

Uso Crônico e Regular de Estatina Previne Fibrilação Atrial no Pós-operatório de Cirurgia Cardíaca

Chronic and Regular Use of Statin Prevents Atrial Fibrillation in Period after Cardiac Surgery

Renato Jorge Alves, Rodrigo Noronha Campos, Kenji Nakiri

Hospital Santa Cruz, Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Fibrilação atrial é uma complicação frequente no pós-operatório de cirurgia cardíaca. O uso prévio de estatinas pode reduzir a incidência dessa arritmia.

Objetivo: Avaliar se o uso crônico e regular de estatina, por um período de seis meses, previne fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca eletiva.

Métodos: Estudo realizado em 107 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, 66% do sexo masculino e com idade média de 60,4 anos (25 a 84). Avaliou-se a presença de fibrilação atrial entre os pacientes que usavam ou não estatina de forma regular no pré-operatório. Foram excluídos pacientes com cirurgia cardíaca de urgência, insuficiência renal, doenças inflamatórias, fibrilação atrial prévia, portadores de tireoidopatia e aqueles em uso de marca-passo definitivo.

Resultados: No período pós-operatório, fibrilação atrial esteve presente em 42 pacientes (39%) da amostra, sendo 11 (26%) em uso regular de estatina no período pré-operatório e 31 (74%) não. Observou-se que, em 22% do total de pacientes em uso de estatina, não houve desenvolvimento de fibrilação atrial, enquanto 45% dos que não usavam estatina apresentaram arritmia ($p=0,02$). Na revascularização miocárdica isolada, 47% dos pacientes que não usavam estatina e 23% dos que usavam desenvolveram fibrilação atrial ($p=0,02$). Não houve diferença estatística significativa na análise dos grupos com ou sem estatina quanto à presença dos fatores de risco para desenvolvimento de fibrilação atrial ($p=0,34$).

Conclusão: O uso regular de estatina, por seis meses ou mais no período pré-operatório, reduziu a incidência de fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca eletiva. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(5): 614-620)

Palavras-chave: Arritmias cardíacas, fibrilação atrial, cirurgia torácica, cuidados pós operatórios, inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutases/uso terapêutico.

Abstract

Background: Atrial fibrillation is a common complication after cardiac surgery. The previous use of statins may reduce the incidence of this arrhythmia.

Objective: To evaluate whether the chronic and regular use of statins, for a period of six months, prevents atrial fibrillation after elective cardiac surgery.

Methods: A study carried out with 107 patients that underwent cardiac surgery, including 66% of males and their mean age was 60.4 years (25 to 84). We evaluated the presence of atrial fibrillation among patients that used statins or not on a regular basis in the preoperative period. We excluded patients with urgent heart surgery, kidney failure, inflammatory diseases, previous atrial fibrillation, patients with thyroid disease and those using a permanent pacemaker.

Results: In the postoperative period, atrial fibrillation was present in 42 patients (39%) of the sample, including 11 (26%) people that had used statins on a regular basis in the preoperative period and 31 (74%) who had not. It was possible to observe that, in 22% of the patients that were using statin, there was no development of atrial fibrillation, while 45% of those who did not take statin had arrhythmia ($p = 0.02$). In the isolated myocardial revascularization, 47% of the patients that did not take statin and 23% of those that took statin developed atrial fibrillation ($p = 0.02$). There was no statistically significant difference in the analysis of groups with or without statin for the presence of risk factors for the development of atrial fibrillation ($p = 0.34$).

Conclusion: The regular use of statin, for six months or more in the preoperative period, reduced the incidence of atrial fibrillation after elective cardiac surgery. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(5): 614-620)

Keywords: Arrhythmias, cardiac; atrial fibrillation; thoracic surgery; postoperative care; hydroxymethylglutaryl-CoA reductases inhibitors/therapeutic use.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Renato Jorge Alves •

Rua Santa Cruz, 398 - Hospital Santa Cruz - Diretoria - Vila Mariana - 04122-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: rjorge@cardiol.br, renatoalves178@gmail.com

Artigo recebido em 29/12/09; revisado recebido em 10/05/10; aceito em 16/06/10.

Introdução

As arritmias atriais são complicações frequentes do pós-operatório de cirurgia cardíaca, acometendo de 11 a 40% dos pacientes que realizam revascularização do miocárdio e 50% dos pacientes que realizam troca valvar¹. Apesar do caráter transitório e benigno, sua presença pode implicar consequências importantes².

Fibrilação atrial é uma arritmia frequente no pós-operatório de cirurgia cardíaca, que prolonga o uso de ventilação mecânica e das drogas vasoativas, com elevação da morbidade e do número de diárias hospitalares, sobrecarregando o serviço de saúde³⁻⁵. Sua patogênese está relacionada a variáveis como: idade, arritmias atriais prévias, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, fatores técnicos intraoperatórios e mecanismos inflamatórios^{4,6,7}.

Estudos randomizados demonstraram eficácia no uso de estatina para a prevenção da fibrilação atrial no pós-operatório de pacientes que se submeteram à cirurgia cardíaca. Contudo, esses pacientes submeteram-se à terapia profilática apenas alguns dias antes da cirurgia e com dose elevada de estatina⁴.

O desenvolvimento de novas estratégias e da estratificação de pacientes para atenuar complicações clínicas pós-operatórias, decorrentes da cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, faz-se necessário.

O desfecho primário avaliado foi o possível efeito benéfico do uso crônico e regular de estatinas na redução da incidência de fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca eletiva. O desfecho secundário foi avaliar se havia redução dos dias de internação hospitalar no grupo que vinha em uso de estatina.

Métodos

Estudo caso-controle, realizado no período de fevereiro a outubro de 2006, no Hospital São Joaquim - Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência e no Hospital Santa Cruz em São Paulo-SP, com uma amostra de 107 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca eletiva, sendo 75,7% (81) revascularização do miocárdio e 24,3% (26) cirurgias de troca valvar aórtica ou mitral, correção de comunicação interatrial ou correção de comunicação interventricular. Eram do sexo masculino 66,4% (71), e do sexo feminino 33,6% (36). A idade da amostra variou de 25 a 84 anos, com média de 60,4 anos.

Os indivíduos da amostra foram divididos em dois grupos: os que faziam uso de algum tipo de estatina de forma crônica e regular nos últimos seis meses pelo menos e os que não faziam uso nos últimos seis meses prévios à cirurgia. Esse período de tempo foi adotado, pois a maioria dos pacientes selecionados para inclusão no estudo já fazia uso do fármaco há mais de seis meses.

Os pacientes foram submetidos à cirurgia cardíaca no segundo dia de internação hospitalar pela mesma equipe de cirurgiões cardiovasculares, que usou técnicas cirúrgicas adequadas para cada paciente, de forma individualizada e com circulação extracorpórea. O manuseio da cirurgia e dos procedimentos inerentes ao ato cirúrgico foi decidido pelo cirurgião-chefe da equipe em todos os casos. A

indução e a manutenção anestésica foram similares para todos os pacientes. Foram administrados betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidor da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina aos pacientes, conforme a necessidade individual. Todos os pacientes submetidos à revascularização do miocárdio receberam ácido-acetil-salicílico na dosagem de 100mg e nitroglicerina endovenosa no pós-operatório, sendo essa última substituída por mononitrato de isossorbida, 60mg divididos em três doses diárias, após início das medicações por via oral. Todos foram monitorizados com eletrocardiograma de três vias durante o período de internação em unidade de terapia intensiva e com eletrocardiogramas de 12 derivações, diariamente durante a internação na enfermaria.

Os critérios de exclusão foram: cirurgia cardíaca de urgência, história de fibrilação atrial progressiva não revertida, insuficiência renal (Creatinina > 3,0 mg/dl), doenças inflamatórias, uso de anti-inflamatórios, tireoidopatia e a presença de marca-passo definitivo.

Todos os pacientes que apresentaram fibrilação atrial no pós-operatório da cirurgia cardíaca receberam o tratamento padrão com amiodarona endovenosa, com *bolus* inicial de 5 mg/kg e dose de manutenção de 15 mg/kg em 24h. No caso de instabilidade hemodinâmica, a cardioversão elétrica foi a conduta de escolha. Foi considerado fibrilação atrial o episódio com tempo maior que cinco minutos, registrado por eletrocardiograma de 12 derivações, podendo ou não se apresentar com instabilidade hemodinâmica.

Os pacientes foram estratificados quanto às características clínicas da amostra, e os dados estão demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas da amostra (total)

Fator de risco	Número total (n)	%
Hipertensão arterial sistêmica	79	73,8
Diabete melito	41	38,3
Dislipidemia	49	45,8
Tabagismo	38	35,5
Cirurgia cardíaca prévia	11	10,3
Fibrilação atrial prévia revertida	04	3,7
Sobrecarga de átrio esquerdo	51	47,7
Disfunção ventricular	25	23,7
DPOC	19	17,7
Doença valvar prévia	22	20,6
Uso de digitálicos no pré-operatório	04	3,7
Uso de betabloqueadores no pré-operatório	28	26,2

DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; hipertensão arterial se PA > 139 x 89 mmHg; dislipidemia se LDL-c > 100 mg/dl, HDL-C < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres e diabéticos, colesterolemia > 200 mg/dl, trigliceridemia > 150 mg/dl.

Estatística

A análise estatística foi realizada no *software* Statistic 5.1. A média e o desvio padrão foram utilizados para dados amostrais como idade, fatores de risco e tempo de internação. O teste do qui-quadrado foi empregado na comparação do desfecho dos grupos em estudo. O número necessário para tratar (NNT) foi utilizado na avaliação da média de indivíduos que se beneficiaram do uso de estatina como forma de prevenção de fibrilação atrial aguda no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Os gráficos foram confeccionados no Excel XP. Os dados foram expressos em gráficos e tabelas. Adotaram-se como níveis significantes aqueles com $p < 0,05$.

Resultados

A incidência de fibrilação atrial na amostra foi de 42 (39,3%) em 107 pacientes. Apresentaram fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca 22,5% dos pacientes em uso crônico e regular de algum tipo de estatina e 44,7% dos pacientes que não faziam uso de estatina ($\chi^2 = 5,37$ e $p = 0,02$), como demonstrado no Gráfico 1.

Aproximadamente um a cada cinco indivíduos que receberam estatina beneficiou-se do tratamento para prevenção de fibrilação atrial no pós-operatório (NNT=5 com IC de 95%, variando de 2.5 a 21.3).

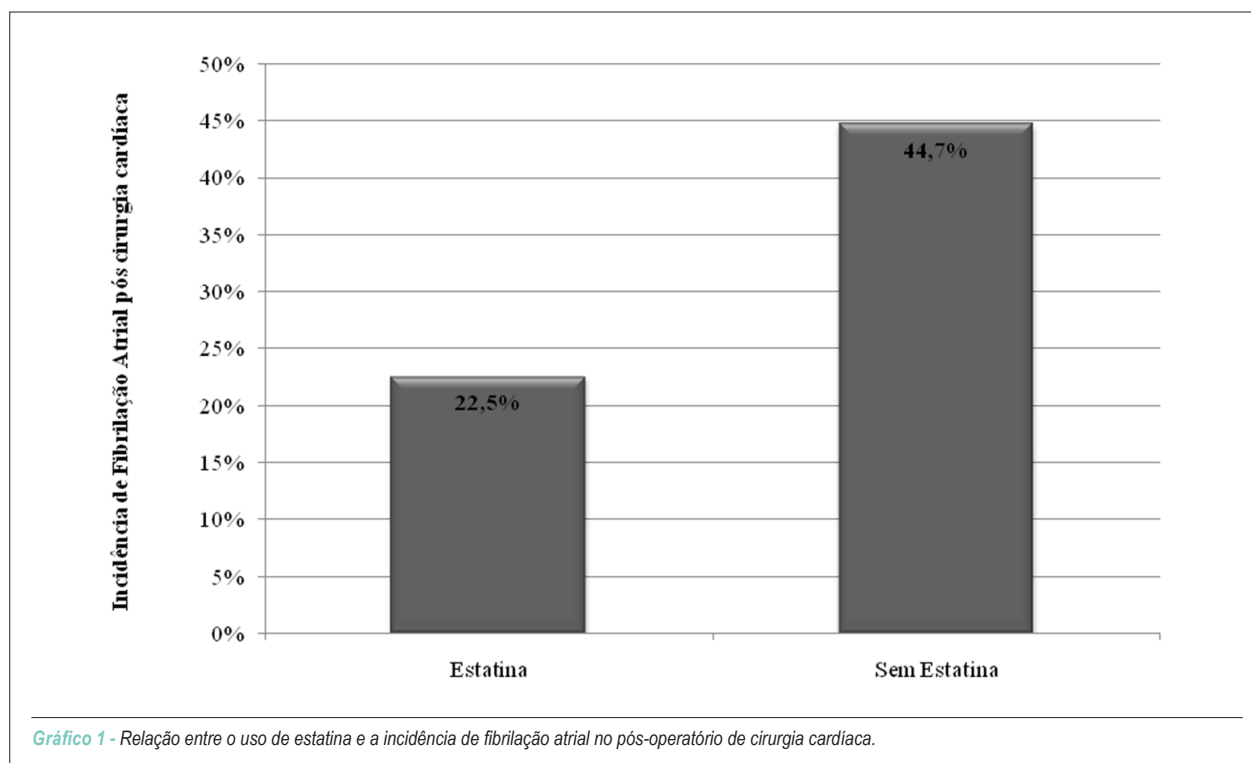
O dia médio de desenvolvimento da fibrilação atrial foi o dia $2,70 \pm 2,1$ no grupo estatina e $2,83 \pm 2,13$ no grupo sem estatina ($p = 0,43$). A média de fatores de risco para fibrilação atrial pós-operatória foi $2,54 \pm 1,8$ no grupo estatina e $2,70 \pm 1,80$ no grupo sem estatina ($p = 0,40$). O tempo médio de internação foi de $4,27 \pm 0,47$ dias no grupo em uso de

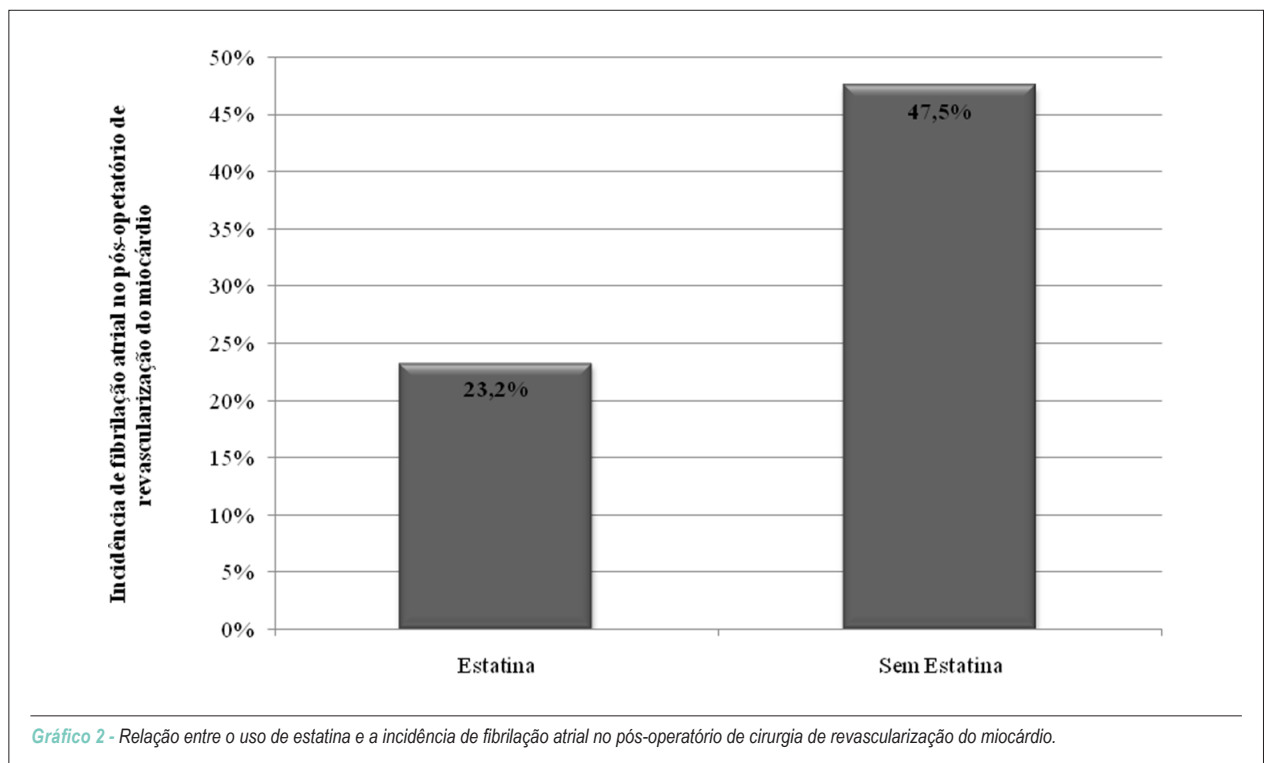
estatina e de $5,97 \pm 1,85$ no grupo que não a usava ($p < 0,01$).

Analisado o subgrupo que realizou cirurgia de revascularização miocárdica isolada, a mais frequente deste estudo (73,8%), a fibrilação atrial ocorreu em 23,2% dos pacientes em uso crônico e regular de algum tipo de estatina e em 47,5% dos que não a usavam ($\chi^2 = 4,80$ e $p = 0,02$), como demonstrado no Gráfico 2. Neste grupo, a cada cinco pacientes em uso da medicação, um obteve sucesso na prevenção de fibrilação atrial (NNT=5 com IC de 95%, variando de 2.3 a 44.1).

Além das características clínicas da amostra, avaliou-se a presença de fatores de risco para desenvolvimento de fibrilação atrial entre os pacientes que usavam ou não estatina de forma regular no pré-operatório. Os dados laboratoriais foram avaliados no primeiro dia de pós-operatório (Tabela 2). Foram descritos na tabela anterior as características clínicas e os fatores de risco para o desenvolvimento de fibrilação atrial no grupo em uso crônico e regular de algum tipo de estatina, comparado àquele que não a usava no pré-operatório de cirurgia cardíaca eletiva. Houve diferença estatística significativa entre os grupos apenas nos fatores de risco ateroscleróticos, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes melito, sendo a maior prevalência nos que usavam estatina. Também ficou demonstrado que não havia diferença entre as demais variáveis. A correlação de três ou mais fatores de risco entre os grupos não apresentou significância estatística ($\chi^2 = 0,55$ e $p = 0,34$).

Na Tabela 3, está demonstrada a relação das características clínicas entre os subgrupos de pacientes que desenvolveram ou não fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca.





Entre os pacientes que desenvolveram fibrilação atrial, não houve diferença entre os grupos que usavam ou não estatina, em relação às características clínicas basais, demonstrando, assim, uma semelhança estatística entre esses grupos.

O uso de betabloqueadores e digitálicos no pré-operatório, bem como a presença de sobrecarga atrial e de disfunção ventricular, foram semelhantes nos dois grupos estudados. Por outro lado, 87% dos pacientes hipertensos que não desenvolveram fibrilação atrial estavam em uso de estatina, enquanto 64,8% dos hipertensos que não desenvolveram a arritmia não a usavam ($p=0,03$). Dos pacientes do subgrupo revascularização miocárdica prévia, 96,8% daqueles em uso de estatina não apresentaram fibrilação atrial, enquanto 70,4% daqueles que não a usavam não apresentaram a arritmia ($p<0,01$). As demais características clínicas apresentaram-se semelhantes estatisticamente.

Discussão

Nosso estudo demonstrou que o tratamento crônico e regular com estatina previne fibrilação atrial e reduz o tempo de internação hospitalar no pós-operatório de cirurgia cardíaca, principalmente aqueles pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. O uso de estatina, na prevenção de fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca, foi descrito no estudo ARMYDA-3 (*Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmias After Cardiac Surgery*) em que a atorvastatina foi iniciada no sétimo dia antes do procedimento cirúrgico,

evidenciando uma redução significativa da incidência de fibrilação atrial⁴. Este estudo, que utilizou atorvastatina em dosagem elevada e por curto período de tempo, reduziu significativamente não apenas a incidência de fibrilação atrial ($p=0,017$; IC 95%, 0,18-0,85, OR=0,39), mas também o tempo de internação hospitalar ($p=0,001$).

O benefício também foi notado em indivíduos com doença arterial coronariana⁸ e em pacientes que se submeteram a cirurgias não cardíacas⁹.

Em nosso estudo, não adotamos como critério de inclusão algum tipo específico de estatina, mas apenas o uso regular e por um período não inferior a seis meses. Contudo, a maioria dos pacientes (69%) usava sinvastatina, em doses moderadas (20 a 40 mg/dia, média de 35 mg). O restante da amostra utilizou atorvastatina (20 mg/dia) e rosuvastatina (10 mg/dia), 26% e 5%, respectivamente.

Diversos fatores podem contribuir para o desenvolvimento da fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca, tais como o trauma cirúrgico, a elevação da pressão atrial devido ao atordoamento ventricular pós-operatório, o aumento abrupto da temperatura após a cardioplegia com resfriamento, a distensão atrial pela sobrecarga de volume, o efeito pró-arritmico das drogas vasoativas, o distúrbio hidroeletrólítico, a ativação simpática reflexa, a hipoxemia e as alterações histológicas^{10,11}.

Idade avançada, estenose mitral e manipulação atrial foram descritas como fatores independentes para o desenvolvimento de fibrilação atrial em outros estudos^{5,12}.

Tabela 2 - Características clínicas da amostra e presença de fatores de risco

Características clínicas	Com estatina	Sem estatina	p
Idade	62,7 ± 13,3	59,2 ± 16,1	0,26
Sexo masculino	69,8%	66,2%	0,96
Diabete melito	52,4%	32,3%	0,03
Hipertensão arterial sistêmica	78,2%	66,2%	0,02
Dislipidemia	97,1%	16,1%	0,01
Tabagismo	40,4%	36,7%	0,64
Cirurgia cardíaca prévia	1,0%	30,5%	0,17
Fibrilação atrial prévia revertida	36,4%	22,6%	0,37
Sobrecarga de átrio esquerdo	19,0%	33,3%	1,11
Disfunção ventricular	27,3%	25,8%	0,92
DPOC	57,1%	21,8%	0,41
Anemia (hb < 10 mg/dl)	22,2%	37,5%	0,76
Distúrbio hidroeletrólítico (K < 3,6 ou > 5,5 mEq/l)	100%	24,4%	0,09
Hipoxemia	33,3%	25,6%	0,77
Doença valvar prévia	20,0%	29,6%	0,49
Digitálico no pré-operatório	1,0%	28,2%	0,17
Betabloqueador no pré-operatório	33,3%	24,2%	0,58
> 03 fatores de risco para FA	23,0%	31,2%	0,34

DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; FA - fibrilação atrial; hipertensão arterial, se PA > 139 x 89 mmHg; dislipidemia, se LDL-c > 100 mg/dl, HDL-C < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres, colesterolemia > 200 mg/dl, triglicéridemia > 150 mg/dl. Anemia, distúrbio eletrólítico e hipoxemia foram avaliados no primeiro dia de pós-operatório. Significância estatística - p < 0,05.

A presença de fibrilação atrial pós-operatória está associada a uma incidência mais elevada de complicações, como a insuficiência cardíaca congestiva, acidentes cerebrovasculares, disfunção renal, infecções e distúrbios cognitivos^{5,13}. Essas complicações aumentam o tempo de estada hospitalar, elevando os custos da internação^{14,15}. Assim, a identificação de estratégias preventivas tem relevância clínica e econômica, o que encoraja investigações contínuas.

No presente estudo, o uso de estatina reduziu 1,7 dia o período de internação, sem elevar o risco de efeitos colaterais relacionado ao tratamento, como o efeito pró-arritmico dos antiarrítmicos, que podem prolongar a estada hospitalar¹⁶. Além disso, o benefício do uso da estatina foi notado independentemente da idade, do sexo, do número de fatores de risco e do uso pré-operatório de betabloqueadores e digitálicos.

Sabe-se que a presença de três ou mais fatores de risco deve ser considerada importante preditor de fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca^{17,18}.

Em nossa casuística, a maioria dos pacientes hipertensos e dos submetidos à revascularização miocárdica que não desenvolveram fibrilação atrial no pós-operatório fazia uso crônico e regular de estatina.

Estudos clínicos recentes exploraram o papel de mecanismos inflamatórios na patogênese da fibrilação atrial pós-operatória^{7,19,20}. A relação dos níveis de proteína C-reativa mais elevados no pós-operatório dos pacientes que desenvolveram fibrilação atrial pode confirmar a presença da inflamação como um fator importante no desenvolvimento da fibrilação atrial pós-operatória^{4,21,22}.

Os mecanismos que podem explicar o benefício clínico do uso crônico e regular de estatinas na prevenção da fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca são o seu efeito antioxidante e o poder antiarrítmico direto, estabilizando os canais iônicos da membrana celular e a proteção anti-isquêmica direta^{23,24}. Isso deve-se à etiologia dessa arritmia na cirurgia cardíaca, incluindo-se ativação do sistema neuro-hormonal, exacerbação da resposta inflamatória e demais fatores já descritos acima. Contudo, um forte preditor, responsável pelo desencadeamento da fibrilação atrial ainda não foi identificado²⁵.

A utilização de estatinas atenuaria a liberação de citocinas, a adesão endotelial de leucócitos e os níveis elevados de moléculas de adesão circulantes, tais como a selectina-P e a ICAM-1, após a cirurgia cardíaca²⁶⁻²⁸.

Contudo, o número de estudos para avaliar os reais benefícios do uso de estatinas antes do procedimento operatório ainda é limitado, apresenta grande variação quanto ao tipo e à dose das estatinas, bem como na duração desse tratamento. Por isso, resultados devem ser analisados com cautela, e novos estudos ainda devem ser encorajados para melhor elucidação da prevenção de fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca²⁹.

Conclusão

Nosso estudo mostrou que o tratamento crônico e regular com estatinas, iniciado pelo menos seis meses antes da cirurgia cardíaca eletiva, em especial a revascularização do miocárdio, reduz significativamente a incidência de fibrilação atrial no período pós-operatório. Esses resultados poderão influenciar o manuseio farmacológico de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Tabela 3 - Relação entre as características clínicas dos subgrupos de pacientes que desenvolveram ou não fibrilação atrial

Características clínicas	Presença de FA no pós-operatório (p)			Ausência de FA no pós-operatório (p)		
	Uso de estatina (%)	Sem estatina (%)	p	Uso de estatina (%)	Sem estatina (%)	P
Idade	66,4 ± 8	63,5 ± 12	00,23	61,5 ± 14,6	55,4 ± 18,3	00,07
Sexo masculino	63,6	63,3	00,98	74,2	62,2	00,29
Diabete melito	55,0	30,0	00,15	52,1	35,0	00,17
HÁS	82,1	63,3	00,26	87,1	64,8	00,03
Tabagismo	35,8	60,0	00,55	41,9	29,7	00,29
RM	82,0	60,0	00,19	96,8	70,3	00,004
SAE	36,0	52,8	00,33	48,3	43,2	00,67
Disfunção ventricular	27,3	23,3	00,79	16,1	27,0	00,28
DPOC	36,4	1,0	00,04	29,0	43,2	00,11
Anemia (hb < 10 mg/l)	18,2	2,0	00,89	9,7	16,2	00,59
Distúrbio hidroeletrólítico (k < 3,6 ou > 5,5mEq/l)	9,1	1,0	00,09	9,7	10,8	00,88
Hipoxemia	9,1	6,7	00,79	12,9	8,1	00,43
Doença valvar prévia	27,3	40,0	00,45	8,6	18,9	00,08
Digitálico no pré-operatório	1,6	6,7	00,38	3,2	1,3	00,27
Betabloqueador no pré-operatório	27,3	16,7	00,45	41,9	21,6	00,07

HAS - hipertensão arterial sistêmica; SAE - sobrecarga atrial esquerda; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; RM - cirurgia de revascularização miocárdica; FA - fibrilação atrial.

Referências

- Leitch JW, Thomson D, Baird DK, Harris PJ. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990; 100 (3): 338-42.
- Cox JL. A perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1993; 56 (3): 405-9.
- Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1997; 336 (13): 905-11.
- Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, Covino E, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of post-operative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results from the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmias After cardiac surgery) study. *Circulation.* 2006; 114 (14): 1455-61.
- Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med.* 1997; 336 (20): 1429-34.
- Bradley D, Creswell LL, Hogue CW Jr, Epstein AE, Prystowsky EN, Daoud EG / (American College of Chest Physicians). Pharmacologic prophylaxis: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest.* 2005; 128 (2 Suppl.): 39-47.
- Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, Di Casteknuovo A, Nasso G, Burzotta F, et al. The -174C/G interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation: is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation.* 2003; 108 (Suppl. 1): 195-9.
- Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, Blatt CM, Graboys T, Bilchik B, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2003; 92 (12): 1379-83.
- Amar D, Zhang H, Heerd PM, Park B, Fleisher M, Thaler HT. Statin use is associated with a reduction in atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery independent of C-reactive protein. *Chest.* 2005; 128 (5): 3421-7.
- Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Parandhi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients: a clinical severity score. *JAMA.* 1992; 267 (17): 2344-8.
- Sato S, Yamaguchi S, Schuessler RB, Boineau JP, Matsunaga Y, Cox JL. The effect of augmented atrial hypothermia on atrial refractory period, conduction, and atrial flutter/fibrillation in the canine heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 104 (2): 297-306.
- Asher CR, Miller DP, Grimm RA, Cosgrove DM 3rd, Chung MK. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. *Am J Cardiol.* 1998; 82 (7): 892-5.
- Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Walman R, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med.* 1996; 335 (25): 1857-63.
- Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: current trends and impact on hospital resources. *Circulation.* 1996; 94 (3): 390-7.
- Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, Ginger TJ, Yusuf S. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. *Circulation.* 2002; 106 (1): 75-80.
- Chung MK, Augostini RS, Asher CR, Pool DP, Grady TA, Zikri M, et al. Ineffectiveness and potential proarrhythmia of atrial pacing for atrial fibrillation prevention after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69 (4): 1057-63.
- Alves RJ, Geovannini GR, Brito G, Miguel GAS, Glauser VA, Nakiri K. Amiodarona em moderada dosagem previne fibrilação atrial aguda em pacientes com fatores de risco arritmogênicos no pós-operatório de cirurgia cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89 (1): 22-7.

18. Geovanini GR, Alves RJ, Brito G, Miguel AS, Glauser VA, Nakiri K. Fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca: quem deve receber quimioprofilaxia? *Arq Bras Cardiol.* 2009; 92 (4): 326-30.
19. Fontes ML, Mathew JP, Rinder HM, Zeltzman D, Smith BR, Rinder CS. (Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group). Atrial fibrillation after cardiac surgery/cardiopulmonary bypass is associated with monocyte activation. *Anesth Analg.* 2005; 101 (1): 17-23.
20. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation.* 1997; 96 (1): 3542-8.
21. Downing SW, Edmunds L. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1992; 54(6): 1236-43.
22. Butler J, Pillai R, Rocker GM, Westaby S, Parker D, Shale DJ, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993; 105 (1): 25-30.
23. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering: are they clinically relevant? *Eur Heart J.* 2003; 24 (3): 225-48.
24. Pound EM, Kang JX, Leaf A. Partitioning of polyunsaturated fatty acids, which prevent cardiac arrhythmias, into phospholipid cell membranes. *J Lipid Res.* 2001; 42 (3): 346-51.
25. Ishida K, Kimura F, Imamaki M, Ishida A, Shimura H, Kohmo H, et al. Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 29 (4): 501-5.
26. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo JP, Lefer AM. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15 (10): 1652-9.
27. Chello M, Mastroroberto P, Patti G, D'Ambrosio A, Morichetti MC, Di Sciascio G, et al. Simvastatin attenuates leukocyte-endothelial interactions after coronary revascularization with cardiopulmonary bypass. *Heart.* 2003; 89 (5): 538-43.
28. Chello M, Carassiti M, Agrò F, Mastroroberto P, Pugliese G, Colonna D, et al. Simvastatin blunts the increase of circulating adhesion molecules after coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004; 18 (5): 605-9.
29. Howard PA, Barnes BJ. Potential use of statins to prevent atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Ann Pharmacother.* 2008; 42 (2): 253-8.