

# Medidas profiláticas para fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca

## Prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery

Rafael de March Ronsoni<sup>1,2</sup>, Tiago Luiz Luz Leiria<sup>3</sup>, Tiago Luiz Silvestrini<sup>1</sup>, Leonardo Pires Martins<sup>3</sup>, Marcelo Lapa Kruse<sup>3</sup>, Rogerio Gomes da Silva<sup>3</sup>, Gustavo Glotz de Lima<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Ritmologia Cardíaca, Joinville, SC, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville, SC, Brasil.

<sup>3</sup> Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

### RESUMO

A fibrilação atrial é a arritmia mais frequentemente encontrada após cirurgia cardíaca. Embora geralmente autolimitada, representa um importante preditor de aumento de morbimortalidade e de custos aos sistemas de saúde. Numerosos estudos tentaram determinar os mecanismos associados à fibrilação atrial no pós-operatório com resultados variados. Uma fisiopatologia multifatorial é sugerida, sendo o processo inflamatório e a ativação simpática adrenérgica do período pós-operatório reconhecidos como importantes fatores de contribuição. O tratamento é dificultado pela escassez de dados relativos aos resultados de diferentes intervenções terapêuticas nessa população. Este artigo analisa a literatura cujo foco sejam as intervenções para prevenir a fibrilação atrial no pós-operatório.

**DESCRITORES:** Prevenção de Doenças; Fibrilação Atrial; Período Pós-Operatório; Cirurgia Cardíaca.

### ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most commonly found arrhythmia after cardiac surgery. Although usually self-limiting, it represents an important predictor of increased patient morbidity, mortality, and health care costs. Numerous studies have attempted to determine the underlying mechanisms of postoperative atrial fibrillation with different results. A multifactorial pathophysiology is suggested, with inflammation and postoperative adrenergic activation recognized as important contributing factors. The management is complicated by a lack of data on the outcomes of different therapeutic interventions in this population. This article reviews the literature focusing on interventions to prevent postoperative atrial fibrillation.

**KEYWORDS:** Disease Prevention; Atrial Fibrillation; Postoperative Period; Cardiac Surgery.

### INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial ainda é a complicação mais comum no pós-operatório de cirurgia cardíaca, com incidência estimada variando de 20% a 50%<sup>1-3</sup>. A fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca (FAPO) apresenta grande implicação clínica, em decorrência do aumento da morbimortalidade tanto precoce como tardia, ocasionando grande impacto nos custos dos sistemas de saúde<sup>1,4,5</sup>.

A fisiopatologia não é conhecida com precisão. Acredita-se que decorra de anormalidades eletrofisiológicas preexistentes, amplificadas pelo envelhecimento da população submetida a intervenção e também pelo processo inflamatório característico desse período<sup>6</sup>.

### PREVENÇÃO PÓS-OPERATÓRIA

O tratamento profilático para pacientes com maior risco de desenvolver FAPO deve ser considerado<sup>7,8</sup>. Esforços têm sido realizados a fim de se desenvolver um tratamento profilático seguro, efetivo e amplamente aplicável para prevenção arritmica. O aumento dos custos hospitalares e a

morbimortalidade relacionada com a doença<sup>9,10</sup> justificam pesquisas para testar o uso profilático de antiarrítmicos. Por outro lado, o uso profilático de fármacos antiarrítmicos expõe 60% a 70% de pacientes sem FAPO a custos mais elevados e a possíveis efeitos adversos dessa estratégia, como efeito pró-arrítmico e hipotensão<sup>3,11</sup>. Em contrapartida, como em quase um terço dos pacientes que desenvolvem FAPO a reversão da arritmia é espontânea<sup>2</sup>, é imprescindível que, antes que medidas farmacológicas sejam implementadas para todos os pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, estejamos seguros de que tal estratégia seja realmente efetiva<sup>11</sup>.

### Betabloqueadores

O princípio da terapia com betabloqueadores como profilaxia da FAPO baseia-se no fato de que o aumento do tônus simpático poderia elevar a predisposição a arritmias no pós-operatório<sup>12</sup>. Vários ensaios clínicos comprovaram o benefício<sup>13,14</sup>, demonstrando redução global dessa complicação. No entanto, os desenhos desses estudos apresentaram ampla variação, incluindo o uso de diferentes fármacos, populações, intervenções cirúrgicas e modalidades para definir e detectar a FAPO.

Em uma análise retrospectiva<sup>15</sup>, o carvedilol mostrou-se mais eficaz que o metoprolol ou o atenolol na redução da FAPO ( $P < 0,05$ ). Em um estudo piloto, Maniar et al.<sup>16</sup> demonstraram que a administração de esmolol por via intravenosa, comparativamente a betabloqueador por via oral, não ofereceu vantagem na prevenção da FAPO (26% de incidência de FAPO no grupo esmolol vs. 26% no grupo betabloqueador). No grupo esmolol houve maior incidência de efeitos adversos, principalmente hipotensão arterial, comparativamente ao grupo betabloqueador ( $P = 0,006$ ).

Silva et al.<sup>17</sup> avaliaram três grupos de pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca em relação ao uso de betabloqueadores. O grupo que utilizou betabloqueadores no pré- e no pós-operatório apresentou incidência de 12,5%, enquanto o grupo que não utilizou betabloqueadores e o grupo que interrompeu seu uso no pós-operatório apresentaram incidência de FAPO de 39,7% e 23%, respectivamente. Comparando-se o grupo que utilizou betabloqueadores no pré- e no pós-operatório com o grupo que não utilizou, encontrou-se marcada prevenção de FAPO [risco relativo (RR) 0,22; intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 0,05-0,88;  $P = 0,028$ ] no grupo que utilizou betabloqueadores. Nesse mesmo estudo, em análise multivariada, o uso de betabloqueadores foi considerado fator de proteção contra FAPO (RR 0,34; IC 95% 0,2-0,8;  $P = 0,01$ )<sup>17</sup>.

Em relação aos estudos de metanálise sobre betabloqueadores, a maior amostra, que incluiu 28 estudos e um total de 4.074 pacientes, foi relatada por Crystal et al.<sup>18</sup> (RR 0,35, IC 95% 0,26-0,49). Andrews et al.<sup>3</sup>, em outra metanálise incluindo 24 estudos com pacientes com fração de ejeção  $> 30\%$  submetidos a revascularização do miocárdio, relataram que a administração profilática de betabloqueadores foi associada a proteção em relação às arritmias supraventriculares (RR 0,28, IC 95% 0,21-0,36).

Nessa mesma linha, Khan et al.<sup>19</sup>, em metanálise incluindo 34 estudos recentes, realizados entre 1995 e 2013, também estabeleceram o benefício da terapia betabloqueadora no período perioperatório de cirurgia de revascularização miocárdica (RR 0,50, IC 95% 0,36-0,69;  $P < 0,001$ ). Em análise de subgrupos, esses mesmos autores também sugeriram o benefício adicional do uso do carvedilol em relação ao metoprolol<sup>19</sup>. Esses dados sugerem fortemente que a terapia betabloqueadora deve ser utilizada no pré-operatório e que não deve ser suspensa antes da cirurgia cardíaca.

## Sotalol

A associação de um fármaco antiarrítmico com propriedades classe III de Vaughan-Williams à combinação de betabloqueadores e bloqueadores dos canais de potássio fez do sotalol um medicamento promissor para a prevenção de FAPO<sup>12</sup>. Vários trabalhos<sup>20,21</sup> avaliaram o sotalol comparativamente a placebo, demonstrando que existe uma diminuição significativa da incidência de FAPO no grupo de pacientes que utilizaram sotalol.

Mais recentemente, outro estudo<sup>22</sup> comparou baixas doses de atenolol e sotalol no pós-operatório de cirurgia cardíaca. O grupo atenolol apresentou incidência de FAPO de 22%, enquanto o grupo sotalol apresentou incidência de 10% ( $P = 0,013$ ).

No entanto, os dados da literatura apresentam divergências. Suttorp et al.<sup>21</sup>, por exemplo, não encontraram diferença estatisticamente significativa na comparação entre betabloqueadores e sotalol no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Importante salientar que o sotalol promove aumento dos efeitos pró-arrítmicos, comparativamente aos betabloqueadores, em decorrência do prolongamento do intervalo Qt<sup>12</sup>. Se realmente essas terapias têm eficácia semelhante, os betabloqueadores deveriam ser preferidos, considerando que não apresentam efeito pró-arrítmico ventricular.

Em metanálise avaliando betabloqueadores comparativamente a placebo, que incluiu 14 estudos e um total de 2.583 pacientes, Burgess et al.<sup>23</sup> relataram que o sotalol foi mais eficaz na redução de FAPO que qualquer outra medicação betabloqueadora ou placebo, evidenciando proteção adicional em relação à terapia padrão com betabloqueadores, com melhor eficácia quando iniciado 24 horas a 48 horas no pré-operatório ou até 4 horas no pós-operatório<sup>20,21</sup>. Efeitos negativos também foram relatados, sendo as bradiarritmias os mais relevantes.

## Amiodarona

A amiodarona, fármaco classe III de Vaughan-Williams, é o único agente antiarrítmico que inibe múltiplos canais iônicos (potássio e cálcio) e receptores adrenérgicos (alfa e beta), propriedades que poderiam atenuar a superestimulação simpática em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca<sup>24</sup>. Em decorrência de seu perfil de segurança, a amiodarona pode ser utilizada como terapia profilática em pacientes com doença cardíaca estrutural<sup>12</sup>.

Os resultados do uso de amiodarona profilática são contraditórios<sup>25,26</sup>, mas uma evidência convincente da eficácia e da segurança da amiodarona foi demonstrada pelo estudo *Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair* (PAPABEAR). Esse estudo de grande escala utilizou amiodarona por via oral (10 mg/kg) em um curso perioperatório de 13 dias, em que o fármaco foi bem tolerado e eficaz para a prevenção de taquiarritmia atrial pós-operatória (RR 0,52, IC 95% 0,34-0,69;  $P < 0,001$ )<sup>26</sup>. No entanto, parece haver alguma heterogeneidade entre os estudos com amiodarona, sendo os efeitos mais fortes encontrados entre os pacientes que não foram tratados concomitantemente com betabloqueadores.

Gillespie et al.<sup>27</sup>, em metanálise que incluiu estudos avaliando a amiodarona na prevenção de FAPO, observaram resultados semelhantes, além de diminuição da incidência de acidente vascular cerebral em pacientes que utilizaram amiodarona no pós-operatório de cirurgia cardíaca (RR 0,47, IC 95% 0,23-0,96). Outra metanálise<sup>28</sup> demonstrou menor incidência de taquiarritmias ventriculares. Recente metanálise<sup>29</sup>, que incluiu 18 ensaios clínicos randomizados comparando 1.736 pacientes recebendo amiodarona a 1.672 pacientes recebendo placebo, demonstrou que a amiodarona está associada a risco aumentado de bradicardia e hipotensão, particularmente quando administrada por via intravenosa. O maior risco ocorreu em regimes que optaram pela administração intravenosa, iniciaram a profilaxia durante o período pós-operatório ou utilizaram esquemas com dose

média diária > 1 g. O uso concomitante de betabloqueadores também poderia agravar esses efeitos adversos. Outra metanálise<sup>30</sup>, realizada em 2013, demonstrou benefício limítrofe na redução de acidente vascular cerebral no grupo tratado com amiodarona (1,6%) quando comparado ao grupo controle (2,8%) (RR 0,60, IC 95% 0,35-1,02).

A amiodarona é o antiarrítmico mais frequentemente utilizado na profilaxia da FAPO, pois apresenta relativa segurança e baixo potencial proarrítmico. Ainda não há dados claros na literatura sobre qual a posologia mais adequada, tendo resultados favoráveis em qualquer esquema de utilização, tanto no que se refere à forma de administração (via oral ou via endovenosa) como ao tempo de início da terapia (pré- ou pós-operatório)<sup>31</sup>. Contudo, ainda não foi estabelecido se seria superior aos betabloqueadores. Segundo os resultados de outra metanálise<sup>32</sup>, que incluiu 6 ensaios clínicos, com um total de 1.033 pacientes, a amiodarona, comparativamente aos betabloqueadores, possui efetividade semelhante no que se refere à prevenção da FAPO (RR 0,81, IC 95% 0,61-1,08). Dado adicional na análise de subgrupo desse estudo evidenciou que a amiodarona, quando comparada à profilaxia com propranolol, é mais efetiva na redução da FAPO (RR 0,46, IC 95% 0,27-0,78), diferentemente do encontrado com bisoprolol e metoprolol<sup>32</sup>.

DiDomenico e Massad<sup>33</sup>, em uma análise de 8 grandes estudos envolvendo 20.193 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, concluíram que a estratégia mais efetiva para prevenção da FAPO envolve múltiplas intervenções. Na ausência de contraindicações, todos os pacientes devem receber betabloqueadores antes e após o procedimento cirúrgico. Para pacientes com um ou mais fatores de risco para FAPO, regimes consistindo de sotalol ou betabloqueadores em combinação com amiodarona parecem ser os mais seguros e efetivos.

No entanto, Mahoney et al.<sup>4</sup>, em 2002, considerando US\$ 5.000,00 como custo aceitável para cada episódio de FAPO evitado, concluíram que o uso de amiodarona por via intravenosa, no pós-operatório de revascularização miocárdica, não apresenta boa relação custo-efetividade. Essa profilaxia seria recomendada apenas para 5% dos portadores de doenças valvares com risco de fibrilação atrial > 45% e para dois terços dos pacientes revascularizados e valvulopatas com risco preditivo de fibrilação atrial > 30%. A relação custo-efetividade da amiodarona varia com o tipo de cirurgia realizada e com risco preditivo de FAPO. Outro estudo determinou uma relação custo-efetividade com a amiodarona em pacientes sem história prévia de fibrilação atrial, idade > 70 anos e intolerância a betabloqueadores<sup>34</sup>.

## Outras estratégias

Outros fármacos antiarrítmicos também foram testados na prevenção de FAPO. Procainamida, propafenona e digitálicos não demonstraram resposta consistente na prevenção, resultados confirmados com metanálises, e, portanto, foram abandonados como medida profilática<sup>3,7,35,36</sup>. A flecainida não tem sido investigada extensivamente, em decorrência dos riscos associados com agentes da classe IC em coronariopatas<sup>35</sup>.

Os bloqueadores de canal de cálcio não diidropiridínicos foram estudados em vários ensaios clínicos, que geraram uma recente metanálise, a qual concluiu que esses fármacos reduziram o risco de taquiarritmia supraventricular (RR 0,62, IC 95% 0,41-0,93). No entanto, em alguns estudos, sua

utilização foi associada ao aumento da incidência de bloqueio atrioventricular e síndrome de baixo débito, que poderia estar relacionado com suas ações cronotrópica e inotrópica negativas. Em resumo, a utilização de bloqueadores de canal de cálcio não diidropiridínicos deve ser considerada com cautela até que mais dados sobre seu perfil de segurança estejam disponíveis<sup>37</sup>.

O uso de sulfato de magnésio é controverso para profilaxia da FAPO<sup>38-40</sup>. A depleção intracelular de magnésio durante a cirurgia cardíaca pode predispor a arritmias no pós-operatório, principalmente as supraventriculares<sup>12</sup>. Metanálises<sup>30,41</sup> concluíram que a administração de magnésio foi eficaz para reduzir a FAPO, com eficácia semelhante à dos antiarrítmicos comuns. No entanto, o número de pacientes incluídos foi pequeno e o desenho variou entre os diferentes estudos, limitando, dessa forma, a interpretação dos resultados. A mais recente e maior metanálise<sup>42</sup>, que abrangeu um total de 3.696 pacientes, obteve resultados conflitantes, pois, quando incluídos todos os estudos na análise, foi obtida redução da taxa de FAPO (RR 0,69, IC 95% 0,53-0,90); porém, quando incluídos apenas estudos de alta qualidade (Jadad > 3), não foi encontrado benefício (RR 0,85, IC 95% 0,66-1,11). Outro fator que colabora para o questionamento dessa estratégia na prevenção da FAPO é que não foi observada redução de acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, morte e tempo de internação na análise<sup>42</sup>. Embora existam controvérsias quanto ao uso de sulfato de magnésio para prevenção da FAPO, os níveis séricos de magnésio devem ser controlados em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca<sup>12</sup>.

Marcapassos atriais têm sido utilizados na prevenção da FAPO, principalmente influenciando, de forma favorável, a condução intra-atrial e a refratariedade atrial<sup>7,43-45</sup>. Vários mecanismos poderiam explicar o efeito antiarrítmico, dentre os quais: redução da bradicardia induzida pela dispersão da repolarização atrial, contribuição para o substrato eletrofisiológico da fibrilação atrial<sup>46</sup>, sobre-estimulação atrial para supressão de extrassístoles atriais e evitando gatilho para fibrilação atrial<sup>47</sup>, e estimulação biatrial, que poderia mudar os padrões de ativação atrial, impedindo o desenvolvimento de reentrada intra-atrial<sup>48-50</sup>. Importante ressaltar que vários sítios de estimulação foram estudados, sendo a estimulação atrial direita e, principalmente, a biatrial as que demonstraram melhor benefício, principalmente no que se refere à redução da FAPO e do tempo de internação hospitalar<sup>51-56</sup>. Seu uso profilático para arritmias pós-operatórias não está, no entanto, bem estabelecido. Metanálises de ensaios clínicos<sup>57-59</sup> têm demonstrado, consistentemente, que tanto o simples-sítio como o duplo-sítio de estimulação atrial reduzem significativamente o risco de FAPO, tal como obtido por Arsenault et al.<sup>30</sup>: de 32,8% para 18,7% no grupo intervenção (RR 0,47, IC 95% 0,36-0,61; I(2) = 50%). No entanto, o número de pacientes inscritos foi pequeno e os sítios e protocolos de estimulação foram muito variáveis entre os estudos, gerando ressalvas em relação aos resultados. O principal efeito adverso da estimulação atrial profilática é o potencial efeito pró-arrítmico, que pode ser precipitado por problemas de sensibilidade ou perda de comando pela estimulação temporária<sup>60</sup>. Assim, mais estudos são necessários para determinar a verdadeira utilidade desse método para a prevenção da FAPO.

A partir dos resultados dos estudos mencionados, a European Society of Cardiology (ESC) publicou orientações de prevenção da FAPO, apresentadas, de forma resumida, na Tabela 1<sup>8</sup>.

**Tabela 1:** Medidas profiláticas para fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Classe de recomendação	Orientação
I	Utilização de betabloqueadores, ausência de contraindicações.
IIA	Administração perioperatória de amiodarona pode ser considerada terapia profilática na prevenção da FAPO
IIA	Administração pré-operatória de amiodarona pode ser utilizada em pacientes considerados de alto risco para o desenvolvimento de FAPO
IIB	Administração profilática de sotalol pode ser considerada em pacientes com risco de desenvolvimento de FAPO

Adaptado de Kirchhof et al.<sup>8</sup>

FAPO = fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Diversas estratégias de prevenção são estudadas atualmente. A seguir são apresentadas as últimas evidências utilizando novas ferramentas na prevenção.

Em relação à terapia com estatinas, metanálise publicada em 2016<sup>61</sup>, que incluiu 20 ensaios clínicos abrangendo um total de 1.116 pacientes, concluiu que a utilização pré-operatória de estatinas poderia reduzir em 50% a chance de FAPO (RR 0,50, IC 95% 0,41-0,61;  $P < 0,0001$ ). Os maiores benefícios foram observados em pacientes em uso de atorvastatina e submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica, benefícios esses possivelmente associados ao poder da atorvastatina em reduzir a inflamação na doença arterial coronária<sup>61</sup>. Em contraposição às metanálises, dois ensaios clínicos determinaram resultados contrários ao uso de estatinas na prevenção da FAPO. Carrascal et al.<sup>62</sup> publicaram um ensaio clínico com 90 pacientes, testando a utilização de atorvastatina na profilaxia da FAPO em cirurgia valvular. Foi detectado que a intervenção farmacológica não resultou em redução das taxas de FAPO ( $P = 0,226$ ), demonstrando a ineficácia nesse tipo de cirurgia. Zheng et al.<sup>63</sup>, em ensaio clínico com 1.922 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca eletiva em um centro chinês, demonstraram ausência de relevância clínica na utilização de rosuvastatina na prevenção da FAPO (rosuvastatina 21,1% vs. placebo 20,5%, RR 1,04, IC 95% 0,84-1,30;  $P = 0,72$ ). O esquema utilizou dose de 20 mg, com início pelo menos 8 dias antes do procedimento. Dentre os desfechos secundários, foi verificada diferença estatisticamente significativa na presença de disfunção renal aguda no grupo intervenção ( $P = 0,005$ )<sup>63</sup>. A presença desses dados controversos ainda não estabelece uma conduta consensual na utilização de estatinas na prevenção da FAPO.

Os danos do estresse oxidativo ocorrem nos átrios de pacientes com fibrilação atrial, o que pode contribuir para o remodelamento elétrico<sup>64</sup>. Metanálise publicada por Baker e Coleman<sup>65</sup>, em 2016, demonstrou benefício na redução da FAPO (RR 0,44, IC 95% 0,32-0,61). Salienta-se o alto grau de heterogeneidade dos 11 estudos avaliados e também a

reduzida amostra de pacientes ( $n = 1.039$ ), demonstrando a necessidade de dados mais concretos para a utilização clínica dessa profilaxia<sup>65</sup>.

Estudos experimentais com ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) demonstram efeitos antiarrítmicos significativos no miocárdio atrial e, conseqüentemente, reduzem a vulnerabilidade da indução de fibrilação atrial. O suposto mecanismo antiarrítmico seria a modulação da conexina cardíaca<sup>66,67</sup>. Metanálise publicada por Zhang et al.<sup>68</sup>, em 2014, que incluiu 13 estudos observacionais e mais de 50 mil pacientes, não demonstrou benefício da utilização de PUFA ( $P = 0,110$ ). Nesse mesmo sentido, outra metanálise<sup>69</sup> utilizando 8 ensaios clínicos randomizados com 2.687 pacientes também não demonstrou benefício (RR 0,86, IC 95% 0,71-1,04).

Anti-inflamatórios não esteroides foram testados por Cheruku et al.<sup>70</sup>, que randomizaram 100 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica em 2 braços: o primeiro recebendo cetorolaco por via endovenosa e, posteriormente, ibuprofeno por via oral; e o outro braço recebendo tratamento convencional. FAPO ocorreu em 28,6% dos pacientes do grupo controle e em 9,8% dos pacientes do grupo intervenção ( $P < 0,017$ ). No entanto, a relação risco vs. benefício de tal estratégia profilática permanece incerta, dado que esses agentes são potencialmente associados com nefrotoxicidade, que pode ser agravada no período pós-operatório, principalmente em pacientes idosos.

O grupo dos anti-inflamatórios esteroides, por sua vez, foi testado em um ensaio clínico randomizado multicêntrico<sup>71</sup>, em que 241 pacientes consecutivos submetidos a cirurgia cardíaca foram randomizados para receber 100 mg de hidrocortisona ou placebo. A incidência de FAPO nas primeiras 84 horas foi significativamente inferior no grupo hidrocortisona (30%), comparativamente ao grupo placebo (48%) (RR 0,54, IC 95% 0,35-0,83;  $P = 0,004$ ). Cappabianca et al.<sup>72</sup>, em metanálise que incluiu 31 ensaios clínicos e um total de 1.974 pacientes, detectaram redução na prevalência de FAPO (RR 0,56, IC 95% 0,44-0,72;  $P < 0,0001$ ). Houve, também, redução do tempo de internação (diferença média = -0,8 dia; IC 95% -1,4 dia a -0,2 dia;  $P = 0,01$ ). Não foram registrados aumento de infecção pós-operatória e redução de mortalidade<sup>72</sup>. Viviano et al.<sup>73</sup> sugerem que a dose ideal de corticoide deveria ser a classificada como moderada (50-210 mg de dexametasona ou 200-1.000 mg/dia de hidrocortisona), que acarreta benefício na supressão da FAPO sem aumento de morbimortalidade relacionada a efeito colateral do fármaco.

A propriedade anti-inflamatória da colchicina motivou alguns estudos na prevenção da FAPO. Em 2014, foi publicada uma metanálise que incluiu os 3 ensaios clínicos do fármaco, reunindo 584 pacientes, em que foi observada redução da prevalência de FAPO associada ao uso do medicamento (RR 0,44, IC 95% 0,29-0,66;  $P < 0,001$ )<sup>74</sup>. Também em 2014, o estudo italiano *COLchicine for Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome and Post-operative Atrial Fibrillation (COPPS-2)*<sup>75</sup> comprovou o benefício da colchicina na redução da síndrome de pós-pericardiotomia, não observando redução da prevalência de FAPO, um dos objetivos secundários do estudo. Diante desses achados, estudos adicionais serão necessários para confirmar o real benefício da colchicina na redução de eventos arrítmicos.

## CONCLUSÃO

Embora várias intervenções tenham demonstrado redução significativa da incidência de FAPO, é ainda controverso se elas poderão traduzir uma relevante redução de eventos clínicos, principalmente relacionados com acidente vascular cerebral. Além disso, o efeito dessas intervenções sobre o tempo de internação e os custos econômicos também permanece duvidoso. Existem à disposição diversas estratégias de prevenção da FAPO. No entanto, a evidência atual sugere que betabloqueadores são eficazes e seguros, e podem ser utilizados na maioria dos pacientes. Portanto, salvo em caso de contraindicação, os betabloqueadores devem ser continuados ou iniciados no período perioperatório em todos os pacientes. E, mais importante, nunca realizar a descontinuação do fármaco. Amiodarona ou sotalol podem ser adicionados com segurança em pacientes de alto risco para FAPO. A estimulação biatrial mostrou ser eficaz; no entanto, sua complexidade limita sua aplicação em larga escala. Embora existam poucos dados a respeito da utilidade de magnésio, estatinas, PUFA e corticosteroides, sua adição a um betabloqueador pode ser benéfica em casos selecionados.

## REFERÊNCIAS

- Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5):742-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.023>
- Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, et al. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg*. 1993;56(3):539-49. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(93\)90894-N](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(93)90894-N)
- Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, et al. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation*. 1991;84(5 Suppl):III236-44.
- Mahoney EM, Thompson TD, Veledar E, et al. Cost-effectiveness of targeting patients undergoing cardiac surgery for therapy with intravenous amiodarone to prevent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):737-45. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02003-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02003-X)
- Mariscalco G, Engström KG. Atrial fibrillation after cardiac surgery: Risk factors and their temporal relationship in prophylactic drug strategy decision. *Int J Cardiol*. 2008;129(3):354-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.07.123>
- Zaman AG, Archbold RA, Helft G, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification. *Circulation*. 2000;101(12):1403-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.101.12.1403>
- 2011 Writing Group Members, Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:104-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181fa3cf4>
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- Balser JR. Pro: All patients should receive pharmacologic prophylaxis for atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999;13(1):98-100. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770\(99\)90182-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770(99)90182-9)
- Weber UK, Osswald S, Huber M, et al. Selective versus non-selective antiarrhythmic approach for prevention of atrial fibrillation after coronary surgery: is there a need for pre-operative risk stratification? A prospective placebo-controlled study using low-dose sotalol. *Eur Heart J*. 1998;19(5):794-800.
- Hogue CW Jr. Con: All patients should not receive pharmacologic prophylaxis for atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999;13(1):101-4. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770\(99\)90183-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770(99)90183-0)
- Bradley D, Creswell LL, Hogue CW, et al. 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):395-475. DOI: [http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.2\\_suppl.395](http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.2_suppl.395)
- Connolly SJ, Cybulsky I, Lamy A, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of prophylactic metoprolol for reduction of hospital length of stay after heart surgery: The  $\beta$ -Blocker Length Of Stay (BLOS) study. *Am Heart J*. 2003;145(2):226-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mhj.2003.147>
- Ferguson TB, Coombs LP, Peterson ED, Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Surgery Database. Preoperative beta-blocker use and mortality and morbidity following CABG surgery in North America. *JAMA*. 2002;287(17):2221-7.
- Merritt JC, Niebauer M, Tarakji K, et al. Comparison of effectiveness of carvedilol versus metoprolol or atenolol for atrial fibrillation appearing after coronary artery bypass grafting or cardiac valve operation. *Am J Cardiol*. 2003;92(6):735-6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00842-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00842-7)
- Maniar PB, Balcetyte-Harris N, Tamis JE, et al. Intravenous versus oral beta-blockers for prevention of post-CABG atrial fibrillation in high-risk patients identified by signal-averaged ECG: lessons of a pilot study. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7(2):158-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1027467617722>
- Silva RG, Lima GG, Laranjeira A, et al. Fatores de risco e morbimortalidade associados à fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(2):99-104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2004001400002>
- Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD003611.
- Khan J, Khan N, Loisa E, et al. Increasing Occurrence of Postoperative Atrial Fibrillation in Contemporary Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(5):1302-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2016.02.013>
- Gomes JA, Ip J, Santoni-Rugui F, et al. Oral d,l sotalol reduces the incidence of postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass surgery patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(2):334-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00213-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00213-2)
- Suttrop MJ, Kingma JH, Peels HO, et al. Effectiveness of sotalol in preventing supraventricular tachyarrhythmias shortly after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 1991;68(11):1163-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90188-Q](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(91)90188-Q)
- Sanjuán R, Blasco M, Carbonell N, et al. Preoperative use of sotalol versus atenolol for atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(3):838-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2003.06.014>
- Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006;27(23):2846-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl272>
- Polster P, Broekhuysen J. The adrenergic antagonism of amiodarone. *Biochem Pharmacol*. 1976;25(2):131-4. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952\(76\)90279-3](http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952(76)90279-3)
- Giri S, White CM, Dunn AB, et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery, the Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2001;357(9259):830-6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04196-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04196-9)
- Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, et al. Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair: PAPABEAR: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(24):3093-100. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.24.3093>
- Gillespie EL, Coleman CI, Sander S, et al. Effect of prophylactic amiodarone on clinical and economic outcomes after cardiothoracic surgery: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2005;39(9):1409-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1E592>

28. Aasbo JD, Lawrence AT, Krishnan K, Kim MH, Trohman RG. Amiodarone prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2005;143(5): 327-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-143-5-200509060-00008>
29. Patel AA, White CM, Gillespie EL, et al. Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63(9):829-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp050454>
30. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD003611.
31. Chatterjee S, Sardar P, Mukherjee D, et al. Timing and Route of Amiodarone for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: A Network Regression Meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36(8):1017-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/pace.12140>
32. Zhu J, Wang C, Gao D, et al. Meta-analysis of amiodarone versus  $\beta$ -blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery. *Intern Med J.* 2012;42(10):1078-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02844.x>
33. DiDomenico RJ, Massad MG. Pharmacologic strategies for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(2):728-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.03.037>
34. Reddy P, Dunn AB, White CM, et al. An economic analysis of amiodarone versus placebo for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery. *Pharmacotherapy.* 2002;22(1):75-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1592/phco.22.1.75.33498>
35. Gold MR, O'Gara PT, Buckley MJ, et al. Efficacy and safety of procainamide in preventing arrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol.* 1996;78(9):975-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(96\)00519-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(96)00519-X)
36. Merrick AF, Odom NJ, Keenan DJ, et al. Comparison of propafenone to atenolol for the prophylaxis of postcardiotomy supraventricular tachyarrhythmias: a prospective trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1995;9(3):146-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940\(05\)80062-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940(05)80062-4)
37. Wijesundera DN, Beattie WS, Rao V, et al. Calcium antagonists reduce cardiovascular complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(9):1496-505. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00191-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00191-8)
38. Solomon AJ, Berger AK, Trivedi KK, et al. The combination of propranolol and magnesium does not prevent postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(1):126-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)01187-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(99)01187-X)
39. Wistbacka JO, Koistinen J, Karlqvist KE, et al. Magnesium substitution in elective coronary artery surgery: a double-blind clinical study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995;9(2):140-6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770\(05\)80184-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770(05)80184-3)
40. Zangrillo A, Landoni G, Sparicio D, et al. Perioperative magnesium supplementation to prevent atrial fibrillation after off-pump coronary artery surgery: a randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19(6):723-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2005.02.015>
41. Miller S, Crystal E, Garfinkle M, et al. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Heart.* 2005;91(5):618-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2004.033811>
42. De Oliveira GS Jr, Knautz JS, Sherwani S, et al. Systemic magnesium to reduce postoperative arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(4):643-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2012.03.012>
43. Steinberg JS, Zelenkofske S, Wong SC, et al. Value of the P-wave signal-averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation.* 1993;88(6):2618-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.88.6.2618>
44. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
45. Archbold RA, Schilling RJ. Atrial pacing for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: a review of the literature. *Heart.* 2004;90(2):129-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2003.015412>
46. Satoh T, Zipes DP. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7(9):833-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.1996.tb00596.x>
47. Gillis AM, Wyse DG, Connolly SJ, et al. Atrial pacing periablation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 1999;99(19):2553-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.99.19.2553>
48. Prakash A, Delfaut P, Krol RB, et al. Regional right and left atrial activation patterns during single- and dual-site atrial pacing in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1998;82(10):1197-204. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00604-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00604-3)
49. Daubert JC, Mabo P. Atrial pacing for the prevention of postoperative atrial fibrillation: how and where to pace? *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1423-7.
50. Fan K, Lee K, Lau C-P. Mechanisms of biatrial pacing for prevention of postoperative atrial fibrillation—insights from a clinical trial. *Card Electrophysiol Rev.* 2003;7(2):147-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1027463516813>
51. Fan K, Lee KL, Chiu CS, et al. Effects of biatrial pacing in prevention of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2000;102(7):755-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.7.755>
52. Daoud EG, Dabir R, Archambeau M, et al. Randomized, double-blind trial of simultaneous right and left atrial epicardial pacing for prevention of post-open heart surgery atrial fibrillation. *Circulation.* 2000;102(7):761-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.7.761>
53. Levy T, Fotopoulos G, Walker S, et al. Randomized controlled study investigating the effect of biatrial pacing in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 2000;102(12):1382-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.12.1382>
54. Greenberg MD, Katz NM, Luliano S, et al. Atrial pacing for the prevention of atrial fibrillation after cardiovascular surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1416-22. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00610-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00610-0)
55. Gerstenfeld EP, Khoo M, Martin RC, et al. Effectiveness of bi-atrial pacing for reducing atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *J Interv Card Electrophysiol.* 2001;5(3):275-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1011412715439>
56. Blommaert D, Gonzalez M, Mucumbitsi J, et al. Effective prevention of atrial fibrillation by continuous atrial overdrive pacing after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1411-5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00608-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00608-2)
57. Fuller JA, Adams GG, Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Is it a disorder of the elderly? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97(6):821-5.
58. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1370-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.058>
59. Phan K, Ha HSK, Phan S, et al. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(6):817-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezu551>
60. Chung MK. Proarrhythmic effects of post-operative pacing intended to prevent atrial fibrillation: evidence from a clinical trial. *Card Electrophysiol Rev.* 2003;7(2):143-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1027411532743>
61. Rezaei Y, Gholami-Fesharaki M, Dehghani MR, et al. Statin Antiarrhythmic Effect on Atrial Fibrillation in Statin-Naive Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016;21(2):167-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1074248415602557>
62. Carrascal Y, Arnold RJ, De La Fuente L, et al. Efficacy of atorvastatin in prevention of atrial fibrillation after heart valve surgery in the PROFACE trial (PROphylaxis of postoperative atrial Fibrillation After

- Cardiac surgEry). *J Arrhythmia*. 2016;32(3):191-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joa.2016.01.010>
63. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1744-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1507750>
64. Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, et al. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit*. 2003;9(9):RA225-9.
65. Baker WL, Coleman CI. Meta-analysis of ascorbic acid for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am J Health Pharm*. 2016;73(24):2056-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp160066>
66. Jahangiri A, Leifert WR, Patten GS, et al. Termination of asynchronous contractile activity in rat atrial myocytes by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Mol Cell Biochem*. 2000;206(1-2):33-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1007025007403>
67. Sarrazin J-F, Comeau G, Daleau P, et al. Reduced incidence of vagally induced atrial fibrillation and expression levels of connexins by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(15):1505-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.05.046>
68. Zhang B, Zhen Y, Tao A, et al. Polyunsaturated fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiol*. 2014;63(1):53-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.06.014>
69. Mariani J, Doval HC, Nul D, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e005033. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.112.005033>
70. Cheruku KK, Ghani A, Ahmad F, et al. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory medications for prevention of atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Prev Cardiol*. 2004;7(1):13-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1520-037X.2004.3117.x>
71. Halonen J, Halonen P, Järvinen O, et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297(14):1562-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.297.14.1562>
72. Cappabianca G, Rotunno C, de Luca Tupputi Schinosa L, et al. Protective effects of steroids in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized double-blind trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(1):156-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2010.03.015>
73. Viviano A, Kanagasabay R, Zakkari M. Is perioperative corticosteroid administration associated with a reduced incidence of postoperative atrial fibrillation in adult cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(2):225-9.
74. Trivedi C, Sadadia M. Colchicine in prevention of atrial fibrillation following cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *Indian J Pharmacol*. 2014;46(6):590-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0253-7613.144905>
75. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(10):1016-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.11026>