infecções virais que causam miocardite viral e evidências anedóticas existentes sugerem que isso também pode estar presente em pacientes infectados por COVID-19 (Babapoor-Farrokhyan et al., 2020). A doença por coronavírus 2019 é uma doença sistêmica causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) que afeta milhões de pessoas em todo o mundo desde dezembro de 2019 (Mouram et al., 2022). Ainda segundo Mouram et al. (2022), as arritmias se relacionam à gravidade da COVID-19 e podem ser o resultado de danos diretos ou indiretos ao tecido miocárdico. Zakynthinos et al. (2022), destaca a fibrilação atrial como a arritmia atrial mais frequente em pacientes com COVID-19, enquanto Donniacuo et al. (2023) reforça que a FA pode anteceder até mesmo o desconforto respiratório.

A associação entre infecção viral e arritmias cardíacas não é nova na COVID-19 e foi relatada em muitas infecções virais diferentes, principalmente em vírus geneticamente relacionados ao atual vírus da síndrome respiratória aguda grave-coronavírus-2 (SARS-CoV-2) (Varkey e Frishman, 2021). Acredita-se que o aumento da incidência de arritmias atriais e fibrilação atrial no contexto de infecções virais, como a COVID-19, seja secundário à estreita interação entre FA e um processo inflamatório (Yarmohammadi et al., 2021). Os mecanismos mais propostos são hipoxemia devido ao desconforto respiratório agudo, aumento da resposta inflamatória e dano miocárdico causado por crise de citocinas, aumento de catecolaminas, dano endotelial viral direto, anormalidades ácido-básicas e eletrolíticas (Ergün et al., 2021). Pandat et al. (2021), enfatiza que a associação entre hipóxia aguda e arritmias cardíacas é bem conhecida, tendo sido estudada antes da pandemia de COVID-19. Ademais, Li et al. (2021) comparou os pacientes hospitalizados com pneumonia adquirida na comunidade e acometidos pelo SARS-CoV-2, este último correspondendo a maior prevalência de fibrilação atrial.

A fibrilação atrial demonstrou ser um fator de risco independente de mortalidade em pacientes internados com choque séptico (Abdulrahman *et al.*, 2021). Donniacuo *et al.* (2023), corrobora Abdulrahman *et al.*, (2021) ao descrever o aumento dos níveis séricos de mediadores inflamatórios e a infiltração de células inflamatórias com a duração e a gravidade da fibrilação atrial. Outro fator apresentado como possível desencadeador de FA em pacientes com COVID-19 são os agentes farmacológicos comumente usados, os quais podem apresentar risco de induzir alterações eletrofisiológicas e disfunção cardíaca grave já descrito por Donniacuo *et al.* (2023).

FA é uma doença com evolução relacionada à idade, onde comorbidades ou condições de estilo de vida, como hipertensão, diabetes mellitus, obesidade, doença renal crônica e doenças inflamatórias, desempenham um papel fundamental (Donniacuo *et al.*, 2023). Além disso, as arritmias atriais eram mais comuns entre os pacientes com COVID-19 que necessitavam de ventilação mecânica (Babapoor-Farrokhran *et al.*, 2020). Ainda, os pacientes com COVID-19 com FA têm maior probabilidade de sofrer complicações graves (Park *et al.*, 2022).

Sendo uma das arritmias cardíacas mais frequentes, a prevalência de FA na população geral é de aproximadamente 0,4% a 1,0%, enquanto em pacientes com COVID-19 a prevalência é ainda maior (Ming-Yue *et al.*, 2021). É bem conhecido que a FA é um fator de risco independente para piores resultados em pacientes gravemente enfermos, especialmente aqueles com sepse grave ou choque séptico. Em particular, a FA de início recente está associada a um risco aumentado de mortalidade hospitalar em pacientes gravemente enfermos (Lim *et al.*, 2023). Dessa forma, considerando que 10% dos pacientes com infecção por SARS-CoV-2 desenvolvem fibrilação atrial durante a hospitalização (García-Granja *et al.*, 2021), torna-se imprescindível reconhecer o risco de desenvolver FA e o prognóstico dedicado aos pacientes acometidos por essas duas comorbidades.

1.1. JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

Permitir uma melhor compreensão de como a infecção pelo SARS-CoV-2 agiu no estabelecimento de uma das manifestações clínicas cardiovasculares mais comuns durante a COVID-19: a fibrilação atrial.

1.1. OBJETIVOS DO PROJETO

1.1.1. OBJETIVO PRIMÁRIO (GERAL)

Analisar a associação da COVID-19 com a fibrilação atrial na população adulta.

1.1.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS (ESPECÍFICOS)

Compreender, diante das evidências disponíveis, como a pandemia de COVID-19 contribuiu para o aparecimento de novos casos de fibrilação atrial na população adulta.

Identificar a fibrilação atrial como um fator de mau prognóstico em pacientes adultos acometidos pelo SARS-CoV-2.

2. MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão integrativa da literatura nacional e internacional com o fundamento de identificar qual a associação da fibrilação atrial com a COVID-19 e, como essas duas enfermidades se relacionam para definir o prognóstico em pacientes adultos. Esse tipo de trabalho busca sintetizar as evidências disponíveis sobre o tema apresentado.

O estudo foi elaborado por meio das seguintes etapas: elaboração do problema de pesquisa, seleção da amostra a partir dos descritores condizentes com a temática, coleta de informações, interpretação dos resultados coletados e divulgação dos dados.

2.1. Seleção dos Estudos

Bases de dados PuBMED e SciELO utilizando o operador booleano AND. Foram utilizados os descritores na língua inglesa: Fibrilação atrial, COVID-19 e arritmias cardíacas. A investigação na literatura foi realizada no período de 09 de Setembro de 2023 a 28 de Outubro de 2023.

Os descritores foram usados na busca de pesquisas que os contivessem no título, resumo e assunto. Para os cruzamentos, foi utilizado o operador booleano “AND” nas seguintes combinações: Atrial fibrillation AND COVID-19; Arrhythmias cardiac AND COVID-19.

2.2. Critérios de Inclusão

Artigos randomizados controlados, revisões, livros e documentos, ensaios clínicos, metanálises e revisões sistemáticas nos últimos 5 anos que abordem o tema: associação da COVID-19 com a fibrilação atrial. Artigos na íntegra em português, inglês ou espanhol.

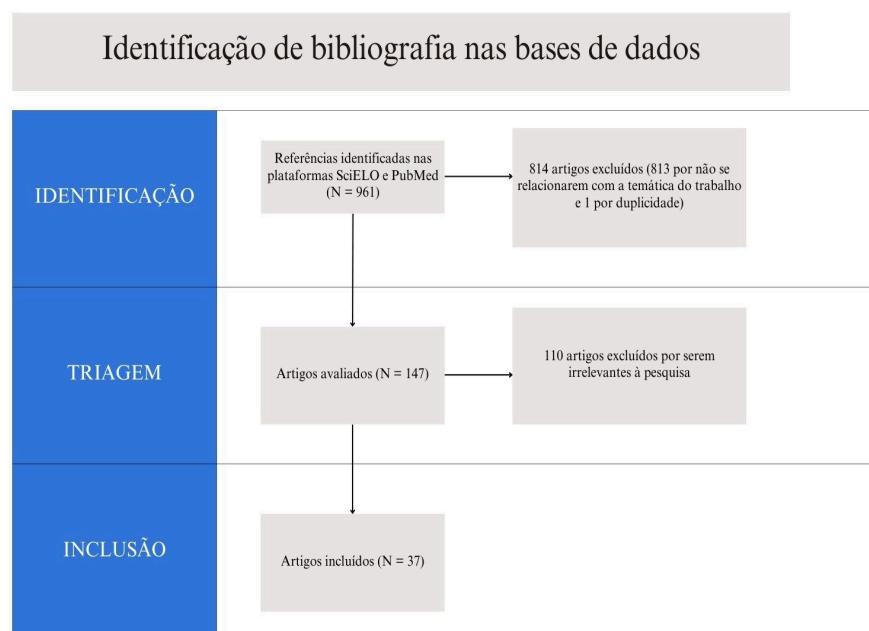
2.3. Critérios de Exclusão

Relatos de caso, editoriais e comentários.

3. RESULTADOS

Foram encontrados 961 estudos nas bases de dados, e, após leitura e análise de títulos e resumos, elegeram-se 147 artigos. A partir da leitura na íntegra de cada literatura, foram selecionados 37 artigos que atendiam ao objetivo da revisão. A pesquisa aos dados bibliográficos foi realizada no período de 09 de Setembro de 2023 a 28 de Outubro de 2023. A triagem utilizada para estabelecer a associação entre fibrilação atrial e COVID-19 foi baseada nos aspectos fisiopatológicos dessas enfermidades, nos medicamentos prescritos para o tratamento do SARS-CoV-2 e no impacto dessas duas comorbidades na mortalidade.

Figura 01. Fluxograma de identificação dos estudos nas bases de dados.



Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

PROCEDÊNCIA	AUTOR	TIPO DE ESTUDO/ REVISTA	CONSIDERAÇÕES
-------------	-------	-------------------------	---------------

PubMed	Donniacuo <i>et al.</i>	Revisão. <i>Frontiers in Cardiovascular Medicine</i> , v. 10 (2023).	A fibrilação atrial é a forma mais comum de arritmia nos pacientes com COVID-19, ainda que não se saiba a fisiopatologia precisa para essa realidade. Destacam-se como mecanismos possíveis: liberação de citocinas inflamatórias, invasão viral das células miocárdicas, alterações nos canais iônicos e no SRAA, além da liberação de mediadores pró-fibróticos.
PubMed	Zhang <i>et al.</i>	Estudo Randomizado. <i>Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases</i> , v. 32 (2022).	Não houve associação entre fibrilação atrial e COVID-19. Contudo, não é descartada a possibilidade da FA contribuir para um pior prognóstico durante a infecção pelo SARS-CoV-2.
PubMed	Babapoor-Farrokhran <i>et al.</i>	Revisão. <i>SN Comprehensive Clinical Medicine</i> , v. 2 (2020).	Arritmias são descritas em infecções virais, não sendo diferente da causada pelo SARS-CoV-2. No entanto, faltam evidências para estabelecer a COVID-19 como uma causa direta de arritmia.
PubMed	Rahimi <i>et al.</i>	Artigo Original. <i>Health Science Reports</i> , v.5 (2022).	O desenvolvimento de fibrilação atrial durante a infecção pelo SARS-CoV-2 está relacionado à internação hospitalar prolongada e piores desfechos.
PubMed	Li <i>et al.</i>	Revisão sistemática. <i>Frontiers in Cardiovascular Medicine</i> , v.8 (2021).	A fibrilação atrial é comum entre os pacientes hospitalizados com COVID-19, principalmente na amostra: > ou igual a 60 anos de idade, norte americanos, europeus, pacientes com COVID-19 grave. Destaca-se, ainda, a FA como fator de risco para mortalidade.
PubMed	Mouram <i>et al.</i>	Artigo Original. <i>Frontiers in Cardiovascular Medicine</i> , v.9 (2022).	As arritmias são as complicações cardiovasculares mais frequentes na COVID-19, sendo a fibrilação atrial a mais diagnosticada. Importante ressaltar que, no estudo descrito, PCR mais elevada e envolvimento pulmonar extenso foram achados comuns em pacientes com arritmias.

PubMed	Abdulrahman <i>et al.</i>	Artigo Original (estudo retrospectivo). Journal of the Saudi Heart Association, v.33 (2021).	A fibrilação atrial foi associada a piores desfechos clínicos em pacientes com COVID-19, apesar de não estar claro o mecanismo.
PubMed	Zakynthinos <i>et al.</i>	Artigo Original. Journal of infection and public health, v. 15 (2022).	Fibrilação atrial é mais frequente nos pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2, internados em UTI, após piora respiratória.
PubMed	Szarpak <i>et al.</i>	Revisão sistemática e metanálise. Cardiology journal, v. 29, n.1 (2021).	Pacientes com fibrilação atrial e COVID-19 apresentam piores desfechos e aumento da mortalidade hospitalar, sendo a FA um fator prognóstico negativo.
PubMed	Bernstein, Paciotti, Srivatsa	Coorte multicêntrico. Heart rhythm O2, v.4, n. 1 (2023).	Pacientes com COVID-19 apresentaram menores índices de fibrilação atrial quando comparados aos pacientes hospitalizados com pneumonia não COVID-19.
PubMed	Lim <i>et al.</i>	Estudo observacional retrospectivo. Journal of Clinical Medicine, v. 12, n. 20 (2023).	História de fibrilação atrial está associada ao risco aumentado de mortalidade tanto a curto quanto a longo prazo em pacientes hospitalizados pela COVID-19.
PubMed	Yarmohammadi <i>et al.</i>	Estudo multicêntrico. The American Journal of Cardiology, v. 147 (2021).	O diagnóstico de arritmia atrial constituiu um aumento de 3,1 vezes na taxa de mortalidade quando comparado aos pacientes sem diagnóstico dessas arritmias na COVID-19.
PubMed	García-Granja <i>et al.</i>	Artigo Original. Medicina Clinica, v. 157, n. 2 (2021).	Cerca de 10% dos pacientes hospitalizados pela COVID-19 apresentam fibrilação atrial, correspondendo a uma maior mortalidade. No entanto, a FA não constitui um fator prognóstico independente.
PubMed	Ip <i>et al.</i>	Metanálise. Heart, Lung e Circulation, v. 30, n. 8 (2021).	Apesar de não ser o único, a fibrilação atrial é um fator de risco para o aumento da mortalidade.

PubMed	Gianluca <i>et al.</i>	Estudo Retrospectivo. Medicina (Kaunas, Lithuania), v. 58, n. 4 (2022).	O aumento da mortalidade depende de quatro fatores: aumento dos níveis de IL-6, gravidade da doença, piora da fibrilação de início recente e disfunção renal.
PubMed	Ergün <i>et al.</i>	Estudo Retrospectivo. Journal Of Arrhythmia, v. 37, n. 5 (2021).	Pacientes hospitalizados, em estado grave devido à COVID-19, que desenvolvem fibrilação atrial possuem maior mortalidade. Ainda, a incidência de nova FA nesses pacientes é de 14,9%.
PubMed	Pandat <i>et al.</i>	Revisão. Methodist DeBakey Cardiovascular Journal, v. 17, n. 5 (2021).	A fibrilação atrial foi documentada como a arritmia mais prevalente durante a infecção pelo SARS-CoV-2. Ainda, os casos recentes de FA apresentaram pior prognóstico e aumento do risco de mortalidade.
PubMed	Ming-Yue <i>et al.</i>	Metanálise. The American Journal of Emergency Medicine, v. 50 (2021).	Fibrilação atrial preexistente se associa ao aumento de mortalidade intra-hospitalar e após alta em paciente com COVID-19.
PubMed	Park <i>et al.</i>	Estudo de coorte. Journal of Medical Virology, v. 94, n. 6 (2022).	História de fibrilação atrial se associa ao maior risco de complicações graves da COVID-19.
PubMed	Zuin <i>et al.</i>	Metanálise. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology: An International Journal of Arrhythmias and Pacing, v. 62, n. 2 (2021).	Fibrilação atrial pré-existente em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 se associa a uma maior mortalidade em curto-prazo.
PubMed	Musikantow <i>et al.</i>	Estudo Retrospectivo. JACC: Clinical Electrophysiology, v. 7, n. 9 (2021).	As arritmias atriais, como fibrilação atrial, estão associadas a uma resposta inflamatória sistêmica da doença viral grave, não sendo específico da COVID-19.

PubMed	Sanz <i>et al.</i>	Estudo Observacional. Cardiology Journal, v. 28, n. 1 (2020).	Pacientes com COVID-19 que desenvolvem fibrilação atrial possuem pior prognóstico quando comparados aos pacientes com FA prévia.
PubMed	Romiti <i>et al.</i>	Metanálise. Journal of Clinical Medicine, v. 10, n. 11 (2021).	Pacientes com COVID-19 e fibrilação atrial possuem risco aumentado em quatro vezes para mortalidade quando comparado aos pacientes sem FA.
PubMed	Manolis <i>et al.</i>	Revisão. Trends in Cardiovascular Medicine, v. 30, n. 8 (2020).	As arritmias cardíacas podem ser consequência dos efeitos da infecção pelo SARS-CoV-2, como também reações adversas aos medicamentos utilizados.
PubMed	Okada <i>et al.</i>	Artigo Original. Clin. Transl. Sci., v. 14, n. 3 (2021).	Os antimáricos e a azitromicina induzem ao prolongamento do intervalo QT, tendo relação diretamente dose-dependente.
PubMed	Dagher <i>et al.</i>	Estudo Observacional. Pacing Clin. Electrophysiol., v. 44, n. 5 (2021).	A fibrilação atrial é a arritmia de início recente mais comum na infecção pelo SARS-CoV-2, sendo também um preditor de mortalidade em pacientes hospitalizados.
PubMed	Offerhaus et al.	Revisão. Heart Rhythm, v. 17, n. 9 (2020).	O uso profilático de hidroxicloroquina para COVID-19 pode induzir arritmias fatais, principalmente em pacientes com doenças cardiovasculares prévias.
PubMed	Eftekhari <i>et al.</i>	Estudo Retrospectivo de Coorte. Cardiovascular Therapeutics, v. 2021 (2021).	A hidroxicloroquina, associada ou não a azitromicina, não apresentou prolongamento no intervalo QT em pacientes hospitalizados por causa da COVID-19.

PubMed	Guan <i>et al.</i>	Estudo Retrospectivo. Journal of Electrocardiology, v. 65 (2021).	As arritmias atriais e ventriculares se apresentam como fatores de risco independente para mortalidade em pacientes com COVID-19. Dessas arritmias, as atriais são as mais comuns.
PubMed	Cocco <i>et al.</i>	Revisão. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 12 (2023).	Apesar dos casos relatados de distúrbios do ritmo cardíaco, em pacientes predispostos, após a vacinação contra COVID-19, o uso da vacina é encorajado.
PubMed	Clemens <i>et al.</i>	Artigo Original. Plos One, v. 18, n. 3 (2023).	A proteína spike do SARS-CoV-2 está relacionada a danos celulares e distúrbios eletrofisiológicos.
PubMed	Wong <i>et al.</i>	Revisão. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, v. 153 (2021).	O trabalho aponta a forte relação do uso de hidroxicloroquina e de azitromicina, usado inicialmente para tratamento da COVID-19, no prolongamento do intervalo QTc.
PubMed	Garcia-Zamora <i>et al.</i>	Metanálise. Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE, v. 44, n. 6 (2021).	As arritmias cardíacas além de serem uma complicação comum em pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2, também indicam um pior prognóstico.
PubMed	Long <i>et al.</i>	Revisão. The American Journal of Emergency Medicine, v. 41 (2021).	A fibrilação atrial é a segunda taquicardia supraventricular mais comum em pacientes acometidos pelo COVID-19, além de ser um preditor independente de gravidade da doença.
PubMed	Pimentel <i>et al.</i>	Estudo de Coorte Retrospectivo. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 117, n. 5 (2021).	A insuficiência cardíaca foi o único fator associado ao maior risco de arritmias cardíacas em pacientes com COVID-19.

PubMed	Varkey e Frishman	Artigo de Revisão. <i>Cardiology in review</i> , v. 29, n. 6 (2021).	Há evidências de que o desenvolvimento de arritmias em pacientes com COVID-19 está relacionado à gravidade da doença. Ainda, essas arritmias também podem ser atribuídas aos medicamentos usados no tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2.
PubMed	Kochi <i>et al.</i>	Revisão. <i>Journal of Cardiovascular Electrophysiology</i> , v. 31, n. 5 (2020).	Evidências epidemiológicas sugerem a associação de complicações arrítmicas com a infecção pelo SARS-CoV-2.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

Tabela 1. Infecção pelo SARS-CoV-2 e a relação com arritmias.

4. DISCUSSÃO

Esta revisão integrativa tem como objetivo o de relatar a associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o desenvolvimento de fibrilação atrial. A literatura estudada apresenta a fisiopatologia da COVID-19 e os medicamentos utilizados para o tratamento como os principais fatores desencadeantes das arritmias atriais. Além disso, destaca o prognóstico reservado aos pacientes acometidos pelas duas enfermidades simultaneamente.

4.1. Fisiopatologia da COVID-19 no Desenvolvimento da FA

Enquanto a COVID-19 é caracterizada por hipoxemia e níveis aumentados de citocinas inflamatórias, Donniacuo *et al.*, (2023) descreve o remodelamento elétrico e estrutural atrial como a patogênese da fibrilação atrial, a qual depende de níveis alterados de íons cálcio intracelular e inativação da corrente tipo L voltagem dependente. Associando as duas fisiopatologias, Guan *et al.*, (2021) ressalta que a hipoxemia desregula a eletricidade miocárdica, em consequência, pacientes com COVID-19 podem desenvolver arritmias devido a danos no sistema de condução cardíaca. Além disso, a hipóxia eventualmente leva ao metabolismo anaeróbico, que reduz o pH intracelular e afeta a duração do potencial de ação. Foi demonstrado que isso causa remodelação e anisotropia do tecido de condução cardíaca

(Pandat *et al.*, 2021).

Outro mecanismo fisiopatológico descrito é o aumento dos níveis da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Assim, o SARS-CoV-2 pode interagir com os receptores ECA2 nos pericitos e levar ao vazamento vascular e consequente edema miocárdico. O edema, por sua vez, através do aumento da pressão hidrostática intersticial pode levar a aberrações na condutância dos canais iônicos, predispondo pacientes com complicações cardíacas à FA (Szarpak *et al.*, 2021). Essa interação é complementada por Donniacuo *et al.* (2023), ao afirmar que existe uma redução da ECA2 na superfície celular, impedindo a degradação da angiotensina II em angiotensina cardioprotetora. Dessa forma, esse desequilíbrio na relação promovem hipertrofia cardíaca, estresse oxidativo, fibrose tecidual e cataboliza o fator de crescimento transformador $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), uma importante citocina pró-fibrótica. É bem conhecido que as citocinas inflamatórias causam arritmias devido à hiperativação simpática. Múltiplas citocinas, incluindo interleucina-6 e fator de necrose tumoral α , podem modificar diretamente a expressão e a função dos canais cardíacos de potássio e cálcio, afetando o potencial de ação dos miócitos, especificamente em indivíduos geneticamente predispostos (Pandat *et al.*, 2021).

Fatores incluindo idade, síndrome metabólica, hipertensão arterial, IC, disfunção renal e envolvimento pulmonar difuso atuaram como fatores independentes para o desenvolvimento de fibrilação atrial em pacientes com COVID-19 (Rahimi *et al.*, 2022). Em consonância, Li *et al.* (2021) evidencia que a fibrilação atrial é comum entre os pacientes hospitalizados devido à infecção pelo SARS-CoV-2, principalmente entre os indivíduos com ≥ 60 anos de idade. Pimentel *et al.* (2021) associa a presença de insuficiência cardíaca ao maior risco de arritmias cardíacas. Ademais, valores mais altos de dímero D atuaram como possíveis cofatores para o novo aparecimento de FA em pacientes com COVID-19 (Sanz *et al.*, 2020).

Em suma, FA em paciente com COVID 19 não é necessariamente resultado de lesão miocárdica direta (Abdulrahman *et al.*, 2021).

4.2. Influência dos Medicamentos Utilizados

Os medicamentos antimaláricos, cloroquina e hidroxicloroquina, foram considerados promissores devido ao efeito inibitório *in vitro* sobre o SARS-CoV-2. No entanto, nenhum dos ensaios clínicos de grande escala realizados em muitos países mostrou os benefícios clínicos da cloroquina e da hidroxicloroquina com ou sem a coadministração de azitromicina (Okada *et al.*, 2021). Quanto ao risco de arritmias, Kochi *et al.*, (2020) destaca que o uso

prolongado de cloroquina pode aumentar a duração da despolarização e o período refratário das fibras de Purkinje, levando ao mau funcionamento do nó atrioventricular e/ou do sistema de His. Ainda, Wong *et al.*, (2021) associa esses medicamentos ao prolongamento do intervalo QTc, arritmias ventriculares e no desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Manolis *et al.*, (2020) complementa que os indivíduos com elevados níveis de transaminases estão mais suscetíveis ao prolongamento do intervalo QTc.

Em voluntários saudáveis, 600 mg de cloroquina aumentaram o intervalo QTc em média em 16 ms (Offerhaus *et al.*, 2020). Devido a esse risco arritmogênico, Okada *et al.*, (2021) explica que a posologia dos antimaláricos é cautelosa nos protocolos utilizados contra a malária, sendo considerada baixa para o efeito antiviral obtido *in vitro*. Dessa forma, por ser eticamente inviável, não existe segurança para testar a dose com efeito antiviral, *in vivo*, dos antimaláricos observada *in vitro*. Em contrapartida, Yarmohammadi *et al.* (2021), Eftekhar *et al.* (2021) e Pimentel *et al.* (2021) concordam em seus trabalhos ao afirmarem não existir diferença significativa no prolongamento do intervalo QT com o uso de hidroxicloroquina. Apesar das controvérsias, é importante salientar que essa terapia foi revogada depois que estudos randomizados maiores não demonstraram nenhum efeito significativo na mortalidade ou no estado clínico de pacientes com COVID-19 (Pandat *et al.*, 2021).

A azitromicina, um antibiótico, que também era comumente usado no tratamento da COVID-19, também é conhecido por ter possíveis efeitos colaterais do prolongamento do intervalo QT (Varkey e Frishman, 2021). Esse prolongamento ocorre quando usada cronicamente devido ao aumento no pico e na corrente cardíaca tardia de sódio. Manolis *et al.* (2020) considera idade avançada e sexo feminino como fatores de risco para esse efeito colateral.

O remdesivir é um medicamento antiviral inicialmente utilizado em pacientes infectados pelo vírus Ebola e autorizado para tratamento da doença COVID-19 em pacientes hospitalizados (Donniacuo *et al.*, 2023). No entanto, foram notificados vários relatos de casos de bradiarritmia resultantes do tratamento com remdesivir (Pandat *et al.*, 2021). Evidências adicionais mostraram que o remdesivir, por sua estrutura química de análogo do nucleotídeo de adenosina e perfil farmacológico, pode atuar como bloqueador do nó atrioventricular e ser pró-arrítmico, especialmente em pacientes com doença cardíaca estrutural (Donniacuo *et al.*, 2023).

O tocilizumabe, antagonista do receptor de IL-6, teve resultados mistos ao mostrar benefícios para pacientes hospitalizados. Pandat *et al.*, (2021) relata que esse medicamento pode ter um efeito protetor quando associado aos que prolongam o intervalo QTc, uma vez

que o tocilizumabe tende a encurtar o intervalo QTc.

Os corticosteróides em doses altas foram amplamente utilizados devido ao seu benefício demonstrado na mortalidade em pacientes gravemente acometidos pelo SARS-CoV-2. Geralmente, os corticosteróides não conferem um risco aumentado de arritmias malignas, mas foi demonstrado anteriormente que aumentam o risco de desenvolvimento de fibrilação atrial (Pandat *et al.*, 2021). Dessa forma, deve-se considerar a possibilidade dos efeitos pró-arrítmicos das drogas utilizadas para tratamento da COVID-19.

4.3. Mortalidade

Fibrilação atrial e FA de início recente foram significativamente associadas a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas entre pacientes hospitalizados com COVID-19 (Li *et al.*, 2021). Abdulrahman *et al.* (2021) também destaca o aumento da necessidade de ventilação invasiva entre os pacientes com fibrilação atrial em comparação aos com os de ritmo sinusal. Ip *et al.* (2021) apresenta dados consistentes de pacientes que tinham história prévia de fibrilação atrial (63%) ou fibrilação atrial de início recente (76%) associadas a taxas de intubação estatisticamente significativamente mais altas em comparação com aqueles que permaneceram em ritmo sinusal (40%). Em seu trabalho, Lim *et al.* (2023) corrobora os autores mencionados ao apresentar um risco aumentado de mortalidade durante o período de acompanhamento de longo prazo naqueles com história de fibrilação atrial e hospitalizados devido a COVID-19.

Resultados sugerem que FA de início recente, níveis de IL-6 e creatinina e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ representam preditores independentes de mortalidade (Gianluca *et al.*, 2022). Apesar de García-Granja *et al.* (2021) e Ergün *et al.* (2021) não descreverem a fibrilação atrial como um preditor independente de mortalidade, todos os autores referenciados descrevem essa arritmia como fator de risco para pior prognóstico.

5. CONCLUSÃO

A fibrilação atrial foi a arritmia patológica mais frequente na infecção pelo SARS-CoV-2.

Muitos medicamentos utilizados para o tratamento da COVID-19 afetam a atividade eletrofisiológica cardíaca.

História de fibrilação atrial em pacientes hospitalizados por COVID-19 se associou a

um risco maior de mortalidade, ainda que não seja claro se é um fator independente para pior prognóstico.

Esses achados corroboram a necessidade de monitoramento quanto às arritmias em pacientes hospitalizados devido à COVID-19.

REFERÊNCIAS

ABDULRAHMAN, A.; *et al.* Is Atrial Fibrillation a Risk Factor for Worse Outcomes in Severe COVID-19 Patients: A Single Center Retrospective Cohort. **Journal of the Saudi Heart Association**, v. 33, p. 160-168, 17 fev. 2021.

BABAPOOR-FARROKHRAN, S.; *et al.* Arrhythmia in COVID-19. **SN Comprehensive Clinical Medicine**, v. 2, p. 1430-1435, 14 aug. 2020.

BERNSTEIN, Hannah; PACIOTTI, Brian; SRIVATSA, Uma N. Incidence and implications of atrial fibrillation in patients hospitalized for COVID compared to non-COVID pneumonia: A multicenter cohort study. **Heart rhythm O2**, v. 4, n. 1, p. 3-8, Jan. 2023.

CLEMENS, D. J.; *et al.* SARS-CoV-2 spike protein-mediated cardiomyocyte fusion may contribute to increased arrhythmic risk in COVID-19. **Plos One**, v. 18, n. 3, p. 1-16, 8 mar. 2023.

COCCO, N.; *et al.* Arrhythmias after COVID-19 Vaccination: Have We Left All Stones Unturned?. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 12, p. 1-12, 20 jun. 2023.

DAGHER, L.; *et al.* New-onset atrial arrhythmias associated with mortality in black and white patients hospitalized with COVID-19. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 44, n. 5, p. 856-864, 16 abr. 2021.

DONNIACUO, M.; *et al.* COVID-19 and atrial fibrillation: Intercepting lines. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 10, p. 1-8, 23 jan. 2023.

EFTEKHAR, S. P.; *et al.* Effect of Hydroxychloroquine and Azithromycin on QT Interval Prolongation and Other Cardiac Arrhythmias in COVID-19 Confirmed Patients. **Cardiovascular Therapeutics**, v. 2021, p. 1-7, 2 mar. 2021.

ERGÜN, B.; *et al.* New-onset atrial fibrillation in critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Journal Of Arrhythmia**, v. 37, n. 5, p. 1196-1204, 16 ago. 2021.

GARCÍA-GRANJA, P. E.; *et al.* Atrial fibrillation in patients with SARS-CoV-2 infection. **Medicina Clinica**, v. 157, n. 2, p. 58-63, 28 jan. 2021.

GARCIA-ZAMORA, S.; *et al.* Arrhythmias and electrocardiographic findings in Coronavirus

disease 2019: A systematic review and meta-analysis. **Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE**, v. 44, n. 6, p. 1062-1074, Jun. 2021.

GIANLUCA, B.; *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)**, v. 58, n. 4, p. 1-12, 11 abr. 2022.

GUAN, H.; *et al.* Arrhythmias in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Incidences and implications. **Journal of Electrocardiology**, v. 65, p. 96-101, Mar. 2021.

IP, R. J.; *et al.* Atrial Fibrillation as a Predictor of Mortality in High Risk COVID-19 Patients: A Multicentre Study of 171 Patients. **Heart, Lung & Circulation**, v. 30, n. 8, p. 1151-1156, 6 mar. 2021.

KOCHI, A. N.; *et al.* Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 31, n. 5, p. 1003-1008, Maio 2020.

LI, Z.; *et al.* Prevalence of Atrial Fibrillation and Associated Mortality Among Hospitalized Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 8, p. 1-12, 13 out. 2021.

LIM, K.R.; *et al.* Long-Term Clinical Implications of Atrial Fibrillation on Mortality in Patients Hospitalized with COVID-19: A Nationwide Cohort Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 20, p. 1-12, 13 out. 2023.

LONG, B.; *et al.* Electrocardiographic manifestations of COVID-19. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 41, p. 96-103, Mar. 2021.

MANOLIS, A. S.; *et al.* COVID-19 infection and cardiac arrhythmias. **Trends in cardiovascular medicine**, v. 30, n. 8, p. 451-460, 16 ago. 2020.

MING-YUE, C.; *et al.* Outcomes of atrial fibrillation in patients with COVID-19 pneumonia: A systematic review and meta-analysis. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 50, p. 661-669, Set. 2021.

MOURAM, S.; *et al.* Incidence and Predictors of Cardiac Arrhythmias in Patients With COVID-19. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 9, p. 1-7, 22 jun. 2022.

MUSIKANTOW, D. R.; *et al.* Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With COVID-19: Incidence, Predictors, Outcomes, and Comparison to Influenza. **JACC: Clinical Electrophysiology**, v. 7, n. 9, p. 1120-1130, Set. 2021.

OFFERHAUS, J. A.; WILDE, A.A.M.; REME, C.A. Prophylactic (hydroxy)chloroquine in

COVID-19: Potential relevance for cardiac arrhythmia risk.. **Heart Rhythm**, v. 17, n. 9, p. 1480-1486, Jul. 2020.

OKADA, J.; *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine provoke arrhythmias at concentrations higher than those clinically used to treat COVID-19: A simulation study. **Clin Transl Sci.**, v. 14, n. 3, p. 1092-1100, Maio 2021.

PANDAT, S.; *et al.* Arrhythmias in COVID-19. **Methodist DeBakey Cardiovascular Journal**, v. 17, n. 5, p. 73-82, 15 dez. 2021.

PARK, J.; *et al.* Association of atrial fibrillation with infectivity and severe complications of COVID-19: A nationwide cohort study. **Journal of Medical Virology**, v. 94, n. 6, p. 2422-2430, Fev. 2022.

PIMENTEL, M.; *et al.* Arritmias Cardíacas em Pacientes com COVID-19. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, n. 5, p. 1010-1015, Nov. 2021.

RAHIMI, F. S.; *et al.* Risk factors, thromboembolic events, and clinical course of New-Onset Atrial Fibrillation among COVID-19 hospitalized patients: A multicenter cross-sectional analysis in Iran. **Health Science Reports**, v. 5, p. 1-13, 17 out. 2022.

ROMITI, G. F.; *et al.* Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 11, p. 1-16, 4 jun. 2021.

SANZ, A. P.; *et al.* New-onset atrial fibrillation during COVID-19 infection predicts poor prognosis. **Cardiology Journal**, v. 28, n. 1, p. 34-40, 3 nov. 2020.

SZARPAK, L.; *et al.* Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Cardiology journal**, v. 29, n. 1, p. 33-43, 9 dez. 2021.

VARKEY, J.; FRISHMAN, W. H. Arrhythmogenesis and COVID-19. **Cardiology in review**, v. 29, n. 6, p. 289-291, Dez. 2021.

WONG, A. O.; *et al.* Adverse effects of hydroxychloroquine and azithromycin on contractility and arrhythmogenicity revealed by human engineered cardiac tissues. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 153, p. 106-110, Abr. 2021.

YARMOHAMMADI, H.; *et al.* Frequency of Atrial Arrhythmia in Hospitalized Patients With COVID-19. **The American Journal of Cardiology**, v. 147, p. 52-57, 26 jan. 2021.

ZAKYNTHINOS, G. E.; *et al.* Secondary bacterial infections are a leading factor triggering New Onset Atrial Fibrillation in intubated ICU Covid-19 ARDS patients. **Journal of**

Infection and Public Health, v. 15, p. 766-772, 10 jun. 2022.

ZHANG, X.; *et al.* Causal associations between COVID-19 and atrial fibrillation: A bidirectional Mendelian randomization study. **Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases**, v. 32, p. 1001-1009, Abr 2022.

ZUIN, M.; *et al.* Pre-existing atrial fibrillation is associated with increased mortality in COVID-19 Patients. **Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology: An International Journal of Arrhythmias and Pacing**, v. 62, n. 2, p. 231-238, 15 abr. 2021.