

CAROLINA MARIA PINTO DOMINGUES DE CARVALHO E SILVA

O efeito das estatinas na prevenção de complicações pós-operatórias em pacientes adultos submetidos a cirurgias cardíaca e não-cardíaca: revisão sistemática e metanálise com análise sequencial de estudos randomizados

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar

**SÃO PAULO
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Carolina Maria Pinto Domingues de Carvalho e
O efeito das estatinas na prevenção de
complicações pós-operatórias em pacientes adultos
submetidos a cirurgias cardíaca e não-cardíaca :
revisão sistemática e metanálise com análise
sequencial de estudos randomizados / Carolina Maria
Pinto Domingues de Carvalho e Silva. -- São Paulo,
2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientadora: Ludhmila Abrahão Hajjar.

Descritores: 1.Cirurgia não-cardíaca 2.Cirurgia
cardíaca 3.Estatinas 4.Complicações pós-operatórias
5.Metanálise 6.Estudos clínicos randomizados

USP/FM/DBD-241/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

Aos meus pais Tássio e Célia, por terem me oferecido a base dos meus valores e da minha formação, amparando com amor incondicional e presença constante a busca de todos os meus sonhos.

Aos meus irmãos Clarisse e Tássio Junior, por seu amor e amizade, que me acompanham aonde quer que eu esteja.

Ao meu marido Rubens pelo amor verdadeiro, pelo companheirismo e apoio incondicional em todos os momentos.

À minha filha Isabela por ser a luz que ilumina meu espírito e meu coração.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, pelos ensinamentos, por todas as oportunidades a mim proporcionadas, por me fazer descobrir habilidades e alcançar voos nunca imaginados, e principalmente, por sempre ter acreditado em mim.

À Profa. Dra. Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, pelos ensinamentos, pelo estímulo e pela referência de dedicação à profissão

À Profa. Dra. Lilia Nigro Maia, pelo incentivo desde a faculdade, pelo exemplo que despertou em mim a paixão pela cardiologia e por ter me iniciado no mundo da pesquisa clínica.

Ao Dr. Mauricio de Nassau Machado, por todos os ensinamentos e especialmente pelo exemplo de postura e de caráter na carreira médica e acadêmica.

Aos amigos do Icesp: Silvia Moulin, Isabela Bispo e Giovanni Pinto, pela amizade e companheirismo, além de todo o apoio ao longo da jornada desta tese.

Às amigas Cristina Bittar e Marília Higuchi, pela cumplicidade e pelos momentos compartilhados ao longo destes anos.

À Márcia Cavalcante, não só pelo apoio administrativo fundamental, mas também pela alegria, dedicação e carinho que transmite à nossa rotina diária.

À minha sogra Carolina Iaconelli, pelo apoio que possibilitou minha dedicação a esta tese, pelo companheirismo e especialmente pelo cuidado e amor por minha filha Isabela.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de quadros	
Lista de figuras	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 Introdução.....	1
1.1 Hipótese	5
2 OBJETIVOS	6
2.1 Objetivo Principal.....	7
2.2 Objetivos Secundários.....	7
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	8
3.1 Complicações Cirúrgicas.....	9
3.2 Fisiopatologia das Complicações Cardiovasculares.....	12
3.3 Estratégias Pré-operatórias Medicamentosas para Prevenção de Complicações Cardiovasculares	14
3.3.1 Cirurgia não-cardíaca.....	15
3.3.2 Cirurgia cardíaca	18
3.4 Estatinas e Prevenção de Complicações Cardiovasculares Perioperatórias	21
3.4.1 Cirurgia não-cardíaca.....	24
3.4.2 Cirurgia cardíaca	27
3.5 Metanálises Avaliando o Papel Preventivo das Estatinas no Cenário Combinando de Cirurgia Cardíaca e Não-Cardíaca.....	30
4 MÉTODOS.....	32
4.1 Estratégia de Busca	33
4.2 Seleção dos Estudos.....	34
4.3 Coleta dos Dados, Segurança e Validação	35
4.4 Desfechos Clínicos.....	36
4.5 Avaliação da Qualidade Metodológica dos Estudos.....	36
4.6 Análise Estatística	37
5 RESULTADOS.....	39
5.1 Resultados das Buscas	40
5.2 Análise Descritiva dos Estudos Incluídos	41
5.3 Análise do Risco de Viés dos Estudos Incluídos	52
5.4 Desfechos Clínicos.....	55
5.4.1 Infarto agudo do miocárdio.....	55
5.4.2 Acidente vascular cerebral	56
5.4.3 Insuficiência renal aguda.....	57
5.4.4 Mortalidade.....	59
5.5 Influência do Regime de Estatinas nos Desfechos.....	62

6	DISCUSSÃO	64
6.1	Significado e Impacto dos Principais Achados	65
6.2	Limitações e Qualidades	69
7	CONCLUSÃO	71
8	ANEXO	73
9	REFERÊNCIAS	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	-	Ácido acetilsalicílico
ARR	-	Aumento do risco relativo
AVC	-	Acidente vascular cerebral
BRA	-	Bloqueador do receptor de angiotensina
FA	-	Filbrilação atrial
IAM	-	Infarto agudo do miocárdio
IC	-	Intervalo de confiança
IECA	-	Inibidor de enzima de conversão de angiotensina
IRA	-	Insuficiência renal aguda
ITT	-	Análise por intenção de tratar (<i>intention-to-treat analysis</i>)
LDL	-	Lipoproteína de baixa densidade
MACE	-	Eventos adversos cardiovasculares maiores
NNH	-	Número necessário para causar dano (<i>number needed to harm</i>)
NNT	-	Número necessário para tratar (<i>number needed to treat</i>)
OR	-	Razão de chances (<i>odds ratio</i>)
RR	-	Risco relativo
RRR	-	Redução do risco relativo
TSA	-	Análise sequencial de estudos (<i>trial sequential analysis</i>)

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Diferentes estatinas, doses e potência hipolipemiante	21
Quadro 2 - Efeitos pleiotrópicos das estatinas.....	23
Quadro 3 - Motivos de exclusão dos respectivos estudos	42
Quadro 4 - Principais características dos estudos incluídos na metanálise.....	44
Quadro 5 - Principais características dos estudos incluídos na metanálise.....	44
Quadro 6 - Características adicionais dos estudos incluídos.....	47
Quadro 7 - Principais tipos de cirurgias incluídas na metanálise	50
Quadro 8 - Efeito das estatinas comparados a controle nos desfechos pós-operatórios.....	61
Quadro 9 - Avaliação dos desfechos nos estudos avaliando pacientes virgens de estatinas.....	63

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Fluxograma do estudo referente à busca na literatura.....40
- Figura 2 - Tipo de estatinas e respectivas doses utilizadas nos estudos incluídos nesta metanálise51
- Figura 3 - Resumo do risco de viés: representação gráfica do risco de viés: revisão do julgamento dos pesquisadores sobre cada item da avaliação de risco de viés, com avaliação individual de cada estudo incluído53
- Figura 4 - Representação gráfica do risco de viés: revisão do julgamento dos pesquisadores sobre cada item da avaliação do risco de viés, apresentado na forma de porcentagem do conjunto de todos os estudos incluídos54

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Infarto agudo do miocárdio, *Forrest Plot* para infarto agudo do miocárdio pós-operatório em pacientes em uso de estatinas comparados a controle55
- Gráfico 2 - Acidente vascular cerebral. *Forrest Plot* para acidente vascular cerebral pós-operatório em pacientes em uso de estatinas comparados a controle57
- Gráfico 3 - Insuficiência renal aguda. *Forrest Plot* para insuficiência renal aguda pós operatória em pacientes em uso de estatinas comparados a controle58
- Gráfico 4 - Mortalidade. *Forrest Plot* para mortalidade pós-operatória em pacientes em uso de estatinas comparados a controle59

RESUMO

Silva CMPDC. *O efeito das estatinas na prevenção de complicações pós-operatórias em pacientes adultos submetidos a cirurgias cardíaca e não-cardíaca*: revisão sistemática e metanálise com análise sequencial dos estudos randomizados [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: Estudos anteriores sugerem possível benefício do uso perioperatório das estatinas para redução de eventos cardiovasculares pós-operatórios. Metanálise previamente publicada demonstra que as estatinas reduzem mortalidade e infarto perioperatório em pacientes submetidos a cirurgia não-cardíaca. Entretanto, novas evidências em cirurgia cardíaca sugerem efeitos neutros ou mesmo deletérios das estatinas, sendo que metanálise recente demonstrou aumento da incidência de insuficiência renal aguda e tendência a maior mortalidade pós-operatória. Devido aos resultados conflitantes e escassez de evidências definitivas, foi realizada uma revisão sistemática e metanálise de estudos randomizados para avaliar os efeitos do uso perioperatório das estatinas em cirurgia cardíaca e não-cardíaca. **Objetivo:** Avaliar em pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca e não-cardíaca a associação entre o uso perioperatório de estatinas e a incidência pós-operatória de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência renal aguda e mortalidade. **Metodologia:** As bases de dados Pubmed, EMBASE e Cochrane foram avaliadas por 2 pesquisadores independentes até 1º de maio de 2018 para busca de artigos apropriados. Foram incluídos estudos randomizados que avaliaram o uso perioperatório de estatinas comparadas a placebo ou a nenhum tratamento em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e não-cardíaca. Foram calculados o risco relativo (RR) ou razão de chances (ou *odds ratio*, OR) e intervalo de confiança 95% (IC 95%) por meio de

metanálise de efeitos fixos. Foi realizada a análise sequencial dos estudos (*trial sequential analysis*, TSA) para quantificar a confiabilidade estatística dos dados. A metodologia Cochrane foi utilizada. Os desfechos primários foram definidos como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência renal aguda e mortalidade no período pós-operatório.

Resultados: Foram incluídos 35 estudos randomizados totalizando 8200 pacientes. O uso de estatina comparado ao controle foi associado a menor incidência de infarto em pacientes submetidos a cirurgia não-cardíaca (OR=0,44 [IC 95%, 0,30-0,64], $p < 0,0001$), mas não em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (OR=0,93 [IC 95%, 0,70-1,24], $p = 0,61$). O uso da estatina foi associado a maior incidência de insuficiência renal aguda em cirurgia cardíaca (RR=1,15 [IC 95%, 1,00-1,31], $p = 0,05$), mas não em cirurgia não-cardíaca (RR=1,52 [IC 95%, 0,71-3,26], $p = 0,28$). Não foi observado impacto do uso das estatinas na ocorrência de acidente vascular cerebral e mortalidade em ambos os grupos cirúrgicos. No entanto, a análise dos estudos com baixo risco de viés em cirurgia cardíaca demonstrou maior mortalidade com o uso de estatinas comparadas a placebo (OR=3,71 [IC 95%, 1,03-13,34], $p = 0,04$). A análise sequencial dos estudos (TSA) não sugeriu conclusões definitivas sobre o assunto.

Conclusão: As estatinas parecem ter efeito protetor contra infarto pós-operatório em cirurgia não-cardíaca, mas estão associadas a maior risco de insuficiência renal aguda em cirurgia cardíaca. Possíveis efeitos positivos ou negativos sobre a mortalidade não podem ser excluídos. Os dados dos estudos randomizados disponíveis até o momento ainda são insuficientes para conclusões definitivas sobre o uso perioperatório das estatinas. Estudos randomizados adicionais são necessários para avaliar o perfil de segurança e possíveis efeitos benéficos destas medicações nos desfechos pós-operatórios.

Descritores: cirurgia não-cardíaca; cirurgia cardíaca; estatinas; complicações pós-operatórias; metanálise; estudos clínicos randomizados.

ABSTRACT

Silva CMPDC. *Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2018.

Introduction: Previous studies supported potential beneficial effects of perioperative statin therapy to reduce postoperative complications. Accordingly, previous meta-analysis concluded that statin treatment decreases the perioperative incidence of mortality and myocardial infarction in non-cardiac surgery. In contrast, growing evidences on perioperative statins administration in cardiac surgery setting suggested neutral or even detrimental results. A recent systematic review and meta-analysis found that perioperative statin therapy in this population was associated with an increased incidence of postoperative acute kidney injury and a trend toward increased mortality. Due to the contrasting results and lack of definitive evidence, we performed a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials to examine the effects of perioperative statin therapy on postoperative outcomes in adult cardiac and non-cardiac surgery patients. **Objective:** To assess the association between perioperative statin therapy and postoperative myocardial infarction, stroke, acute kidney injury and mortality in patients submitted to cardiac and non-cardiac surgery. **Methods:** Pubmed, EMBASE, and Cochrane databases were searched through May 1st, 2018 for appropriate articles. Articles were independently assessed by 2 reviewers. Randomized controlled trials evaluating adult cardiac and non-cardiac surgery patients comparing perioperative statin therapy versus placebo or no treatment were included. Risk ratio (RR) or odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were obtained using fixed-effects meta-analyses. Trial sequential analysis (TSA) was performed to

quantify the statistical reliability of data. The Cochrane methodology was used. Main outcomes were postoperative myocardial infarction, stroke, acute kidney injury, and mortality. **Results:** Data from 35 randomized controlled trials involving 8200 patients were included. Perioperative statin therapy was associated with lower incidence of postoperative myocardial infarction in non-cardiac surgery compared to control (OR=0.44 [95% CI, 0.30-0.64], $p<0.0001$), but not in cardiac surgery OR=0.93 [95% CI, 0.70-1.24], $p=0.61$). Higher incidence of acute kidney injury was evident in cardiac surgery patients receiving perioperative statins (RR=1.15 [95% CI, 1.00-1.31], $p=0.05$), but not in the non-cardiac surgery population (RR=1.52 [95% CI, 0.71-3.26], $p=0.28$). No difference in postoperative stroke and mortality was present in patients undergoing either cardiac or non-cardiac surgery. However, low risk of bias trials performed in cardiac surgery showed a higher mortality with statins versus placebo (OR=3.71 [95% CI, 1.03-13.34], $p=0.04$). Trial sequential analysis suggested no firm conclusions on the topic. **Conclusions:** Statins appear to be protective against postoperative myocardial infarction in non-cardiac surgery and associated with an increased risk of acute kidney injury in cardiac surgery. Possible positive or even negative effects on mortality could not be excluded. There is still insufficient randomized data for firm conclusions on perioperative statin therapy. Further randomized controlled trials should evaluate both the safety profile and possible effects on patients' outcomes.

Descriptors: non-cardiac surgery; cardiac surgery; statins; meta-analysis; postoperative complications; randomized controlled trials.

1 INTRODUÇÃO

Mais de 200 milhões de cirurgias são realizadas anualmente no mundo¹. Apesar de avanços nas técnicas cirúrgicas, no manejo anestésico e nos cuidados perioperatórios, as complicações pós-operatórias ainda são frequentes². Ao se analisar procedimentos de baixo risco e eletivos, as taxas de mortalidade são próximas a 0,5%; no entanto, aumentam para 1% a 4% quando considerados os procedimentos de alto risco³. As complicações cirúrgicas estão associadas a piores desfechos mesmo a longo prazo, gerando incapacidade permanente em até 0,8% dos casos²⁻⁵. Assim, geram um impacto relevante na qualidade de vida dos pacientes.

Devido ao desenvolvimento e aperfeiçoamento dos cuidados de saúde nas últimas décadas, o número de indivíduos portadores de comorbidades crônicas submetidos a procedimentos cirúrgicos vem aumentando progressivamente^{6,7}. Neste contexto, as doenças cardiovasculares ganham especial importância, pois sua prevalência aumenta com a idade, da mesma forma que a necessidade de procedimentos cirúrgicos por diversas condições clínicas.

As complicações cardiovasculares são as causas mais comuns de morbimortalidade após cirurgias cardíacas e não-cardíacas, além de contribuírem com o prolongamento das internações e aumento dos custos⁸⁻

¹¹. Estudo americano recente com avaliação de dados de mais de

10.000.000 pacientes cirúrgicos mostrou que um em cada 33 pacientes submetidos a cirurgia não-cardíaca apresenta alguma complicação cardiovascular ainda durante a internação da cirurgia¹².

Em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, estas complicações estão relacionadas a somatória de múltiplos fatores tais como a manipulação coronária, problemas relacionados às anastomoses, trombozes de enxertos e danos relacionados a perfusão miocárdica e cardioproteção durante a circulação extracorpórea^{13,14}. Em pacientes submetidos a cirurgia não-cardíaca, as complicações cardiovasculares estão relacionadas com a instabilização de placas ateroscleróticas, desbalanço entre oferta e consumo de oxigênio, ativação simpática e estado de hipercoagulabilidade¹⁵⁻¹⁷. Além dos fatores anteriormente citados, a inflamação vascular e sistêmica relacionada ao trauma cirúrgico e anestésico desempenha papel chave na patogênese das complicações relacionadas a procedimentos cardíacos e não-cardíacos¹⁸⁻²⁰.

Assim, estratégias de prevenção de complicações perioperatórias são essenciais para a busca de melhores desfechos. Diversas medicações foram avaliadas com o intuito preventivo neste cenário, como o ácido acetilsalicílico, os betabloqueadores e a clonidina, e nenhuma destas intervenções mostrou-se ao mesmo tempo eficaz e segura²¹⁻²³.

As estatinas são drogas inibidoras da enzima HMG-CoA redutase (hidroximetilglutaril-coenzima A redutase), resultando em efeito inibidor da biosíntese de colesterol no fígado²⁴, e são indicadas primariamente para o tratamento das dislipidemias²⁵. No entanto, possuem diversos outros efeitos clinicamente relevantes na função endotelial, especialmente ações anti-

inflamatórias, estabilizadoras de placa e imunomoduladoras²⁶⁻²⁸, efeitos estes denominados pleiotrópicos. A associação destes efeitos à ação hipolipemiante destas drogas elevou as estatinas à condição de fármaco de primeira linha para a prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares^{25,29,30}.

Os múltiplos mecanismos de ação das estatinas tornam essa classe de fármacos atraente para a prevenção de eventos cardiovasculares no paciente cirúrgico. Dados de análises retrospectivas e pequenos estudos randomizados inicialmente favoreciam esta hipótese^{31,32}, especialmente em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e vascular^{33,34}. No entanto, as evidências mais recentes e advindas de estudos randomizados maiores não confirmam definitivamente o efeito protetor das estatinas no período perioperatório, além de levantar dúvidas quanto a sua relação com disfunção renal após cirurgia cardíaca^{35,36}. Metanálise recente em cirurgia cardíaca mostrou que estudos antigos e de menor qualidade sugerem efeitos protetores das estatinas, enquanto estudos mais recentes e de maior qualidade indicam efeitos deletérios na função renal³⁷. Em cirurgia não-cardíaca, parte representativa dos dados advém de estudos observacionais^{31,38} e da população de cirurgia vascular³³, sendo que as metanálises disponíveis até o momento não contemplam dois importantes estudos randomizados recentes que somam mais de 1000 pacientes no âmbito de cirurgia geral^{39,40}.

Dessa forma, analisando-se a evidência atual, não está definido o efeito das estatinas na prevenção das complicações pós-operatórias em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca ou a cirurgia não-cardíaca.

1.1 Hipótese

O uso de estatinas está associado a redução de complicações cardiovasculares pós-operatórias em cirurgia cardíaca e não-cardíaca.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

Avaliar o efeito do uso perioperatório de estatinas na incidência de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência renal aguda e mortalidade no período pós-operatório em pacientes adultos submetidos a cirurgia cardíaca e não-cardíaca.

2.2 Objetivos Secundários

a) Avaliar comparativamente o efeito do uso perioperatório das estatinas em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos cardíacos e não cardíacos.

b) Avaliar comparativamente o efeito do uso perioperatório das estatinas em pacientes em diferentes regimes da medicação: usuários crônicos *versus* pacientes virgens da medicação.

c) Avaliar se a terapia de manutenção com estatinas pós-operatória influencia os resultados.

d) Avaliar eventuais diferenças entre os efeitos das estatinas conforme a qualidade dos estudos incluídos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Complicações Cirúrgicas

As complicações cirúrgicas afetam aproximadamente 3% a 16% dos pacientes operados anualmente, sendo que 11% destes apresentam uma única complicação, enquanto 5% desenvolvem duas ou mais complicações^{1,2,41}. Assumindo uma taxa mínima de 3% de intercorrências, em torno de 7 milhões de pacientes por ano sofrem complicações cirúrgicas mundialmente; destes, 1 milhão morrem durante ou imediatamente após a cirurgia¹. Assim, a segurança cirúrgica emerge como problema de saúde pública global, o que é corroborado pela alarmante constatação de que cerca de metade destas complicações são preveníveis¹.

Coorte multicêntrica intercontinental recente com 44.000 participantes de 27 países mostrou que a maior parte das cirurgias eletivas no ambiente de internação são de risco intermediário ou alto². Neste estudo, 17,8% dos pacientes eram tabagistas, 10,3% portadores de doença isquêmica cardíaca, 11,5% diabéticos e 9,2% portadores de asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, com média de idade de 55 anos; nesta população, as complicações cardiovasculares responsáveis por 4,5% dos eventos pós-operatórios². Enquanto a taxa de mortalidade global da amostra foi de 0,5%, a mortalidade dentre os que apresentaram qualquer complicação foi de 2,8%, com aumento para 6,9 % no grupo de pacientes com complicações

cardiovasculares². De maneira não surpreendente, estes eventos foram responsáveis por pelo menos um terço das mortes perioperatórias⁴².

As complicações cardiovasculares mais frequentes são a injúria miocárdica (elevação de marcadores de necrose miocárdica sem critérios para síndrome coronária aguda), arritmias (especialmente a fibrilação atrial), infarto agudo do miocárdio (mais frequentemente o infarto sem supradesnivelamento do segmento ST), acidente vascular cerebral⁴³, tromboembolismo pulmonar, parada cardiorrespiratória não fatal e morte cardiovascular^{2,43}. As complicações cardiovasculares maiores (*major adverse cardiac events* ou MACE), embora possuam definição variável, em geral englobam infarto agudo do miocárdio, AVC e morte^{44,45}, grupo de eventos com maior potencial de impacto negativo na evolução destes pacientes. Dentre estes, o infarto agudo do miocárdio (IAM) é a complicação mais frequente²³.

Especificamente no cenário de cirurgias não-cardíacas, a cada ano, mais de 10 milhões de pacientes ao redor do mundo apresentarão MACE⁴³, que configuram a principal causa de mortalidade após intervenções não-cardíacas⁴⁶. Devereaux *et al.*⁸ descreveram em análise de coorte de mais de 8000 pacientes submetidos a cirurgia não-cardíaca que 74% dos infartos ocorrem nas primeiras 48 horas após a cirurgia, sendo 65% destes casos assintomáticos.

Smilowitz *et al.*⁴⁷, em recente publicação com análise de banco de dados americano de pacientes submetidos a cirurgia não-cardíaca, descreveram taxas de MACE de 3% e de IAM de 0,9%. Nesta publicação, foram avaliados mais de 300.000 casos de MACE perioperatórios, demonstrando que estes pacientes

apresentaram maior tempo de internação, maior incidência de choque e de parada cardiorrespiratória, além de maior mortalidade⁴⁷. Especificamente nos casos de IAM perioperatório, as taxas de mortalidade chegam a ser cinco vezes mais elevadas em comparação aos pacientes sem este evento (11,6% *versus* 2,2%), sendo que a maior parte dos óbitos ocorrem nas primeiras 48 horas após o episódio⁸.

No contexto de cirurgia cardíaca, as complicações cardiovasculares mais frequentes são a síndrome do baixo débito cardíaco, fibrilação atrial (FA), IAM, AVC e morte, além de complicações diretamente relacionadas a técnica cirúrgica: tamponamento cardíaco, oclusão de enxertos, problemas com suturas arteriais, dentre outros^{14,48}. Dados de publicação americana de banco de dados nacional do STS (*Society of Thoracic Surgeons*) com mais de 1.400.000 pacientes submetidos a revascularização miocárdica eletiva mostram taxa de mortalidade de 1,6%, e taxa de AVC de 1,1%⁴⁹. Dados de registro brasileiro multicêntrico com 1722 pacientes apontam taxa de mortalidade de 4%, taxa de AVC de 1,4% e de infarto perioperatório de 0,3%⁵⁰. O IAM relacionado a cirurgia cardíaca tem maior incidência nas cirurgias de revascularização miocárdica, atingindo de 2% a 10% dos procedimentos, geralmente até 4 dias da intervenção⁴⁸. Quanto à FA, as taxas são bastante variáveis basicamente pela diferença na definição e tipo de cirurgia cardíaca em questão, mas variam entre 20% e 50% dos pacientes¹⁴, sendo que estudo americano publicado em 2018 com mais de 11.000 pacientes consecutivos submetidos à revascularização miocárdica mostrou taxas de FA de 33%⁵¹. A importância da FA perioperatória após

cirurgia cardíaca reside na sua associação com aumento de morbidade (especialmente eventos embólicos incapacitantes), além de prolongar o tempo de internação e de aumentar a mortalidade⁵². A ocorrência de FA após cirurgia cardíaca está associada ao aumento de quatro vezes no risco de AVC embólico, e de três vezes no risco de morte cardiovascular⁵³.

3.2 Fisiopatologia das Complicações Cardiovasculares

As complicações cardiovasculares perioperatórias possuem etiologia multifatorial e decorrem da interação de alguns fatores:

- a) fatores pre-operatórios: fatores de risco para doença cardiovascular (como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e tabagismo); presença de cardiopatia prévia (doença arterial coronária, doença arterial periférica ou cerebrovascular, insuficiência cardíaca); cirurgia de emergência ou eletiva de grande porte; condições clínicas e funcionalidade do paciente na ocasião da cirurgia⁵⁴⁻⁵⁶.
- b) fatores intraoperatórios: fatores relacionados ao ato cirúrgico e anestésico propriamente ditos, como estimulação adrenérgica, hipovolemia, sangramento e resposta inflamatória^{16,17,57}.
- c) fatores pós-operatórios: choque, sangramento, hipoxemia, dor não paliada^{58,59}.

Embora estes fatores sejam reconhecidamente relacionados aos eventos perioperatórios, a fisiopatologia desta interação não é totalmente conhecida.

No contexto da cirurgia não-cardíaca, estes eventos eram atribuídos a presença de coronariopatia obstrutiva grave como condição primordial. Estas lesões originariam quadros isquêmicos frente a fatores indutores de desbalanço entre a oferta e o consumo de oxigênio, independente da ocorrência de trombose¹⁵. Esta teoria era reforçada pela observação de que os infartos perioperatórios cursavam com alterações transitórias do segmento ST, com necropsias demonstrando lesões coronárias importantes, porém sem evidência de trombo novo⁶⁰. No entanto, foi demonstrado que a maior parte destes eventos ocorriam em territórios não relacionados às lesões coronarianas mais graves⁶¹. Posteriormente, foi constatado que a abordagem pré-operatória destas lesões não previne complicações cardiovasculares⁶². Assim, a teoria de que o desbalanço oferta-consumo era causado exclusivamente pela diminuição na oferta de oxigênio associada a obstruções coronarianas graves não explica os eventos coronarianos perioperatórios. O surgimento do conceito da placa coronariana vulnerável aplicado ao contexto cirúrgico embasou nova teoria sobre estes eventos. Estas placas são caracterizadas por maior conteúdo lipídico e maior quantidade de células inflamatórias, no entanto com capa fibrosa mais fina - logo, com maior probabilidade de ruptura, independente de seu tamanho⁶³. Acredita-se que a intensa resposta inflamatória relacionada ao trauma cirúrgico seja o gatilho responsável por suscitar estes eventos, uma vez que causam estresse sobre as placas vulneráveis, favorecendo sua ruptura e trombose.

No âmbito da cirurgia cardíaca, a resposta inflamatória também desempenha papel chave na fisiopatologia destes eventos. Nestes

pacientes, múltiplos fatores convergem para intensa e complexa ativação da cascata inflamatória, tais como o trauma cirúrgico, a parada cardíaca induzida por solução cardioplégica, a circulação extracorpórea, e a lesão de isquemia-reperfusão, dentre outros⁶⁴. Todos estes fatores levam a liberação de citocinas, radicais livres de oxigênio, fatores de ativação plaquetária e leucocitária, óxido nítrico e endotelinas^{65,66}. A liberação sistêmica destas substâncias está relacionada à instabilidade hemodinâmica e complicações perioperatórias maiores, incluindo a isquemia miocárdica⁶⁶.

3.3 Estratégias Pré-operatórias Medicamentosas para Prevenção de Complicações Cardiovasculares

Devido à alta incidência de complicações cardiovasculares com importante efeito negativo na evolução destes pacientes, estratégias de prevenção vêm sendo testadas.

Os desfechos cirúrgicos dependem de condições inerentes ao procedimento em si, mas também do manejo adequado das condições subjacentes. Assim, o tratamento medicamentoso perioperatório adequado é essencial para o sucesso da intervenção a curto e longo prazo. As intervenções medicamentosas perioperatórias podem ser realizadas em três momentos: no pré-operatório (com introdução ou suspensão de medicações com potencial impacto em complicações cirúrgicas); no intraoperatório (com intervenções como controle glicêmico e antibioticoprofilaxia) e no pós-operatório (reiniciando ou introduzindo medicações de impacto a longo prazo)⁶⁷.

Alguns fármacos possuem efeito consagrado e muito bem estabelecido no manejo da doença cardiovascular aguda e crônica, com alta eficácia para prevenção secundária de eventos cardiovasculares maiores como infarto, AVC e morte. Assim, estas medicações foram também avaliadas como agentes potencialmente protetores contra eventos cardiovasculares perioperatórios. A seguir, serão discutidas as drogas potencialmente redutoras de eventos com base nas evidências disponíveis até este momento.

3.3.1 Cirurgia não-cardíaca

O uso perioperatório dos betabloqueadores em cirurgias não-cardíacas foi intensamente discutido nos últimos anos, por duas razões principais: a) pela discrepância entre os resultados de estudos mais antigos (que indicavam efeito protetor destas medicações)⁶⁸⁻⁷⁰, quando comparados aos estudos recentes (que não são consensuais quanto ao benefício da medicação)⁷¹; b) pela discussão acerca da integridade científica de uma série de estudos nesta área, que embasava parte da evidência que sustentava o uso destas medicações no período perioperatório^{72,73}. O estudo POISE (*Peri Operative Ischemic Evaluation*)²³ foi um marco nesta discussão. Trata-se de estudo randomizado com 8351 pacientes predominantemente com risco moderado para complicações CV que avaliou o uso de succinato de metoprolol comparado a placebo iniciados 2 a 4 horas antes da cirurgia. Nesta análise foi observada menor incidência de infarto no grupo metoprolol; no entanto, foi documentada maior ocorrência de AVC e maior mortalidade

global, possivelmente decorrente da alta incidência de hipotensão e bradicardia relacionadas ao betabloqueio rápido e sem tempo hábil para adaptação hemodinâmica. Assim, a indicação de betabloqueadores hoje contempla pacientes em uso prévio ou aqueles classificados como de alto risco para complicações cardiovasculares (isquemia sintomática ou evidenciada por prova funcional). Ainda assim, recomenda-se início da medicação em período não inferior a uma semana precedendo a cirurgia, com cautela para manutenção da pressão arterial sistólica acima de 100 mmHg e frequência cardíaca acima de 55 bpm a 65 bpm⁵⁴.

O efeito preventivo dos alfa-agonistas como a clonidina no contexto perioperatório já vem sendo estudado desde a década de 1990, com evidências de redução de infarto e de mortalidade no âmbito de cirurgias vasculares, mas não em outros grupos de pacientes⁷⁴.

O uso do ácido acetilsalicílico (AAS) para prevenção de eventos perioperatórios também já vinha sendo estudado no contexto de cirurgia vascular desde os anos 1990, com evidências de redução de oclusão dos enxertos, mas não de infarto ou mortalidade⁷⁵. Para pacientes em uso crônico da medicação, segundo metanálise de 2005, a suspensão perioperatória da droga seria responsável pela indução de 10,2% de todos os eventos cardiovasculares agudos perioperatórios⁷⁶.

Diante deste cenário, em 2014, foi publicado o estudo POISE-2. Por meio de um desenho fatorial 2x2, Devereaux *et al.*^{21,22} randomizaram 10.010 pacientes candidatos a cirurgia não-cardíaca para receber AAS ou placebo e clonidina ou placebo. Com relação ao AAS, os pacientes foram divididos em

um grupo virgem da medicação (que recebiam ataque de 200 mg logo antes da cirurgia e continuavam com dose de 100 mg por 30 dias), e outro grupo de usuários prévios da medicação. Não foi observado efeito significativo do AAS na redução de infarto ou morte, no entanto houve associação com aumento da taxa de sangramento maior (4,6% x 3,8%), especialmente em sítio cirúrgico. Estes pacientes em sua maioria (cerca de 70%) não possuíam histórico de doença cardiovascular. Com relação a clonidina, os pacientes foram randomizados para receber clonidina 0,2 mg ou placebo logo antes da cirurgia, com manutenção do tratamento por 72 horas após a intervenção. Novamente, não foi observado efeito da clonidina na redução de infarto ou morte, e, também houve aumento das taxas de eventos adversos; neste caso, com aumento das taxas de hipotensão e parada cardíaca revertida. Desta forma, o estudo POISE-2 embasou dois importantes pontos das recomendações de manejo medicamentoso periperatório em cirurgia não-cardíaca: a) não está recomendada a introdução de clonidina pré-operatória objetivando redução do risco de eventos cardiovasculares⁵⁴; b) não está indicada a introdução do AAS pré-operatório em circunstâncias de prevenção primária, sendo que para pacientes em uso crônico com intuito de prevenção secundária, recomenda-se manutenção em dose máxima de 100 mg/dia⁵⁴.

Com relação aos bloqueadores de canal de cálcio, as evidências são escassas e metanálise de 1007 pacientes não mostrou redução de mortalidade ou infarto⁷⁷. Assim, não há recomendação do uso destes agentes com intuito preventivo no período perioperatório⁵⁴.

Quanto aos inibidores de enzima de conversão de angiotensina (IECA) e bloqueadores de receptor de angiotensina (BRA), as evidências sugerem aumento da ocorrência de hipotensão intraoperatória, no entanto sem associação com aumento do risco de eventos cardiovasculares^{78,79}. No entanto, revisão sistemática de 2018 com avaliação de mais de 6000 pacientes indica que a relação entre a hipotensão intraoperatória induzida por estes fármacos e os desfechos pós-operatórios ainda não foi claramente explorada nos estudos disponíveis, nem os eventuais efeitos deletérios dos IECA/BRA mediados por outros mecanismos⁷⁹. É consenso que estudos randomizados neste tema são necessários, logo, ainda não há evidência definitiva quanto ao papel perioperatório destes agentes.

3.3.2 Cirurgia cardíaca

O uso de betabloqueadores no perioperatório de cirurgia cardíaca eletiva é consensual para usuários crônicos, com recomendações para sua manutenção neste contexto até o dia da cirurgia, visando benefícios em sobrevida e redução de arritmias no pós-operatório^{80,81}. No entanto, o efeito das catecolaminas no pós-operatório inicial pode ser limitado por esta medida, logo, sugere-se troca para formulações de curta duração para minimizar possíveis eventos adversos⁶⁷. Para pacientes virgens de betabloqueadores, não há definição clara do benefício de iniciar estas medicações antes da cirurgia cardíaca. Seu início neste contexto com intuito de prevenção de morte e infarto parece estar restrito ao cenário de revascularização miocárdica em pacientes com IAM recente⁸². Para

pacientes com disfunção ventricular sem infarto recente, o benefício destas medicações também é duvidoso⁸³.

Para prevenção de FA pós-operatória, os betabloqueadores são eficazes quando iniciados 2-3 dias antes da cirurgia (se tolerados e com titulação cautelosa)^{84,85}. Outras medicações foram estudadas para prevenção da fibrilação atrial pós-operatória. Dentre elas, a amiodarona é a que possui maior eficácia quando administrada de 6 dias antes até 6 dias após a cirurgia; no entanto, está associada a maiores taxas de complicações a curto e a longo prazo⁸⁶. Outros agentes como magnésio, óleo de peixe, colchicina e corticoides já foram estudados com intuito de prevenção de FA perioperatória, mas as evidências disponíveis não suportam seu uso na prática clínica⁶⁷.

O uso do AAS no pré-operatório de cirurgia cardíaca está associado a redução de eventos isquêmicos durante e após o procedimento, mas também ao aumento do sangramento perioperatório⁸⁷. No entanto, quando utilizado em doses < 160 mg/dia, esta tendência ao sangramento não se traduz em aumento das taxas de reoperação nem no aumento das taxas de transfusão de hemácias⁸⁸. Assim, devido a seu comprovado benefício na redução de infarto peri-procedimentos, o uso do AAS é indicado em candidatos a revascularização miocárdica⁶⁷. Em outras circunstâncias como cirurgia cardíaca não coronária, pacientes com alto risco de reabordagem por sangramento (como reoperações, disfunção renal grave, doenças hematológicas, disfunções plaquetárias, entre outros), deve ser considerada a suspensão do AAS cinco dias antes da cirurgia⁶⁷.

A indicação de IECA/BRA no perioperatório de cirurgia cardíaca vem sendo intensamente debatida^{89,90}. Esta polêmica ganhou destaque após o estudo IMAGINE (*The Ischemia Management with Accupril post-bypass Graft via Inhibition of the coNverting Enzyme*)⁹¹, publicado em 2007, que randomizou 2553 pacientes candidatos a cirurgia de revascularização miocárdica com fração de ejeção $\geq 40\%$ para receber quinapril ou placebo iniciados em até 7 dias após a cirurgia. Neste cenário, foi demonstrado que o início precoce e rotineiro de IECA após cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes de baixo risco de complicações não tem impacto em desfechos até 3 anos após a cirurgia, com aumento de eventos adversos principalmente no pós-operatório recente (o grupo IECA apresentou mais do que o dobro de taxas hipotensão quando comparado ao grupo placebo). Ainda, o grupo IECA apresentou maiores taxas do desfecho combinado de complicações cardiovasculares nos primeiros 3 meses. Mesmo se tratando da introdução pós-operatória da medicação, e em subgrupo específico de baixo risco, este estudo levantou a discussão sobre os potenciais efeitos deletérios dos IECA/BRA no perioperatório de cirurgias cardíacas: aumento do risco de hipotensão, queda da resistência vascular sistêmica e aumento do risco de choque, o que também aumenta o risco de necessidade de drogas vasoativas, com prolongamento da internação em ambiente de terapia intensiva^{92,93}. Por estes motivos, não é recomendado o uso de IECA perioperatório nestes pacientes, no entanto, o momento exato da descontinuação e reintrodução ainda não está claro⁶⁷.

3.4 Estatinas e Prevenção de Complicações Cardiovasculares Perioperatórias

As estatinas são drogas que reduzem a síntese de colesterol no fígado pela inibição competitiva da atividade da HMG-CoA redutase (hidroximetilglutaril-coenzima A redutase), enzima da via metabólica responsável pela biogênese do colesterol²⁴. Assim, a redução do colesterol intracelular induz ao aumento da expressão de receptores de LDL (*low density lipoprotein* ou lipoproteína de baixa densidade) na superfície dos hepatócitos, resultando em aumento da captação do colesterol circulante; além de outras lipoproteínas que reagem com estes receptores, como as partículas ricas em triglicérides⁹⁴. O grau de redução dos níveis de LDL por estas drogas é dose dependente e varia entre as diferentes estatinas, conforme ilustrado no Quadro 1.

Quadro 1 - Diferentes estatinas, doses e potência hipolipemiante

Potência hipolipemiante*	Droga	Doses utilizadas na prática clínica (mg)
Baixa potência (redução LDL <30%)	Pravastatina	10, 20, 40
	Fluvastatina	20, 40, 80
Média potência (redução LDL 30%-50%)	Pitastatina	01, 02, 04
	Sinvastatina	10, 20, 40, 80
Alta potência (redução LDL >50%)	Atorvastatina	10, 20, 40, 80
	Rosuvastatina	5, 10, 20, 40

*potência correspondente às doses intermediárias das medicações; esta potência pode variar conforme utilizadas doses mínimas ou máximas de cada estatina.

LDL = lipoproteína de baixa densidade.

Fonte: Adaptado de: Faludi *et al.*²⁵.

As estatinas possuem indicação primária para o tratamento da hipercolesterolemia, com o objetivo de redução dos níveis de LDL e de triglicérides plasmáticos. Como o colesterol está diretamente relacionado à

aterogênese, via complexa interface entre processos metabólicos e inflamatórios⁹⁵, as estatinas passaram também a ser estudadas para a prevenção da doença cardiovascular, com êxito. Assim, estas drogas tornaram-se a terapia mais validada por estudos clínicos para a redução de eventos cardiovasculares²⁵. Metanálise com mais de 170.000 pacientes e 26 estudos do grupo *Cholesterol Treatment Trialists* mostrou que para cada 40 mg/dL de redução do LDL obtido com estatinas, houve queda de 10% da mortalidade geral e de 20% da mortalidade por doença arterial coronária, além da redução em 23% no risco de eventos coronários maiores e redução de 17% no risco de AVC⁹⁶. Estes dados se relacionam a capacidade das estatinas de reduzirem a progressão, e até mesmo promoverem a regressão da aterosclerose coronária^{97,98}. Estes e outros dados de numerosos estudos populacionais embasam de forma robusta a indicação destas drogas para prevenção primária e secundária da doença cardiovascular como primeira opção com grau de recomendação I e nível de evidência A^{25,29,99}.

Para além dos efeitos de redução do colesterol e de prevenção da doença cardiovascular, as estatinas ainda possuem outra ação relevante: os efeitos cardioprotetores LDL-independentes, chamados de efeitos pleiotrópicos. Em culturas de células e estudos animais, estes efeitos influenciam a expressão da óxido nítrico sintase endotelial, a estabilidade das placas ateroscleróticas, a produção de citocinas pro-inflamatórias e de espécies reativas de oxigênio, a reatividade plaquetária e o desenvolvimento de hipertrofia e fibrose cardíaca¹⁰⁰, além de promover neovascularização e mediar o efluxo simpático e controle reflexo em modelos experimentais de

isquemia e disfunção ventricular^{101,102}. O Quadro 3 mostra as células aonde esses efeitos seriam mais pronunciados, e os respectivos mecanismos propostos.

Quadro 2 - Efeitos pleiotrópicos das estatinas

Efeitos pleiotrópicos das estatinas e principais locais de ação	
Células endoteliais	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Expressão e atividade da eNOS ↓ Expressão do inibidor do ativador do plasminogênio-1 e ↑ expressão do ativador do plasminogênio tecidual ↓ ROS ↓ Expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, IL-6, ciclooxigenase-2)
Células musculares lisas	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Migração e proliferação ↓ ROS ↓ atividade da NADPH oxidase ↓ expressão do receptor AT1 ↓ fator de crescimento derivado de plaquetas¹
Cardiomiócitos	<ul style="list-style-type: none"> ↓ atividade da NADPH oxidase ↓ ROS ↓ fibrose ventricular esquerda e hipertrofia ↑ óxido nítrico ↓ Apoptose
Inflamação vascular	<ul style="list-style-type: none"> ↓ níveis PCR ↓ Adesão celular endotelial leucocitária ↓ ativação de células T
Plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> ↓ reatividade plaquetária ↓ Biossíntese de tromboxano A₂

eNOS - óxido nítrico sintase endotelial; ROS - espécies reativas de oxigênio; IL - interleucina; AT1 - angiotensina tipo 1; NADPH - nicotamida adenina dinucleótido fosfato; PCR - proteína C reativa

Adaptado de: Oesterle *et al.*¹⁰⁰

Estes efeitos não apresentam relação com a redução do colesterol, e por este motivo, são de difícil mensuração. Ainda, seu impacto em desfechos clínicos é incerto, em contraste com os benefícios contundentes destas drogas na prevenção de eventos cardiovasculares.

As propriedades anti-inflamatórias das estatinas foram reforçadas por estudos populacionais que demonstraram seus efeitos na redução dos níveis de proteína C reativa (PCR). Um importante exemplo deste grupo de publicações é o estudo JUPITER (*Justification for the Use of Statins in*

Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)¹⁰³, que no âmbito de prevenção primária randomizou 17.802 pacientes sem dislipidemia e com PCR > 2,0mg/L para receberem rosuvastatina ou placebo, e mostrou que a rosuvastatina reduziu a PCR em 37%, a taxa de eventos cardiovasculares em 44%, e o LDL em 50%.

Neste contexto, as estatinas emergiram como potenciais candidatas a terapia redutora de eventos cardiovasculares em pacientes cirúrgicos. Esta hipótese foi embasada por uma série de aspectos: a) a intensa resposta inflamatória desencadeada pelo estresse cirúrgico e sua relação já descrita com as complicações cardiovasculares; b) a eficácia anti-inflamatória destas medicações a curto prazo, efeito independente da redução do LDL; c) o relativo perfil de segurança das estatinas em relação às drogas testadas anteriormente, sem repercussões hemodinâmicas ou na agregabilidade plaquetária. Assim, estudos foram realizados com o intuito de avaliar o papel cardioprotetor das estatinas no período perioperatório em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas e não-cardíacas.

3.4.1 Cirurgia não-cardíaca

Boa parte da evidência a respeito do papel das estatinas em cirurgias não-cardíacas advém de estudos observacionais e pequenos estudos randomizados unicêntricos. Dentre os estudos observacionais, destaca-se recente publicação que avaliou mais de 180.000 pacientes submetidos a cirurgia geral, indicando que o uso de estatinas no dia do procedimento (ou no dia seguinte) está associada a redução de mortalidade e de complicações

cardiovasculares, além de sugerir que a suspensão da medicação está relacionada a aumento do risco de eventos pós-operatórios³⁸. Dentre os estudos randomizados, o grupo de pacientes de cirurgia vascular foi o primeiro a ser estudado, com evidências favoráveis ao benefício das estatinas em estudo unicêntrico com 100 pacientes¹⁰⁴. Metanálise de 2014 com mais de 22.000 pacientes submetidos à cirurgia vascular (embora advindos de apenas quatro estudos randomizados e 20 estudos observacionais) confirma os benefícios das estatinas e sugere que estas medicações devam ser recomendadas como parte da estratégia pré operatória de otimização terapêutica protetora contra eventos cardiovasculares e mortalidade³³. Essas evidências estimularam novos estudos randomizados na área, que avaliaram o benefício das estatinas em outros grupos cirúrgicos. Assim, no contexto de ressecções pulmonares, foi demonstrado em estudo com 88 pacientes que o uso de estatina reduz complicações clínicas¹⁰⁵. No âmbito de cirurgia colorretal, estudo com 132 pacientes demonstrou que o uso de sinvastatina atenua a resposta pró-inflamatória, no entanto sem efeitos significativos nos desfechos clínicos¹⁰⁶. Recentemente, estudos maiores demonstraram o efeito benéfico das estatinas no cenário de cirurgia geral. Parepa *et al.*¹⁰⁷ randomizaram 1380 pacientes submetidos a cirurgia não-cardíaca e não vascular para rosuvastatina ou placebo; nesta população, o uso de rosuvastatina resultou na redução do desfecho composto de angina nova, isquemia silenciosa, síndrome coronária aguda ou morte cardiovascular. No contexto de cirurgia de urgência, Xia *et al.*^{39,40} conduziram dois estudos que somam mais de

1000 pacientes com coronariopatia estável em uso crônico de estatina. Estes pacientes foram randomizados para novo *bolus* de estatina (precedendo cirurgia abdominal de urgência) ou placebo; nesta população, o uso de dose de reforço de estatina em usuários crônicos reduziu eventos cardiovasculares maiores pós-operatórios.

A análise agrupada destes estudos revela heterogeneidade importante com relação aos tipos de procedimentos cirúrgicos, desfechos avaliados, tipo de estatina utilizada e regime de uso (dose de reforço em usuários crônicos ou dose em *bolus* para pacientes virgens de estatina, manutenção da medicação no período pós-operatório, dentre outros). É importante ressaltar que parte dos estudos randomizados na área foi desenhada para avaliação de outros desfechos clínicos, como por exemplo lesão pulmonar aguda em pacientes pós-esofectomia¹⁰⁸, cascata fibrinolítica após cirurgia colorretal¹⁰⁹, entre outros. Assim, estes estudos avaliaram eventos clínicos por meio dos desfechos secundários ou mesmo apenas como relatos de ocorrências durante o seguimento; logo, não possuem poder estatístico suficiente para conclusões maiores.

Em suma, no contexto de cirurgia não-cardíaca, pequenos estudos randomizados em diferentes grupos de pacientes sugerem benefícios das estatinas na redução de eventos cardiovasculares. Excetuando-se o subgrupo de cirurgia vascular^{33,110}, não foi publicada até o momento metanálise sobre o uso de estatinas avaliando de forma abrangente pacientes submetidos a diferentes tipos de procedimentos exclusivamente não-cardíacos.

3.4.2 Cirurgia cardíaca

No contexto da cirurgia cardíaca, uma série de estudos retrospectivos associa o uso de estatinas a redução de IAM, FA, disfunção renal e mortalidade¹¹¹⁻¹¹⁴. Estes dados embasam as diretrizes atuais de manejo perioperatório em cirurgia cardíaca, que recomendam o uso de estatinas precedendo as intervenções (independente do LDL), especialmente nas cirurgias de revascularização miocárdica^{14,67}. Ainda, é recomendado o rápido retorno destas drogas no período pós-operatório, sendo sua suspensão indicada apenas na presença de efeitos colaterais.

Assim, metanálise publicada em 2014¹¹⁵ com avaliação de 91.491 pacientes oriundos de 54 estudos (12 randomizados e 42 observacionais) demonstrou importante redução de mortalidade, além de reduções nas taxas de FA e AVC. Não foram encontradas diferenças com relação a IAM e insuficiência renal aguda (IRA). Nova metanálise dos mesmos autores publicada 1 ano após¹¹⁶ avaliou 2138 pacientes, desta vez provenientes apenas de estudos randomizados (17 estudos); nesta, foi demonstrado que o uso de estatinas reduz o risco de FA, mas sem influência nas taxas de mortalidade, IAM ou IRA. No entanto, os autores ressaltaram que apenas dois estudos da amostra avaliaram mortalidade, sendo a maior parte destes indivíduos submetidos a revascularização miocárdica. Assim, concluíram que estes resultados não eram definitivos para encerrar a questão, e que não deveriam ser extrapolados para outros procedimentos cirúrgicos cardíacos. Desta maneira, foi reforçada a necessidade de novos estudos randomizados para que o uso de estatinas em cirurgia cardíaca fosse melhor avaliado.

Desde então, vários estudos foram conduzidos, sendo a maioria desenhada para avaliação de FA e IRA, além de desfechos inflamatórios. A avaliação de mortalidade, IAM e AVC na maioria dos estudos foi realizada por meio de desfechos combinados ou desfechos secundários. De forma interessante, estudos mais recentes não confirmaram o benefício das estatinas na redução de eventos cardiovasculares, nem mesmo na prevenção de FA³⁶. Além disso, estes estudos sugerem possível associação das estatinas com maiores taxas de IRA^{35,36,117}.

Em 2016, Yuan *et al.*¹¹⁸ publicaram metanálise com 4338 pacientes de 20 estudos, constatando que o uso perioperatório das estatinas resultava na redução do risco de FA pós operatória, particularmente no grupo de pacientes submetidos a revascularização miocárdica. Nesta análise, o uso de estatinas não se relacionou com redução de IRA, AVC nem IAM. Entretanto, os autores relatam que houve heterogeneidade importante nos desfechos de FA; houve ainda heterogeneidade resultante das diferenças entre os subgrupos de revascularização miocárdica *versus* outros e entre os usuários crônicos de estatinas *versus* pacientes virgens da medicação. Ainda, foi indicada a presença de viés de publicação nos dados referentes à FA, além da constatação da baixa qualidade das evidências para este desfecho.

A maior e mais recente metanálise na área também foi publicada em 2016, por Putzu *et al.*³⁷, com avaliação de 5102 pacientes de 23 estudos, e devido a alguns enfoques metodológicos, apresentou resultado diferente do estudo anteriormente descrito. Nesta metanálise, os autores demonstraram

que o uso perioperatório de estatinas se associa a maior risco de IRA; que as estatinas possuem efeito neutro em FA, IAM e AVC; e que não é possível descartar o efeito negativo destas drogas na mortalidade diante da literatura disponível até então. Análises de sensibilidade foram realizadas avaliando apenas estudos com baixo risco de viés, com posterior comparação com a análise global de todos os estudos. Assim, os autores demonstraram que a inclusão de estudos menores e mais antigos nas análises resulta em significativo viés de publicação favorecendo o uso de estatinas.

Portanto, no contexto de cirurgia cardíaca, a evidência disponível até o momento sobre os benefícios das estatinas poderia ser dividida em três grupos: a) estudos observacionais antigos sugerindo benefícios em eventos cardiovasculares e mortalidade; b) estudos randomizados antigos e pequenos, que sugerem efeitos benéficos das estatinas em complicações pós-operatórias (especialmente FA e IRA), no entanto com viés de publicação favorecendo as estatinas; c) estudos randomizados maiores e mais recentes, que apontam para o aumento do risco de IRA com estatinas, além de questionarem o benefício destes agentes na prevenção de FA e sinalizarem efeito neutro na redução de IAM e AVC.

3.5 Metanálises Avaliando o Papel Preventivo das Estatinas no Cenário Combinando de Cirurgia Cardíaca e Não-Cardíaca

As estatinas são drogas que agem tanto na inflamação desencadeada pelo trauma cirúrgico quanto na estabilização de placas ateroscleróticas, com potencial efeito protetor contra complicações comuns entre cirurgia cardíaca e não-cardíaca: IAM, AVC, FA e mortalidade. No entanto, estudos que avaliaram estes desfechos em pacientes submetidos a procedimentos cardíacos *versus* estudos no cenário não-cardíaco apresentaram resultados discordantes. Além disso, mesmo estudos que avaliaram pacientes submetidos ao mesmo grupo de procedimentos também encontraram resultados divergentes. Finalmente, vários estudos, desenhados para avaliação da ação das estatinas em outros desfechos, relataram a incidência de eventos cardiovasculares e sua possível relação com o uso destas medicações. Dessa forma, surgiu o interesse em agrupar todas estas publicações para avaliação mais abrangente sobre os efeitos das estatinas na prevenção de complicações pós-operatórias.

Kapoor *et al.*¹¹⁹ publicaram em 2006 metanálise que agrupou 800.289 pacientes oriundos de 18 estudos, dos quais apenas 2 eram randomizados. Nesta metanálise, os usuários de estatinas apresentaram taxas de mortalidade e de síndrome coronária aguda de 30% a 42% menores quando comparadas as taxas nos pacientes que não eram usuários estatinas. No entanto, os autores enfatizam que estes achados foram conduzidos pelos estudos de coorte da amostra analisada, sendo o pequeno volume de estudos randomizados incluídos insuficientes para gerar evidências robustas. Assim, a própria publicação destaca que estes dados são inconclusivos para recomendação do uso rotineiro de estatinas com o intuito de reduzir complicações cardiovasculares pós-operatórias.

Em 2012 Chopra *et al.*¹²⁰ publicaram metanálise de estudos randomizados avaliando a administração perioperatória de estatinas em pacientes virgens da medicação. Foram avaliados 15 estudos que somam 2292 pacientes, com resultado principal indicando que o uso de estatina reduz FA em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca (RR=0,56, IC 95% 0,45-0,69 com NNT=6), além de também reduzir IAM nos grupos de cirurgia cardíaca e não-cardíaca. Não foi demonstrado efeito das estatinas na redução de mortalidade. Como conclusão, os autores sugerem que deveria haver uso mais amplo das estatinas com o intuito de reduzir as taxas de eventos cardíacos pós-operatórios.

Em 2014, nova metanálise¹²¹ avaliou 16 estudos randomizados, totalizando 2275 pacientes. Nesta publicação, foi demonstrada redução de eventos com o uso da estatina em ambos os grupos de cirurgia cardíaca e não-cardíaca: redução de mortalidade, IAM e FA, especialmente em pacientes de risco cardiovascular intermediário ou elevado e submetidos a cirurgia cardíaca. Os autores também sugerem que o uso de estatinas deva ser ampliado nestes pacientes. Entretanto, as análises em cirurgia não-cardíaca não permitiram recomendações definitivas, pois embora tenha havido redução de mortalidade e de FA, os dados disponíveis não foram suficientes para avaliar os demais desfechos neste grupo de pacientes.

Desde a publicação destas metanálises, novos estudos foram publicados em cirurgia cardíaca e não-cardíaca, inclusive com amostras maiores. Além disso, no campo da cirurgia cardíaca, estudos recentes têm questionado o aumento de efeitos adversos como IRA e até mortalidade.

4 MÉTODOS

Esta revisão sistemática com metanálise de estudos randomizados foi realizada segundo a metodologia Cochrane¹²² e os *guidelines* PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)¹²³, de acordo com protocolo registrado na plataforma PROSPERO (*international PROSPEctive Register Of systematic reviews*) sob número CRD42018093997¹²⁴. A lista dos critérios PRISMA encontra-se em anexo no material suplementar (Anexo A).

4.1 Estratégia de Busca

A busca por artigos pertinentes foi realizada por dois investigadores treinados e independentes nas bases de dados PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e Embase até 1 de maio de 2018. A estratégia de busca visou incluir qualquer estudo randomizado com avaliação de estatina comparada a controle em pacientes adultos submetidos a tratamento cirúrgico, e combinou os seguintes termos: (statin*[tiab] OR ("hydroxymethylglutaryl-CoA reductase"[tiab] OR "HMGCoA reductase"[tiab]) AND inhibitor*[tiab]) OR anticholesteremic[tiab] OR simvastatin[tiab] OR rosuvastatin*[tiab] OR pravastatin*[tiab] OR atorvastatin*[tiab] OR fluvastatin*[tiab] OR cerivastatin*[tiab] OR pitavastatin*[tiab] OR lovastatin*[tiab])

AND (surgery[tiab] OR perioperative*[tiab] OR intervention*[tiab] OR “cardiac surgery”[tiab] OR “cardiovascular surgery”[tiab] OR “heart surgery”[tiab] OR “coronary artery bypass graft”[tiab] OR “valve replacement”[tiab] OR “valve repair”[tiab] OR “coronary surgery”[tiab]) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR (clinical trial[tw] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw])) AND (mask*[tw] OR blind[tw]))) OR (latin square[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])) NOT (animal[mh] NOT human[mh])). Também foram avaliadas as referências de artigos pertinentes. Não foram empregadas restrições de idioma.

4.2 Seleção dos Estudos

Os resumos dos estudos elegíveis obtidos pela busca inicial eram avaliados de maneira independente por dois investigadores, sendo eventuais divergências resolvidas por consenso. Os estudos selecionados após esta etapa eram então avaliados por meio do artigo completo. Foram definidos os seguintes critérios PICOS (*Population, Intervention, Control, Outcome, Setting*) para elegibilidade para inclusão na metanálise: a) População: pacientes adultos submetidos a cirurgia cardíaca ou não-cardíaca; b) Intervenção: administração de estatina no período perioperatório; c) Controle: placebo ou nenhuma intervenção ativa; d) Desfecho: pelo menos

um dos desfechos seguintes: infarto, AVC, IRA e morte; e) Desenho do estudo: estudo randomizado e controlado. Os critérios de exclusão foram: estudos em população pediátrica e populações sobrepostas. Dois investigadores avaliaram de forma independente os estudos selecionados para a análise final, sendo as divergências resolvidas por meio de consenso com um terceiro investigador.

4.3 Coleta dos Dados, Segurança e Validação

Os dados relevantes para a metanálise foram extraídos por um investigador e inseridos em uma planilha padrão desenvolvida para este fim. Houve posterior revisão e validação dos dados por um segundo investigador visando detecção de erros e inconsistências. Eventuais discordâncias eram resolvidas por consenso com um terceiro investigador. Também foram coletados dados visando avaliar potenciais fontes de heterogeneidade, tais como desenho dos estudos, cenário clínico e indicação da estatina, administração em *bolus* de estatina, intervenção escolhida como controle, entre outros, além dos desfechos de cada estudo.

4.4 Desfechos Clínicos

O desfecho primário desta metanálise contempla os seguintes eventos pós-operatórios: infarto, AVC, IRA e morte (até o seguimento mais longo disponível). Estes desfechos foram relatados conforme as definições dos respectivos autores. Os dados foram coletados segundo o princípio da intenção de tratar sempre que possível. Os autores correspondentes eram contatados nos casos de ausência de dados sobre algum desfecho de interesse, visando obter dados não publicados originalmente.

4.5 Avaliação da Qualidade Metodológica dos Estudos

Foi utilizada a metodologia Cochrane para avaliação da qualidade dos estudos incluídos¹²². A avaliação do risco de viés classificou cada estudo como de risco baixo, elevado ou incerto para cada uma das categorias de vieses seguintes: viés de seleção (geração de sequência aleatória e alocação sigilosa), viés de desempenho ou viés de performance (cegamento de participantes e pesquisadores), viés de detecção (cegamento dos avaliadores de desfechos), viés de atrito (dados incompletos sobre os desfechos) e viés de relato (relato seletivo dos desfechos). A presença de viés de publicação foi avaliada visualmente por meio do gráfico de funil (*funnel plot*) para as análises agrupadas com mais de 10 estudos¹²². Também foram avaliados outros itens como análise por intenção de tratar (*intention-to-treat analysis* ou ITT), cálculo do tamanho amostral e aprovação ética dos estudos.

4.6 Análise Estatística

A análise foi estratificada de acordo com o tipo de cirurgia: cardíaca ou não-cardíaca. Para cada desfecho, foi calculada a razão de chances ou *odds ratio* (OR) com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC). Para eventos frequentes, pré-definidos como frequência do evento no grupo controle > 10%, foi calculado o risco relativo (RR) e IC 95%. O valor de p menor ou igual a 0,05 foi considerado significativo. No caso de resultado estatisticamente significativo, foi calculado o número necessário para tratar (NNT) ou o número necessário para causar dano (NNH) e IC 95%. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Q de *Cochran*, e caracterizada com I^2 . Foi utilizado um modelo de efeito fixo para a metanálise na ausência de heterogeneidade significativa, definida como valor de $p > 0,10$ e $I^2 < 50\%$. Na presença de heterogeneidade, foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios, exceto nas situações nas quais poucos estudos dominavam as evidências disponíveis, ou ainda na presença de viés de publicação, pois nestes contextos, a metanálise de efeitos aleatórios pode atribuir maior peso a estudos menores¹²².

Conforme recomendado pela metodologia Cochrane¹²², foram realizadas análises de sensibilidade para cada desfecho, a fim de avaliar a influência do risco de viés dos estudos. Estas análises foram realizadas com avaliações em separado para diferentes cenários: incluindo apenas estudos com baixo risco de viés ou incluindo estudos com risco de viés incerto ou elevado. Além disso, foram realizadas análises de sensibilidade adicionais com mudanças das estatísticas descritivas (OR, RR, diferença de risco). Dois pesquisadores avaliaram de forma independente a presença de possíveis conflitos de

interesse por parte dos autores, bem como o financiamento de cada estudo. Diante da possibilidade de viés relacionado a conflito de interesses, foi realizada análise de sensibilidade excluindo estas publicações. Os resultados das análises de sensibilidade foram relatados apenas quando apresentavam diferenças relevantes em relação à análise primária.

A meta-regressão foi empregada para examinar a possível influência do tempo de uso de estatina ou do ano de publicação dos estudos nos desfechos clínicos. Análises de subgrupo foram realizadas com estudos que incluíram apenas pacientes virgens de estatina e com estudos que não incluíram apenas pacientes virgens de estatina (ou seja, população de usuários crônicos ou ainda estudos com regimes mistos de estatina). Diferenças entre os subgrupos foram avaliadas pelo teste qui-quadrado. Foi utilizado o software Review Manager (RevMan versão 5.3. Copenhague: The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014), além do programa *Open Meta-Analyst* para condução da meta-regressão.

Para quantificar a confiabilidade estatística dos dados, foi realizada a análise sequencial dos estudos (*trial sequential analysis, TSA*) com análise *per-protocol* e de modelo fixo, com a intenção de manter o risco global de erro tipo I de 5% e de erro tipo II de 10%, com poder de 90%¹²⁵⁻¹²⁷. Foi assumida uma redução do risco relativo (RRR) ou aumento do risco relativo (ARR) de 15%, sendo estimada a proporção de eventos controle para de estudo baixo risco de viés. Foi utilizado o software TSA (TSA Viewer, versão 0.9.5.5 Beta, unidade de estudos de Copenhagen, centro de pesquisa clínica, Rigshospitalet, 2016.).

5 RESULTADOS

5.1 Resultados das Buscas

A busca nas bases de dados resultou em 8376 referências. Destas, 35 preencheram os critérios de inclusão e foram incluídas na análise, totalizando 8200 pacientes^{35,36,39,40,104-108,117,128-153}. A Figura 1 apresenta o fluxograma do estudo referente à busca na literatura, conforme disponibilizado na publicação da recomendação PRISMA¹⁵⁴.

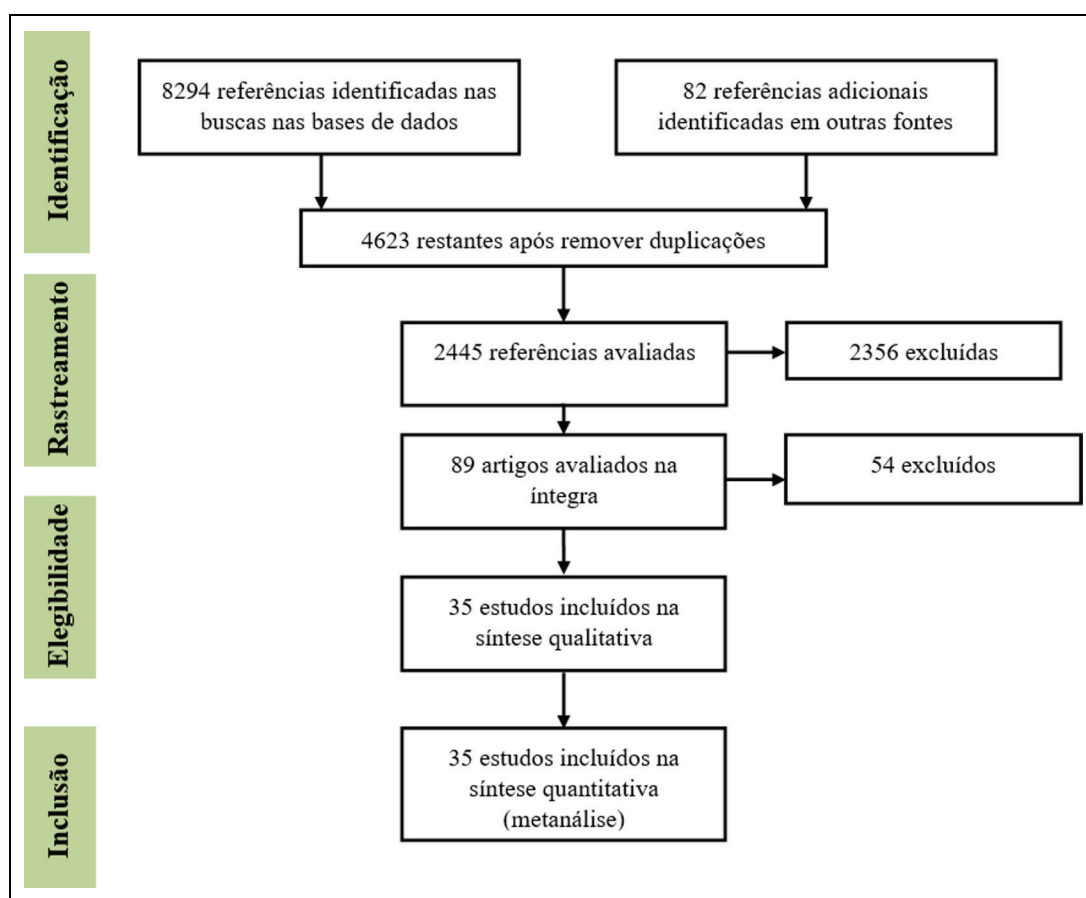


Figura 1 - Fluxograma do estudo referente à busca na literatura

Os critérios de exclusão dos 54 estudos excluídos estão descritos no Quadro 3.

5.2 Análise Descritiva dos Estudos Incluídos

As características principais dos 35 estudos incluídos estão descritas nos Quadros 4 e 5.

Quadro 3 - Motivos de exclusão dos respectivos estudos

Estudo	Revista	Texto	Motivo da exclusão
Alexander (2016)	<i>Journal of Surgical Research</i>	Completo	População sobreposta
Almeida (2010)	<i>Circulation</i>	Resumo	Desenho inapropriado
Antoniades (2010)	<i>Circulation</i>	Completo	Sem desfecho de interesse
Antoniades (2012)	<i>Journal of the American College of Cardiology</i>	Completo	Sem desfecho de interesse
Berwanger (2015)	<i>Circulation</i>	Resumo	População sobreposta
Buyukbayrak (2013)	<i>International Journal of Cardiology</i>	Resumo	Sem desfecho de interesse
Caorsi (2008)	<i>Eur Cytokine Netw</i>	Completo	Sem desfecho de interesse
Chee (2017)	<i>Journal of Cardiothoracic Surgery</i>	Completo	Desenho inapropriado
Chello (2005)	<i>European Journal of Cardio-thoracic Surgery</i>	Completo	População sobreposta
Chello (2007)	<i>Ann Thorac Surg</i>	Completo	Sem desfecho de interesse
Christenson (2001)	<i>The American Journal of Cardiology</i>	Completo	População sobreposta
Cipollone (2003)	<i>Circulation</i>	Completo	Retirado
Coccia (2007)	<i>Clinical Therapeutics</i>	Completo	Sem desfecho de interesse
Cortellaro (2002)	<i>Thrombosis and Haemostasis</i>	Resumo	Sem desfecho de interesse
Crisby (2001)	<i>Circulation</i>	Completo	Sem desfecho de interesse
Cuccurullo (2006)	<i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i>	Completo	Sem desfecho de interesse
Dotani (2003)	<i>The American Journal of Cardiology</i>	Completo	Sem desfecho de interesse
Dunkelgrun (2009) (DECREASE IV)	<i>Annals of Surgery</i>	Completo	Suspeitas quanto a integridade científica*
Evans (2007)	<i>Eur J Vasc Endovasc Surg</i>	Completo	Sem desfecho de interesse
Florens (2001)	<i>J Card Surg</i>	Completo	Sem desfecho de interesse
Hong (2007)	<i>The Journal of Urology</i>	Completo	Sem desfecho de interesse
Hua (2017)	<i>BioMed Research International</i>	Completo	Sem desfecho de interesse
Kajimoto (2009)	<i>Atherosclerosis</i>	Completo	Sem desfecho de interesse
Kourliouros (2011)	<i>The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i>	Completo	Desenho inapropriado
Kumar (2013)	<i>Indian Heart Journal</i>	Resumo	Sem desfecho de interesse
Ludman (2011)	<i>Basic Res Cardiol</i>	Completo	Desenho inapropriado
Luijendijk (2014)	<i>International Journal of Cardiology</i>	Completo	Desenho inapropriado
Makuuchi (2005)	<i>Circ J</i>	Completo	Desenho inapropriado

Continua

Estudo	Revista	Texto	Motivo da exclusão	Conclusão
Mansour (2016)	JACC: Cardiovascular Interventions	Resumo	Desenho inapropriado	
Martin-Ventura (2005)	Stroke	Completo	Sem desfecho de interesse	
Masaki (2018)	General Thoracic and Cardiovascular Surgery	Completo	Desenho inapropriado	
Melina (2009)	Eur Hear J	Resumo	Sem desfecho de interesse	
Morantes Acevedo (2017)	Rev Med Hosp Gen Méx	Completo	Sem desfecho de interesse	
Murtola (2017)	European Urology	Resumo	Sem desfecho de interesse	
Ozguler (2015)	Clin Invest Med	Completo	Sem desfecho de interesse	
Parepa (2012)	European Journal of Preventive Cardiology	Resumo	População sobreposta	
Pierri (2016)	General Thoracic and Cardiovascular Surgery	Completo	Desenho inapropriado	
Prowle (2010)	Intensive Care Medicine	Resumo	População sobreposta	
Puato (2010)	Atherosclerosis Supplements	Resumo	Desenho inapropriado	
Puato (2010)	Stroke	Completo	Desenho inapropriado	
Rahman (1995)	Annals of Vascular Surgery	Completo	Sem desfecho de interesse	
Ramo (1995)	International Journal of Angiology	Completo	Sem desfecho de interesse	
Saeed (2017)	Maedica – a Journal of Clinical Medicine	Completo	Desenho inapropriado	
Sarin (2016)	Updates Surg	Completo	Sem desfecho de interesse	
Sasmazel (2008)	The Heart Surgery Forum	Completo	Sem desfecho de interesse	
Schouten (2009) (DECREASE III)	The New England Journal of Medicine	Completo	Suspeitas quanto a integridade científica*	
Shokouhi (2014)	Jundishapur J Microbiol	Completo	Sem desfecho de interesse	
Shyamsundar (2014)	Am J Respir Crit Care Med	Completo	Sem desfecho de interesse	
Shyamsundar (2014)	Annals of Surgery	Completo	Sem desfecho de interesse	
Singh (2016)	J Am Coll Surg	Completo	Sem desfecho de interesse	
Tamayo (2007)	Med Clin (Barc)	Completo	População sobreposta	
Theilmeier (2011)	European Heart Journal	Resumo	Sem desfecho de interesse	
Zhou (2013)	Cardiology	Completo	Sem desfecho de interesse	

*conforme relatos prévios listados abaixo:

1. Erasmus Medical College. Follow-up Investigation Committee. Investigation into Possible Violation of Scientific Integrity: Report Summary. November 16, 2011.
2. Erasmus Medical College. Follow-up Investigation Committee. Report on the 2012 Follow-Up Investigation of Possible Breaches of Academic Integrity. September 30, 2012.
4. Erasmus Medical College. Follow-up Investigative Committee Academic Integrity 2013 July 25, 2014
3. Erasmus Medical College. Erasmus MC dismisses professor. Press release, November 2011.

Quadro 4 - Principais características dos estudos incluídos na metanálise

Estudo	Revista	Procedimento cirúrgico	Número de pacientes	Estatina	Regime de estatina	Controle	Pacientes virgens de estatina	Desfechos para a metanálise	Risco de vies
Cirurgia cardíaca									
Almansob <i>et al.</i> ¹²⁹	Arterioscler Thromb Vasc Biol	Cirurgia cardíaca não coronária	132	Simvastatina 20 mg	5-7 dias pré-op e até dia 2 pós-op	Ø	NR	IAM, AVE, M	Alto
Aydin <i>et al.</i> ¹³⁰	Anatol J Cardiol	RM com CEC	60	Atorvastatina 40 mg	7 horas pós-op e 30 dias pós-op	Ø	100%	IAM, M	Alto
Baran <i>et al.</i> ¹³¹	Stem Veil Rev and Rep	RM com CEC	60	Atorvastatina 40 mg	14 dias pré-op e pós-op (sem dose no dia 0)	Placebo	100%	IRA, IAM AVE, M	Alto
Berkan <i>et al.</i> ¹³³	Thorac Cardiov Surg	RM com CEC	46	Fluvastatina 80 mg	3 semanas pré-op	Placebo	100%	IAM	Alto
Billings <i>et al.</i> ³⁵	JAMA	Cirurgia cardíaca com e sem CEC	615	Atorvastatina 40 mg	2x no dia 1, 1x no dia 0, e 1x pós-op ^o	Placebo	32%	IRA, IAM, AVE, M	Baixo
Carrascal <i>et al.</i> ¹³⁵	Journal of Arrhythmia	Cirurgia valvar	90	Atorvastatina 40 mg	7 dias pré-op e 7 dias pós-op	Ø	100%	IRA, IAM, AVE, M	Alto
Castaña <i>et al.</i> ¹³⁶	J Cardiovasc Surg	RM com CEC	30	Pravastatina 40 or 80 mg	2 horas pré-op	Placebo	0%	IRA, IAM, AVE, M	Baixo
Chello <i>et al.</i> ¹³⁷	Crit Care Med	RM com CEC	40	Atorvastatina 20 mg	3 semanas pré-op	Placebo	100%	IRA, IAM AVE, M	Incerto
Christenson ¹³⁸	Eur J Cardiothorac Surg	RM com CEC	77	Simvastatina 20 mg	4 semanas pré-op	Ø	NR	IRA, IAM, M	Alto
Dehghani <i>et al.</i> ¹³⁹	J Cardiovasc Pharmacol Ther	Cirurgia valvar	58	Atorvastatina 40 mg	3 dias pré-op e 5 dias pós-op	Placebo	100%	IAM, AVE, M	Alto
Hua <i>et al.</i> ¹⁴⁰	Biomed Res Int	Cirurgia valvar	130	Simvastatina 20 mg	5-7 dias pré-op e 7 dias pós-op (sem dose nos dias 0-1).	Placebo	100%	M	Alto
Ji <i>et al.</i> ¹⁴¹	Circ J	RM sem CEC	140	Atorvastatina 20 mg	7 dias pré-op	Placebo	100%	IAM, AVE, M	Alto
Mannacio <i>et al.</i> ¹⁴²	J Thorac Cardiovasc Surg	RM com CEC	200	Rosuvastatina 20 mg	7 dias pré-op	Placebo	100%	IRA, IAM, AVE, M	Alto
ansour <i>et al.</i> ¹⁴³	Int J Adv Biomed	Cirurgia cardíaca	50	Atorvastatina 40 mg	7 dias pré-op e pós-op	Ø	100%	IAM, AVE, M	Alto

Continua

Continuação

Estudo	Revista	Procedimento cirúrgico	Número de pacientes	Estatina	Regime de estatina	Controle	Pacientes virgens de estatina	Desfechos para a metanálise	Risco de viés
Cirurgia cardíaca									
Nakamura <i>et al.</i> ¹⁵³	Cytokine	RM com e sem CEC	31	Atorvastatina 10 mg	Incerto	Ø	32%	M	Incerto
Park <i>et al.</i> ¹¹⁷	Intensive Care Med	Cirurgia valvar	200	Atorvastatina 40 mg	2x dia -1 e 1x dias 0-1-2	Placebo	100%	IRA, IAM, AVE, M	Baixo
Patti <i>et al.</i> ¹⁴⁵	Circulation	RM com CEC	200	Atorvastatina 40 mg	7 dias pré-op e pós-op até a alta (sem dose no dia 0)	Placebo	100%	IAM, M	Alto
Prowle <i>et al.</i> ¹⁴⁶	Nephrology	Cirurgia cardíaca com CEC	100	Atorvastatina 40 mg	Dias 0-1-2-3	Placebo	30%	IRA, M	Baixo
Song <i>et al.</i> ¹⁵²	Am Heart J	RM sem CEC	124	Atorvastatina 20 mg	3 dias preop e continua por 30 dias pós-op	Ø	100%	IAM, AVE	Alto
Spadaccio <i>et al.</i> ¹⁴⁷	J Cardiovasc Pharmacol	RM com CEC	50	Atorvastatina 20 mg	3 sem pré-op	Placebo	100%	IRA, IAM, AVE, M	Incerto
Sun <i>et al.</i> ¹⁴⁸	Int Heart J	RM com CEC	100	Atorvastatina 20 mg	7 dias pré-op	Placebo	100%	IAM	Alto
Tamayo <i>et al.</i> ¹⁴⁹	J Thorac Cardiovasc Surg	RM com CEC	44	Simvastatina 20 mg	3 sem pré-op	Ø	100%	M	Alto
Vukovic <i>et al.</i> ¹⁵⁰	Perfusion	RM com CEC	57	Atorvastatina 20 mg	3 sem pré-op	Placebo	100%	IAM, M	Alto
Youn <i>et al.</i> ¹⁵¹	Korean J Thorac Cardiovasc Surg	RM sem CEC	142	Rosuvastatina 40 mg	2x no dia 1, 1x no dia 0	Ø	45%	IAM, M	Alto
Zheng <i>et al.</i> ³⁶	N Engl J Med	RM ou TVAO ou ambos	1922	Rosuvastatina 20 mg	1-8 dias pré-op e 5 dias pós-op	Placebo	66%	IRA, IAM, AVE, M	Baixo
Cirurgia não-cardíaca									
Amar <i>et al.</i> ¹⁰⁵	J Thorac Cardiovasc Surg	Ressecção pulmonar	88	Atorvastatina 40 mg	7 dias pré-op e 7 dias pós-op	Placebo	100%	IAM, M	Alto
Bass <i>et al.</i> ¹³²	HSSJ	Fratura de quadril e cirurgia para prótese total do quadril / joelho	20	Atorvastatina 40 mg	4 dias pré-op e 45 dias pós-op	Placebo	100%	IRA, IAM, AVE, M	Alto
Benwanger <i>et al.</i> ¹³⁴	Am Heart J	Cirurgia não-cardíaca em pacientes de alto risco ^A	642	Atorvastatina 80 mg	1 dia pré-op e 7 dias pós-op	Placebo	100%	IRA, IAM, AVE, M	Alto

Continua

Estudo	Revista	Procedimento cirúrgico	Número de pacientes	Estatina	Regime de estatina	Controle	Pacientes virgens de estatina	Desfechos para a metanálise	Risco de vies	Conclusão
Durazzo <i>et al.</i> ¹⁰⁴	J Vasc Surg	Cirurgia vascular aórtica, fêmoro-poplítea e carotídea	100	Atorvastatina 20 mg	Pelo menos 14 dias pré-op e até 4 semanas pós-op	Placebo	100%	IAM, AVE, M	Baixo	
Neilipovitz <i>et al.</i> ¹⁴⁴	Can J Anaesth	Cirurgia não-cardíaca em pacientes de alto risco ^B	76	Atorvastatina 80 mg	7 dias pré-op e 7 dias pós-op ou dia 0 e 7 dias pós-op	Placebo	100%	IAM, AVE, M	Alto	
Parepa <i>et al.</i> ¹⁰⁷	Farmacia	Cirurgia não-cardíaca e não vascular eletiva, sem doença cardíaca conhecida	1380	Rosuvastatina 10 mg	10 dias pré-op e 20 dias pós-op	Placebo	100%	IAM, M	Alto	
Shyamsundar <i>et al.</i> ¹⁰⁸	Annals of Surgery	Esofagectomia	31	Simvastatina 80 mg	4 dias pré-op e 7 dias pós-op	Placebo	100%	IRA, IAM, AVE, M	Incerto	
Singh <i>et al.</i> ¹⁰⁶	J Am Coll Surg	Ressecção colorretal ou reversão da cirurgia de Hartmann	132	Simvastatina 40 mg	3-7 dias pré-op e 14 dias pós-op	Placebo	100%	M	Baixo	
Xia <i>et al.</i> ³⁹	Cardiology	Cirurgia abdominal de urgência * em pacientes com DAC estável	500	Atorvastatina 80mg	2 horas antes da cirurgia	Placebo	0%	IAM, M	Baixo	
Xia <i>et al.</i> ⁴⁰	Cardiology	Cirurgia abdominal de urgência * em pacientes com DAC estável	550	Rosuvastatina 20 mg	2 horas antes da cirurgia	Placebo	0%	IAM, AVE, M	Incerto	

RM, revascularização miocárdica; TVAO, troca valvar aórtica; CEC, circulação extracorpórea; pré-op, regime pré-operatório; pós-op, regime pós-operatório; dia 0 indica a manhã do dia da cirurgia; 1x, uma vez o dia; 2x, duas vezes o dia; Ø, ausência de intervenção; IRA, insuficiência renal aguda; IAM, infarto agudo do miocárdio; M, mortalidade; DAC, doença arterial coronária; NR, não relatado; °, pacientes em uso crônico de estatinas receberam a droga de pesquisa somente no dia 0 e dia 1, retomando a rotina de uso crônico no dia 2 do pós-op.

A - Definido como: história de DAC, doença vascular periférica, acidente vascular encefálico, cirurgia vascular maior ou qualquer um dos três fatores de risco a seguir (cirurgia intratorácica ou intraperitoneal, insuficiência cardíaca congestiva, acidente isquêmico transitório, diabetes, insuficiência renal, idade > 70 anos ou cirurgia emergência/urgência).

B - Definido como: história de DAC, doença vascular periférica, acidente vascular encefálico ou insuficiência cardíaca congestiva, ou três de seis fatores de risco a seguir (cirurgia de alto risco, insuficiência cardíaca congestiva prévia, diabetes, insuficiência renal, idade > 70 anos, acidente isquêmico transitório ou AVE prévio).

* apendicite supurativa aguda, colecistite aguda, pancreatite aguda, perfuração da úlcera péptica ou cálculos urinários.

Quadro 5- Características adicionais dos estudos incluídos

Estudo	Desenho	País	Desfecho do estudo	Excluídos pacientes com DRC?	Definição de IRA	Definição de IAM	Definição de AVC	Análise ITT	Risco de possível conflito de interesse	Seguimento para mortalidade
Cirurgia cardíaca										
Almansob <i>et al.</i> ¹²⁹	Unicêntrico	China	Injúria miocárdica	Sim	NR	NR	NR	NR	Baixo	NR
Aydin <i>et al.</i> ¹³⁰	Unicêntrico	Turquia	FA	Sim	NR	NR	NR	NR	Incerto	30 dias
Baran <i>et al.</i> ¹³¹	Unicêntrico	Turquia	Células progenitoras endoteliais	Sim	Insuficiência renal com necessidade de diálise	Nova onda Q em pelo menos duas derivações ou alterações de ST associadas a aumento de troponina.	NR	Sim	Alto	30 dias
Berkan <i>et al.</i> ¹³³	Unicêntrico	Turquia	P-selectina	Sim	NR	Novas ondas Q ou redução das ondas R > 25% em pelo menos duas derivações.	NR	NR	Incerto	NA
Billings <i>et al.</i> ³⁵	Unicêntrico	EUA	IRA	Sim	Critério AKIN	Elevação de CK-MB, iterações de ECG, alterações segmentares ao ECG, acompanhadas de elevação de troponina	Novo déficit neurológico com evidência radiológica	Sim	Alto	intra-hospitalar
Carrascal <i>et al.</i> ¹³⁵	Unicêntrico	Espanha	FA	Sim	Insuficiência renal com necessidade de diálise	NR	NR	NR	Baixo	30 meses
Castañó <i>et al.</i> ¹³⁶	Unicêntrico	Espanha	Injúria miocárdica e SIRS	Não	NR	Nova onda Q e aumento CK-MB ou alterações segmentares ao ECO	NR	NR	Alto	30 dias
Chello <i>et al.</i> ¹³⁷	Unicêntrico	Itália	Citocinas	Sim	NR	NR	NR	NR	Incerto	NR
Christenson ¹³⁸	Unicêntrico	Suíça	Thrombocitose e complicações trombóticas	NR	Ureia ≥ 9 mmol/l and creatinina ≥ 125 mmol/l (se normais no pré-op)	Nova onda Q ou amputação de onda R, com pico de CK-MB > 10% da CPK total.	NR	NR	Alto	Intra-hospitalar
Dehghani <i>et al.</i> ¹³⁹	Unicêntrico	Irã	FA	Sim	NR	NR	NR	Baixo	Baixo	Intra-hospitalar
Hua <i>et al.</i> ¹⁴⁰	Unicêntrico	China	Injúria miocárdica	Sim	NA	NA	NA	NR	Baixo	NR
Ji <i>et al.</i> ¹⁴¹	Unicêntrico	China	FA	Sim	NR	NR	NR	Incerto	Incerto	Intra-hospitalar
Mannacio <i>et al.</i> ¹⁴²	Unicêntrico	Itália	Injúria miocárdica	Sim	Aumento creatinina > 2.5 mg/dL	Aumento de biomarcador associado a outros sinais de isquemia ou alteração segmentar nova ao ECO	NA	Incerto	Incerto	NR

Continua

Estudo	Desenho	País	Destecho do estudo	Excluídos pacientes com DRG?	Definição de IRA	Definição de IAM	Definição de AVC	Análise ITT	Risco de possível conflito de interesse	Seguimento para mortalidade	
Mansour <i>et al.</i> ¹⁴³	Unicêntrico	Egito	FA	NR	NR	Ondas Q novas ou amputação de R com elevação de CK-MB ou alterações segmentares novas ao ECO	Novo déficit > 24 horas com confirmação por TC ou RM.	Incerto	Incerto	NR	
Nakamura <i>et al.</i> ¹⁴³	Unicêntrico	Japão	Resposta inflamatórias, função endotelial e coagulação	Sim	NA	NA	NA	Incerto	Incerto	14 dias	
Park <i>et al.</i> ¹⁴⁷	Unicêntrico	Coreia	IRA	Sim	Critério AKIN	NA	NR	Sim	Baixo	Intra-hospitalar	
Patti <i>et al.</i> ¹⁴⁵	Unicêntrico	Itália	FA	Sim	NR	Ondas Q novas ou amputação de R com elevação de troponina	NR	Incerto	Baixo	30 dias	
Prowle <i>et al.</i> ¹⁴⁶	Unicêntrico	Austrália	IRA	Sim	Critério RIFLE	NA	NA	Sim	Alto	Intra-hospitalar	
Song <i>et al.</i> ¹⁵²	Unicêntrico	Coreia	FA	Sim	NA	Dois dos seguintes: ondas Q novas ou amputação de R; aumento de CK-MB; alteração segmentar ao ECO	Novo déficit > 24 horas com confirmação por TC ou RM.	Incerto	Incerto	NA	
Spadao <i>et al.</i> ¹⁴⁷	Unicêntrico	Itália	Células progenitoras endoteliais e citodinas	Sim	NR	NR	NR	NR	Baixo	NR	
Sun <i>et al.</i> ¹⁴⁸	Unicêntrico	China	FA	Incerto	NA	NR	NR	NR	Incerto	NA	
Tamayo <i>et al.</i> ¹⁴⁹	Unicêntrico	Espanha	Citodinas	Sim	NR	NR	NR	Incerto	Incerto	NR	
Vukovic <i>et al.</i> ¹⁵⁰	Unicêntrico	Servia	Índice cardíaco	Sim	NR	NR	NA	Incerto	Incerto	NR	
Youn <i>et al.</i> ¹⁵¹	Unicêntrico	Coreia	morte, IAM, nova abordagem coronária	Sim	NR	NR	NR	Incerto	Incerto	30 dias	
Zheng <i>et al.</i> ³⁶	Unicêntrico	China	FA e injúria miocárdica	Sim	Critérios AKIN	Terceira definição universal de IAM**	NR	Sim	Alto	Intra-hospitalar	
Cirurgia não-cardíaca											
Amar <i>et al.</i> ¹⁰⁵	Unicêntrico	EUA	Complicações pós-operatórias	NR	NA	NR	NA	Incerto	Alto	Intra-hospitalar	
Bass <i>et al.</i> ¹³²	Unicêntrico	EUA	Injúria miocárdica	Sim	NA	NR	NR	Sim, modificada#	Baixo	90 dias	
Benwanger <i>et al.</i> ¹³⁴	Multicêntrico	Brasil	Composto: mortalidade, MINS não fatal e AVC	Não	NA	confirmação necropsia ou ondas Q novas ou aumento de biomarcadores associado a: dor torácica ou alterações ECG ou alteração ECO ou necessidade de revascularização miocárdica urgente	Deficit neurológico focal com achados de imagem.	Sim	Baixo	30 dias	

Continuação

Continua

Estudo	Desenho	País	Desfecho do estudo	Excluídos pacientes com DRG?	Definição de IRA	Definição de IAM	Definição de AVC	Análise ITT	Risco de possível conflito de interesse	Conclusão	
										Seguimento para mortalidade	Seguimento para mortalidade
Durazzo <i>et al.</i> ¹⁰⁴	Unicêntrico	Brasil	Composto: morte cardiovascular, IAM, AVC, angina instável	Sim	NA	Aumento de biomarcadores associado a alterações no ECG ou evidências na autópsia	Déficit neurológico com achados de imagem. Sinais ou sintomas confirmados com imagem.	Sim	Baixo	6 meses	
Neilipovitz <i>et al.</i> ¹⁴⁴	Unicêntrico	Canadá	PCR 48 h de pós-operatório	Não	NA	Aumento de troponina e alterações no ECG ou necessidade de intervenção coronária ou alteração segmentar nova ao ECO ou correlação clínica	NR	Sim	Baixo	7 dias	
Parepa <i>et al.</i> ¹⁰⁷	Unicêntrico	Romênia	Composto: angina de início recente, isquemia cardíaca silenciosa, SCA, DAC fatal	NR	NA	NR	NA	Incerto	Incerto	3 meses	
Shyamsundar <i>et al.</i> ¹⁰⁸	Unicêntrico	Reino Unido	Espaço morto (Vd / Vt) em 6 horas após a cirurgia	Sim	NA	NR	NA	Incerto	Incerto	NR	
Singh <i>et al.</i> ¹⁰⁶	Multicêntrico	Nova Zelândia	Complicações segundo Clavien-Dindo e "Comprehensive complication index"	Sim	NA	NR	NA	Sim	Incerto	30 dias	
Xia <i>et al.</i> ³⁹	Unicêntrico	China	MACE: morte cardíaca, IAM ou RM não planejada	Sim	NR	Novas ondas Q ou amputação onda R, alterações segmentares, sintomas associados a elevação biomarcadores	NR	Sim	Baixo	30 dias	
Xia <i>et al.</i> ⁴⁰	Unicêntrico	China	MACE: morte cardíaca, IAM, AVC, revascularização de vaso culpado	Sim	NA	Isquemia devido a um evento coronariano primário.	Déficit neurológico permanente após hemorragia cerebral diagnosticada por um neurologista e confirmada por imagem	Sim	Baixo	6 meses	

LFA, fibrilação atrial; DRG, doença renal crônica; IRA, insuficiência renal aguda; IAM, infarto do miocárdio; AVE, acidente vascular encefálico; ITT, intenção de tratar; CK, creatinofosquinase; CK-MB, fração MB da creatinofosquinase; Critérios AKIN, Critérios para Lesão Renal Aguda¹⁰⁵; RIFLE, classificação para insuficiência renal¹⁰⁵; IF-G, taxa de filtração glomerular; NR não relatado; NA, não aplicável; MINS, injúria miocárdica após cirurgia não-cardíaca (*Myocardial injury after noncardiac surgery*), corresponde a elevação de troponina atribuída a isquemia cardíaca; * Apenas resumo da publicação. #, análise por intenção de tratar modificada na qual os pacientes que receberam pelo menos 1 dose do medicamento do estudo (ou placebo) no pós-operatório foram incluídos.

Dentre os 35 estudos selecionados para a metanálise, 25 estudos (4698 pacientes) incluíram pacientes submetidos a cirurgia cardíaca eletiva. A revascularização miocárdica foi o procedimento mais frequente, realizado em 72,29% dos pacientes. Dez estudos (3502 pacientes) avaliaram pacientes submetidos a cirurgia não-cardíaca, com distribuição dos procedimentos detalhada a seguir: dois estudos em cirurgia não-cardíaca eletiva, dois estudos em cirurgia vascular eletiva, um estudo com ressecção pulmonar eletiva, um estudo em cirurgia ortopédica eletiva, um estudo em esofagectomia eletiva, um estudo em cirurgia colorretal eletiva e dois estudos em cirurgia abdominal de urgência, conforme demonstrado No Quadro 6.

Quadro 7 - Principais tipos de cirurgias incluídas na metanálise

Tipos de cirurgia	
Cardíaca - 4698 pacientes	RM com CEC - 964 pacientes
	RM sem CEC - 406 pacientes
	Valvar - 478 pacientes
	Outros* - 1548 pacientes
Não-cardíaca - 3502 pacientes	Não-cardíaca eletiva - 2081 pacientes
	Vascular eletiva - 100 pacientes
	Pulmonar eletiva - 88 pacientes
	Ortopédica eletiva - 20 pacientes
	Esofagectomia eletiva - 31 pacientes
	Colorretal eletiva - 132 pacientes
	Abdominal de urgência - 1050 pacientes

* inclui pacientes submetidos a cirurgia combinada (RM e valvar) ou outras cirurgias cardíacas, além de pacientes que não tiveram o tipo de procedimento informado

RM = revascularização miocárdica

Vinte e quatro estudos incluíram exclusivamente pacientes virgens de estatina (4101 pacientes), três estudos incluíram pacientes em uso crônico

de estatina (1080 pacientes) e cinco estudos incluíram população mista (2810 pacientes).

Em todos os estudos o uso de estatina foi iniciado no pré-operatório, sendo que em 19 estudos também houve uso de estatina no pós-operatório.

O tempo de uso pré-operatório de estatina variou de 1 a 28 dias (mediana de 7 dias) e a duração total do tratamento variou de 2 a 45 dias. A atorvastatina (10 a 80 mg) foi administrada em 22 estudos, a sinvastatina (20 a 80 mg) em seis estudos, a rosuvastatina (10 e 20 mg) em cinco estudos, a pravastatina 40 ou 80 mg em um estudo e fluvastatina 80 mg em um estudo, conforme demonstrado na Figura 2.

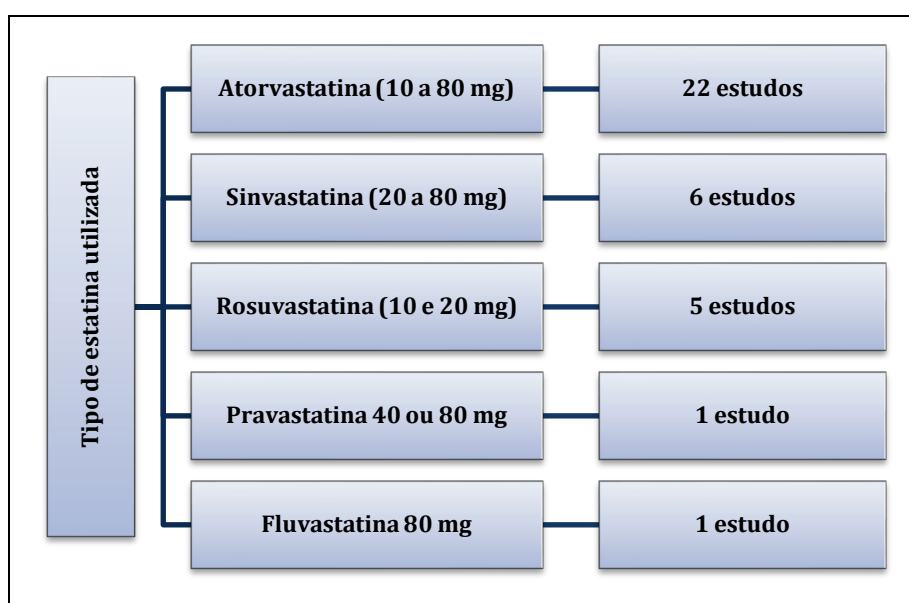


Figura 2 - Tipo de estatinas e respectivas doses utilizadas nos estudos incluídos nesta metanálise

Vinte e seis estudos utilizaram placebo como controle e nove estudos utilizaram a ausência de intervenção ativa como controle.

Foram recebidos dados adicionais não publicados enviados pelos autores de 13 estudos^{35,106,108,117,129,132,134-,139,142,146}.

5.3 Análise do Risco de Viés dos Estudos Incluídos

Oito estudos foram classificados como baixo risco de viés em todas as categorias de vieses^{35,36,39,104,106,117,136,146}. Cinco estudos foram classificados com risco indeterminado de viés^{40,108,137,147,153} e 22 estudos foram classificados como alto risco de viés. Nenhum viés de publicação foi encontrado. As Figuras 3 e 4 representam a classificação de viés dos estudos.

	Geração da sequência aleatória (viés de seleção)	Alocação sigilosa (viés de seleção)	Cegamento de participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Cegamento dos avaliadores de desfechos (viés de detecção)	Dados incompletos sobre os desfechos (viés de attrito)	Relato seletivo (viés de relato)	Outros vieses
Almansob 2012	+	?	-	-	-	+	-
Amar 2015	?	?	+	?	+	-	-
Aydin 2015	+	?	-	-	-	-	?
Baran 2012	+	+	-	?	+	-	-
Bass 2018	+	+	+	+	-	+	+
Berkan 2009	?	?	?	?	+	-	+
Berwanger 2017	+	?	+	+	+	-	-
Billings 2016	+	+	+	+	+	+	+
Carrascal 2016	?	?	-	-	+	+	?
Castañó 2015	+	+	+	+	+	+	+
Chello 2006	?	?	+	?	+	+	+
Christenson 1999	?	?	-	-	+	+	?
Dehghani 2015	+	+	+	-	+	+	+
Durazzo 2004	+	+	+	+	+	+	+
Hua 2017	+	?	?	?	-	+	?
Ji 2009	+	+	+	+	+	+	-
Mannacio 2008	+	?	+	+	-	?	?
Mansour 2016	?	?	?	?	-	+	?
Nakamura 2006	+	?	?	?	?	?	?
Neilipovitz 2012	+	+	+	+	-	+	?
Parepa 2017	?	?	-	?	-	?	?
Park 2016	+	+	+	+	+	+	+
Patti 2006	+	+	+	+	+	-	?
Prowle 2012	+	+	+	+	+	+	+
Shyamsundar 2010	?	?	+	?	+	+	+
Singh 2016	+	+	+	+	+	+	+
Song 2008	?	?	-	-	+	+	?
Spadaccio 2010	?	?	+	?	+	+	+
Sun 2011	?	?	+	?	?	-	-
Tamayo 2009	?	?	-	-	+	+	?
Vukovic 2011	+	?	-	?	-	+	+
Xia 2014	+	+	+	+	+	+	+
Xia 2015	+	+	+	+	+	?	+
Youn 2011	+	?	-	-	+	+	?
Zheng 2016	+	+	+	+	+	+	+

Figura 3 - Resumo do risco de viés: representação gráfica do risco de viés: revisão do julgamento dos pesquisadores sobre cada item da avaliação de risco de viés, com avaliação individual de cada estudo incluído

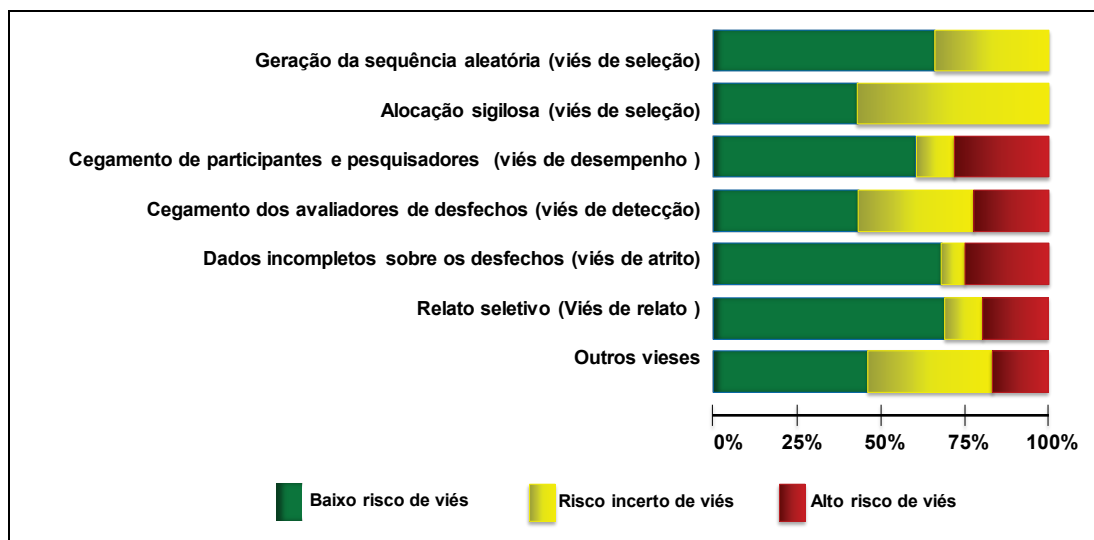


Figura 4 - Representação gráfica do risco de viés: revisão do julgamento dos pesquisadores sobre cada item da avaliação do risco de viés, apresentado na forma de porcentagem do conjunto de todos os estudos incluídos

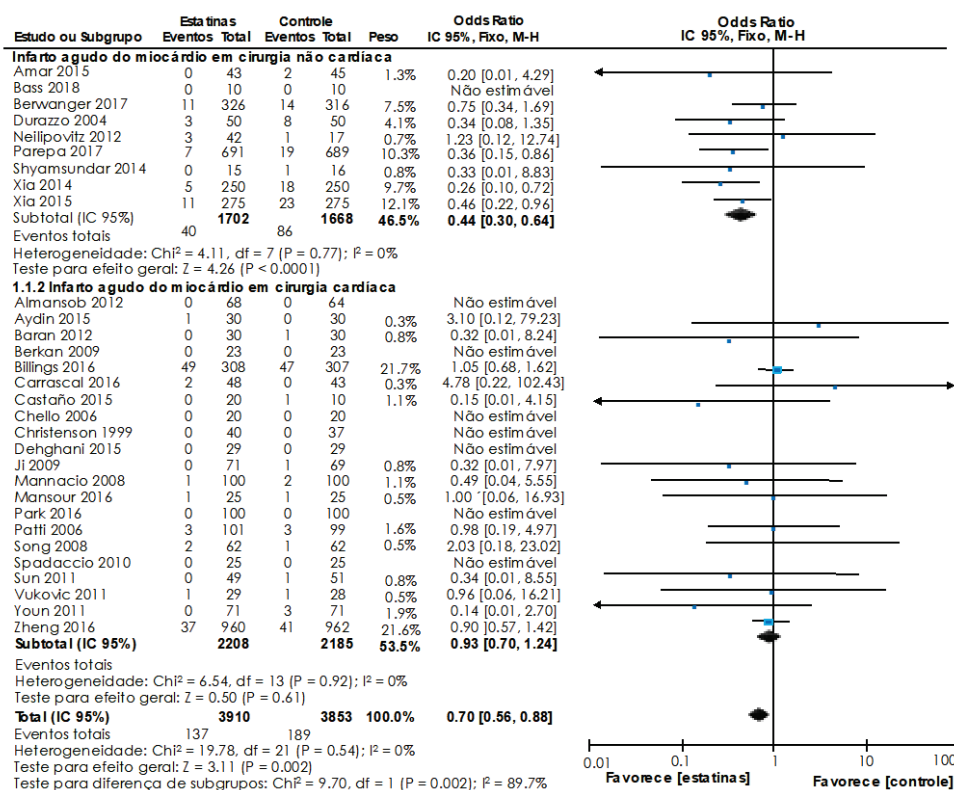
Com relação a avaliação de conflito de interesse nos estudos, dois pesquisadores avaliaram independentemente a presença de possíveis conflitos de interesse por parte dos autores, além do financiamento de cada estudo. Em caso de conflitos de interesse industriais possíveis ou pouco claros, foi realizada a análise de sensibilidade excluindo estes estudos. Quatorze estudos foram julgados como baixo risco para conflitos de interesses, 14 com risco pouco claro e seis com risco alto), no entanto, não foi encontrada evidência de efeitos a favor das estatinas.

5.4 Desfechos Clínicos

5.4.1 Infarto agudo do miocárdio

Em pacientes submetidos a cirurgia não-cardíaca, foram observadas menores taxas de IAM pós-operatório nos pacientes em uso de estatinas (OR=0,44 [IC 95%, 0,30 a 0,64], NNT= 36 [95% IC, 25 a 66]), mas a análise TSA foi inconclusiva para uma RRR=15% devido a existência de poucos dados. De maneira inversa, não foram observados benefícios das estatinas na redução de IAM em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (OR=0,93 [IC 95%, 0,70 a 1,24]) ($p_{\text{subgrupo}} = 0,002$), conforme demonstrado no Gráfico 1.

Gráfico 1 - Infarto agudo do miocárdio, Forrest Plot para infarto agudo do miocárdio pós-operatório em pacientes em uso de estatinas comparados a controle

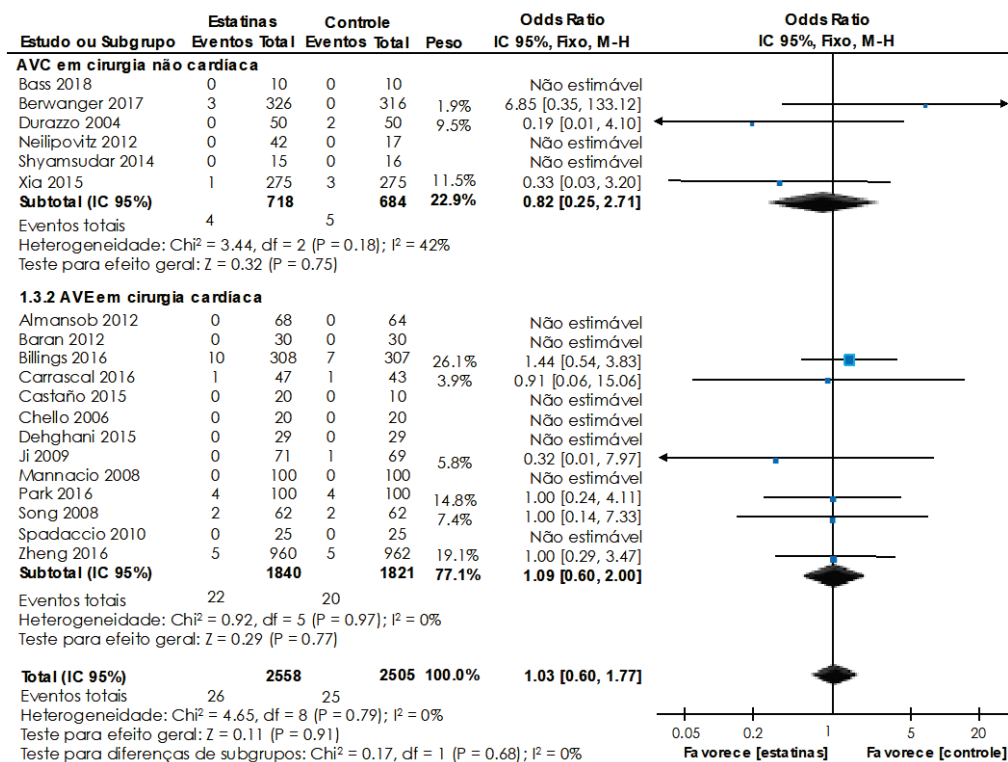


Foram encontrados resultados semelhantes quando a análise foi limitada a estudos com baixo risco de viés (OR=0,28 [IC 95, 0,13 a 0,64], dois estudos e 300 pacientes), mas não ao limitarmos a análise ao cenário de estudos com baixo risco de viés avaliando pacientes virgens de estatinas submetidos a cirurgia não-cardíaca (OR=0,34 [IC 95%, 0,08 a 1,35], um estudo e 100 pacientes).

5.4.2 Acidente vascular cerebral

Não houve diferença significativa nas taxas de AVC pós-operatório tanto para cirurgia cardíaca (OR=1,10 [IC 95%, 0,60 a 2,03]) quanto para cirurgia não-cardíaca (OR=0,71 [IC 95%, 0,09-5,64]), com análise TSA inconclusiva (Gráfico 2).

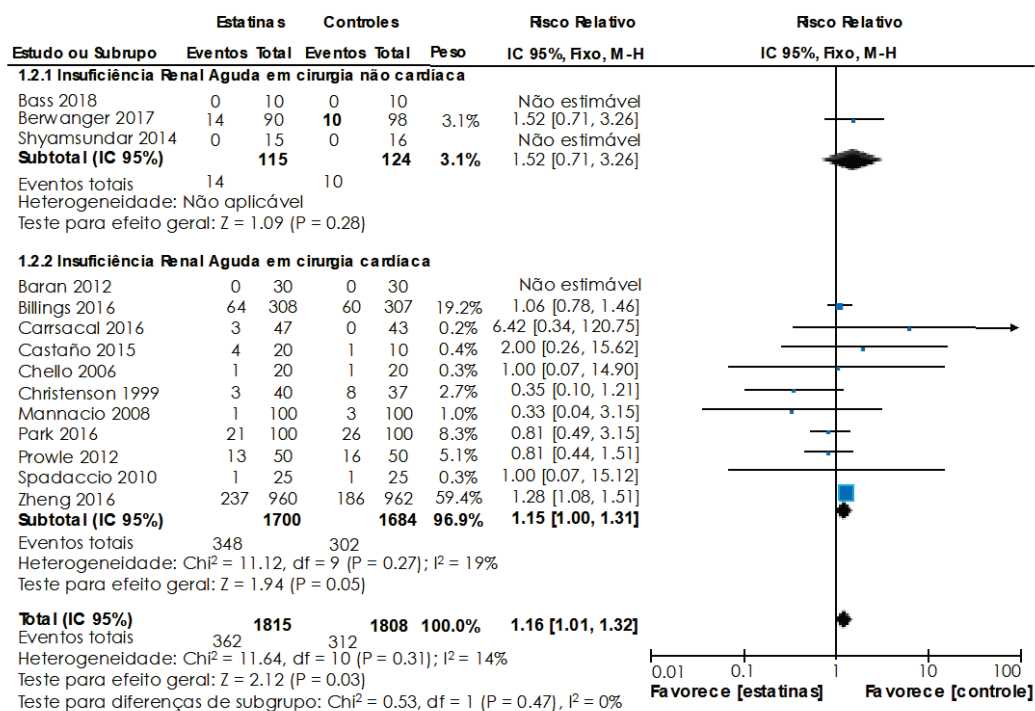
Gráfico 2 - Acidente vascular cerebral. Forrest Plot para acidente vascular cerebral pós-operatório em pacientes em uso de estatinas comparados a controle



5.4.3 Insuficiência renal aguda

O uso perioperatório de estatinas foi associado a maior incidência de IRA quando comparado a controle em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (11 estudos e 3384 pacientes, RR=1,15 [IC 95%, 1,00 a 1,31], NNT= 40 [IC 95%, NNT= 19 a NNT= 866]), conforme demonstra o Gráfico 3.

Gráfico 3 - Insuficiência renal aguda. *Forrest Plot* para insuficiência renal aguda pós operatória em pacientes em uso de estatinas comparados a controle



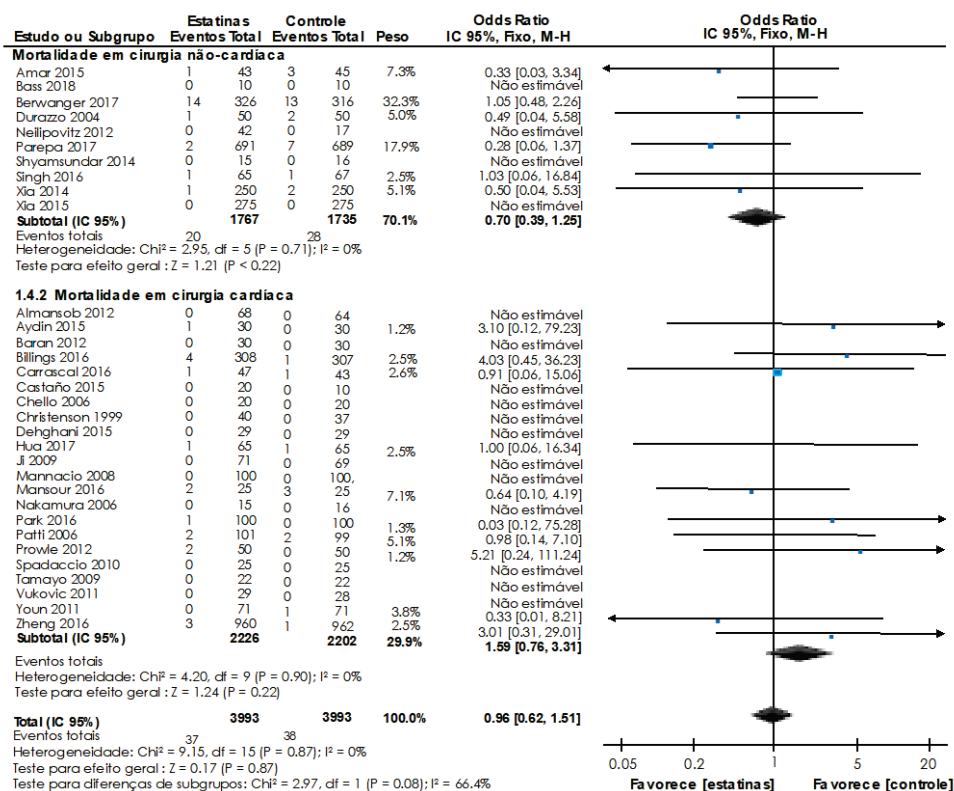
Este resultado foi mantido mesmo quando a análise é limitada a estudos com baixo risco de viés (RR 1,17 [IC 95%, 1,02-1,34], NNT= 30 [IC 95%, 16 a 307]). No entanto, na análise de sensibilidade, este efeito não é mantido quando se utiliza o modelo de efeitos aleatórios (todos os estudos: RR=1,05 [IC 95%, 0,85 a 1,30]; estudos com baixo risco de viés: RR=1,11 [IC 95%, 0,92 a 1,34]) ou quando a análise é limitada a pacientes virgens de estatina (RR=1,09 [IC 95%, 0,75 a 1,57]). A análise TSA foi inconclusiva para um ARR= 15% devido a limitação de dados disponíveis. Na análise de meta-regressão, foi demonstrada correlação entre IRA e ano de publicação dos estudos (p=0,020), sugerindo que estudos mais antigos tendem a relatar efeitos em favor das estatinas. Nenhum efeito significativo foi encontrado na

população de cirurgia não-cardíaca (RR=1,52 [IC 95%, 0,71 a 3,26], com análise TSA inconclusiva). No entanto, apenas três estudos (239 pacientes) relataram o desfecho nesta população, conforme demonstrado no Gráfico 3.

5.4.4 Mortalidade

Em ambos os grupos (cirurgia cardíaca e não-cardíaca), o uso perioperatório de estatinas não foi associado a nenhuma diferença significativa nas taxas de mortalidade durante o seguimento médio de 30 dias. O Gráfico 4 demonstra a análise de mortalidade.

Gráfico 4 - Mortalidade. Forrest Plot para mortalidade pós-operatória em pacientes em uso de estatinas comparados a controle



No entanto, quando a análise é limitada a estudos com baixo risco de viés, o uso peri-operatório de estatinas foi associado ao aumento de mortalidade na população de cirurgia cardíaca (OR=3,71 [IC 95%, 1,03-13,34], NNT= 181 [IC 95%, 97 a 1187]). A análise TSA sugere que não há evidência sólida para um ARR =15%, com apenas 10,12% do tamanho da informação reunida.

O Quadro 7 resume os desfechos e a análise de sensibilidade conforme os riscos de viés dos estudos.

Quadro 7 - Efeito das estatinas comparados a controle nos desfechos pós-operatórios

Desfecho pós-operatório	Número de estudos	Número de pacientes	Estatística descritiva	P	Análise sequencial de estudos (<i>Trial Sequential Analysis - TSA</i>)
Infarto agudo do miocárdio					
Cirurgia cardíaca					
- Estudos baixo risco viés	4	1388	OR=0,95 (IC 95%, 0,70 a 1,30)	0,77	OR=0,95 [IC 95% ajustado por TSA, 0,27 a 3,41]
- Todos os estudos	21	2208	OR=0,93 (IC 95%, 0,70 a 1,24)	0,61	OR=0,93 [IC 95% ajustado por TSA, 0,29 a 3,01]
Cirurgia não-cardíaca					
- Estudos baixo risco viés	2	300	OR=0,28 (IC 95%, 0,13 a 0,64)	0,002	NA
- Todos os estudos	9	3370	OR=0,44 (IC 95%, 0,30 a 0,64)	< 0,0001	OR=0,44 [IC 95% ajustado por TSA, 0,16 a 1,19]
Acidente vascular encefálico					
Cirurgia cardíaca					
- Estudos baixo risco viés	4	1388	OR=1,19 (IC 95%, 0,61 a 2,34)	0,61	OR=1,19 [IC 95% ajustado por TSA, 0,43 a 3,28]
- Todos os estudos	13	1840	OR=1,09 (IC 95%, 0,60 a 2,00)	0,77	OR=1,09 [IC 95% ajustado por TSA, 0,47 a 2,56]
Cirurgia não-cardíaca					
- Estudos baixo risco viés	3	50	OR=0,19 (IC 95%, 0,01 a 4,10)	0,29	NA
- Todos os estudos	6	718	OR=0,82 (IC 95%, 0,25 a 2,71)	0,75	NA
Insuficiência renal aguda					
Cirurgia cardíaca					
- Estudos baixo risco viés	5	1438	RR=1,17 (IC 95%, 1,02 a 1,34)	0,03	RR 1,17 [IC 95% ajustado por TSA, 0,84 a 1,62]
- Todos os estudos	11	1700	RR=1,15 (IC 95%, 1,00 a 1,31)	0,05	RR 1,15 [IC 95% ajustado por TSA, 0,87 a 1,50]
Cirurgia não-cardíaca					
- Estudos baixo risco viés	0	-	-	-	-
- Todos os estudos	3	115	RR =1,52 (IC 95%, 0,71 a 3,26)	0,28	NA
Mortalidade					
Cirurgia cardíaca					
- Estudos baixo risco viés	5	1438	OR=3,71 (IC 95%, 1,03 a 13,34)	0,04	OR=3,71 [IC 95% ajustado por TSA, 0,02 a 690]
- Todos os estudos	22	2242	OR=1,59 (IC 95%, 0,76 a 3,31)	0,22	OR=1,59 [IC 95% ajustado por TSA, 0,08 a 31,6]
Cirurgia não-cardíaca					
- Estudos baixo risco viés	3	365	OR=0,60 (IC 95%, 0,14 a 2,54)	0,49	NA
- Todos os estudos	10	3502	OR=0,70 (IC 95%, 0,39 a 1,25)	0,22	NA

LOR, razão de chances (*odds ratio*); RR, risco relativo; IC, intervalo de confiança; NA, não se aplica

5.5 Influência do Regime de Estatinas nos Desfechos

A análise de meta-regressão de efeito fixo foi utilizada para avaliar a possível influência do regime de tratamento com estatina (*per-protocol*) e do ano de publicação (*post-hoc*) nos desfechos clínicos. Foi avaliado o impacto do tempo de tratamento com estatina no pré-operatório, o tempo de tratamento com estatina no pós-operatório, o tempo total de tratamento com estatina no perioperatório (pré-operatório + pós-operatório) e a proporção de pacientes sem tratamento prévio com estatina. As análises não encontraram qualquer correlação possível entre o desfecho e as variáveis do regime estatina. Foi demonstrada correlação entre IRA em estudos de cirurgia cardíaca e ano de publicação (coeficiente de inclinação=0,031, valor de $p=0,020$), com estudos mais antigos tendendo a valorizar os efeitos da intervenção em favor das estatinas. A análise de meta-regressão foi realizada utilizando-se o programa *Open Meta-Analyst*.

Estes resultados são demonstrados no Quadro 8.

Quadro 8- Avaliação dos desfechos nos estudos avaliando pacientes virgens de estatinas

	Virgens de estatina	Tratamento crônico/população mista
Desfecho pós-operatório		
Infarto agudo do miocárdio		
Cirurgia cardíaca		
- Estudos baixo risco viés	0 estudos	OR=0,95 (IC 95%, 0,70 a 1,30), 3 estudos (n = 2567)
- Todos os estudos	OR=0,98 (IC 95%, 0,46 a 2,11), 15 estudos (n = 1475)	OR=0,92 (IC 95%, 0,68 a 1,25), 6 estudos (n = 2918)
Cirurgia não-cardíaca		
- Estudos baixo risco viés	OR=0,34 (IC 95%, 0,08 a 1,35), 1 estudo (n = 100)	OR=0,26 (IC 95%, 0,10 a 0,72), 1 estudo (n = 500)
- Todos os estudos	OR=0,49 (IC 95%, 0,30 a 0,81), 7 estudos (n = 2320)	OR=0,37 (IC 95%, 0,21 a 0,67), 2 estudos (n = 1050)
Acidente vascular encefálico		
Cirurgia cardíaca		
- Estudos baixo risco viés	0 estudos	OR=1,25 (IC 95%, 0,58 a 2,70), 3 estudos (n = 2567)
- Todos os estudos	OR=0,88 (IC 95%, 0,32 a 2,43), 9 estudos (n = 962)	OR=1,25 (IC 95%, 0,58 a 2,70), 3 estudos (n = 2567)
Cirurgia não-cardíaca		
- Estudos baixo risco viés	OR=0,19 (IC 95%, 0,01 a 4,10), 1 estudo (n = 100)	0 estudos
- Todos os estudos	OR=1,17 (IC 95%, 0,04 a 39,00), 5 estudos (n = 852)	OR=0,33 (IC 95%, 0,03 a 3,20), 1 estudos (n = 550)
Insuficiência renal aguda		
Cirurgia cardíaca		
- Estudos baixo risco viés	RR=1,08 (IC 95%, 0,73 a 1,59), 2 estudos (n = 399)	RR=1,18 (IC 95%, 1,02 a 1,37), 4 estudos (n = 2468)
- Todos os estudos	RR=1,09 (IC 95%, 0,75 a 1,57), 7 estudos (n = 839)	RR=1,16 (IC 95%, 1,00 a 1,34), 5 estudos (n = 2545)
Cirurgia não-cardíaca		
- Estudos baixo risco viés	0 estudos	0 estudos
- Todos os estudos	RR =1,52 (IC 95%, 0,71 a 3,26), 3 estudos (n = 239)	0 estudos
Mortalidade		
Cirurgia cardíaca		
- Estudos baixo risco viés	0 estudos	OR=3,84 (95% CI, 0,95 a 15,55), 2 estudos (n = 2667)
- Todos os estudos	OR=1,11 (IC 95%, 0,42 a 2,94), 14 estudos (n = 1379)	OR=2,52 (95% CI, 0,79 a 8,06), 6 estudos (n = 2840)
Cirurgia não-cardíaca		
- Estudos baixo risco viés	OR=0,67 (IC 95%, 0,11 a 4,08), 2 estudos (n = 232)	OR=0,50 (95% CI, 0,04 a 5,53), 2 estudos (n = 500)
- Todos os estudos	OR=0,71 (IC 95%, 0,39 a 1,30), 8 estudos (n = 2452)	OR=0,50 (95% CI, 0,04 a 5,53), 2 estudos (n = 1050)

LOR, razão de chances (*odds ratio*); RR, risco relativo; IC, intervalo de confiança. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos.

6 DISCUSSÃO

6.1 Significado e Impacto dos Principais Achados

Esta é a maior metanálise até a presente data que avaliou os efeitos das estatinas em desfechos pós-operatórios, com a inclusão de 35 estudos randomizados e 8200 pacientes. Além disso, inclui estudos em cirurgias cardíacas e não-cardíacas.

Os resultados demonstram que o uso perioperatório de estatina parece ser protetor contra o o infarto agudo do miocárdio no pós-operatório em cirurgia não-cardíaca, mas associado a aumento do risco de insuficiência renal aguda em cirurgia cardíaca. O uso da estatina foi associado a aumento da mortalidade hospitalar em cirurgia cardíaca ao serem analisados estudos com baixo risco de viés. No entanto, a qualidade e quantidade das evidências até o momento ainda são insuficientes para permitir uma conclusão definitiva sobre o tema.

No contexto de cirurgia não-cardíaca, metanálise prévia que avaliou cinco estudos randomizados em cirurgia vascular mostrou que o uso de estatinas não se relacionava a efeitos benéficos nem deletérios nos desfechos pós-operatórios¹¹⁰. De Waal *et al.*¹²¹, em uma metanálise de 16 estudos que incluiu apenas pacientes virgens de estatinas, demonstraram que o início da medição nesta coorte de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e não-cardíaca reduzia mortalidade perioperatória, IAM e fibrilação atrial,

além de reduzir o tempo de internação hospitalar. A presente metanálise é consistente com achados anteriores em relação à prevenção de IAM pós-operatório, mas não foram demonstrados efeitos benéficos no subgrupo de pacientes virgens de estatina.

Por outro lado, metanálise recente com avaliação de 23 estudos (5102 pacientes) exclusivamente no contexto da cirurgia cardíaca não demonstrou efeito protetor das estatinas na incidência pós operatória de IAM, infecção e AVC³⁷. No presente estudo detectou-se maior ocorrência de IRA no grupo exposto as estatinas, não sendo possível descartar potencial efeito deletério sobre mortalidade.

A presente metanálise encontrou potencial efeito benéfico das estatinas na redução das taxas de IAM pós-operatório no grupo de cirurgia não-cardíaca, de maneira contrária ao grupo de cirurgia cardíaca, cenário no qual os efeitos das estatinas foram neutros. Estudo randomizado prévio de 2004 sugeriu que a administração de atorvastatina de curta duração reduz significativamente a incidência de eventos cardiovasculares maiores (MACE) após cirurgia vascular¹⁰⁴. De maneira oposta, estudo maior e mais recente de 2017 encontrou resultados neutros das estatinas nas taxas de MACE, mesmo no subgrupo de cirurgia vascular¹³⁴. Em 2012, Chopra *et al.*¹²⁰, publicaram metanálise incluindo 15 estudos randomizados com 2292 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e não-cardíaca, na qual foi observado que o uso peri-operatório de estatinas reduziu o risco de IAM. A crescente quantidade e qualidade de dados mais recentes permitiu uma análise mais criteriosa dos potenciais efeitos cardioprotetores das estatinas em cirurgia não-cardíaca. No

grupo de cirurgia cardíaca, este benefício não se confirmou. De fato, nos maiores estudos randomizados realizados até o momento no grupo de cirurgia cardíaca, não houve diferença entre os grupos estatina e controle com relação a IAM pós-operatório e injúria miocárdica^{35,36}.

O uso das estatinas parece reduzir o risco de infarto perioperatório devido às suas propriedades de modulação endotelial e ainda devido a seus efeitos anti-inflamatórios, reduzindo a instabilidade da placa. Em cirurgia cardíaca, o infarto agudo do miocárdio (tipo 5 de acordo com a Terceira Definição Universal de IAM)¹⁵⁸ ocorre principalmente devido a isquemia decorrente de falhas na função do enxerto recém implantado, devido a evento coronariano agudo envolvendo as artérias coronárias nativas ou ainda devido a cardioproteção inadequada durante a circulação extracorpórea. Diferentemente, no campo da cirurgia não-cardíaca, a isquemia perioperatória ocorre como consequência da liberação de catecolaminas (resultando em aumento da demanda de oxigênio) associada a resposta inflamatória aguda (levando a alterações nas características da placa ateromatosa e culminando na ruptura de lesões vulneráveis)^{15,16}. Assim, pode-se postular que os diferentes mecanismos fisiopatológicos poderiam explicar os diferentes achados das estatinas na proteção contra IAM após cirurgia cardíaca e não-cardíaca. Ainda, não foi demonstrado efeito das estatinas com relação a acidente vascular cerebral pós-operatório, outra complicação cardiovascular grave. Este ponto deve ser melhor esclarecido em estudos futuros, pois os dados disponíveis até o momento ainda são escassos.

Esta metanálise confirma os achados recentes de que o uso perioperatório de estatinas está associada o aumento da incidência de IRA após cirurgia cardíaca. Por muitos anos, o tratamento com estatinas foi considerado uma terapia atraente para prevenção de IRA após cirurgia cardíaca¹⁵⁹. No entanto, estudos randomizados de alta qualidade suportam a ausência de efeito protetor renal perioperatório das estatinas^{35,36,117}. O maior estudo neste tópico randomizou 1922 pacientes com cirurgia cardíaca eletiva programada para receberem rosuvastatina ou placebo iniciados antes do procedimento³⁶. Foi demonstrado que o uso de estatina está associado a taxas significativamente mais elevadas de casos de IRA, além de níveis mais elevados de creatinina plasmática 48 horas após a cirurgia cardíaca. De forma semelhante, o segundo maior estudo randomizado publicado até o momento por Billings e colaboradores avaliou 615 pacientes randomizados para atorvastatina ou placebo, mostrando uma tendência não significativa em favor do placebo e um possível efeito prejudicial da terapia com estatina no pequeno subgrupo de pacientes com doença renal crônica sem tratamento prévio com estatina³⁵. Os autores deste estudo concluem que a associação entre o uso pré-operatório de estatinas e a redução de IRA pós-operatória é inconsistente. Assim, sugerem que fatores como o viés de seleção para o uso de estatinas, os efeitos variáveis de diferentes regimes destas medições e a inclusão de populações heterogêneas nas análises poderiam ter afetado os resultados de séries retrospectivas anteriores, que atribuíram às estatinas efeitos benéficos na função renal. Os mecanismos exatos de aumento da ocorrência de IRA relacionados ao uso de estatinas

ainda não foram elucidados. As estatinas parecem levar a disfunção mitocondrial global, levando ao desequilíbrio energético celular com impacto nas células renais¹⁶⁰. Estudos adicionais de alta qualidade devem avaliar sistematicamente a relação entre os desfechos renais pós-operatórios e variáveis relacionadas ao paciente (por exemplo, doença renal crônica), à cirurgia e ao regime de estatina utilizado (por exemplo, tipo de estatina e duração da tratamento).

6.2 Limitações e Qualidades

Este estudo apresenta algumas limitações, sendo a maioria delas características de todas as metanálises de dados agrupados. Diferentes dosagens e formulações de estatinas foram utilizadas nos estudos incluídos. Não foram realizadas análises de subgrupo para os diferentes regimes de estatina utilizados, uma vez que quase todos os estudos administraram diferentes doses e formulações de estatinas por diferentes períodos de tempo, sendo que a análise teria sido influenciada pelos resultados com maior risco de viés. Outra limitação é que a maioria dos estudos elegíveis para esta análise incluiu pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, pois há poucos estudos randomizados de alta qualidade de pacientes submetidos à cirurgia não-cardíaca. Para avaliar os efeitos de vieses metodológicos nos resultados, foram realizadas análises de subgrupos de acordo com o risco de viés dos estudos. Além disso, a maioria dos estudos incluídos teve foco no período perioperatório, sem relatos de desfechos clínicos em seguimentos mais longos.

Dentre as qualidades desta metanálise, destacamos o fato de ter sido avaliado o desfecho clínico mais robusto e importante, a mortalidade. Foi optado por não avaliar desfechos substitutos comumente relacionados ao uso de estatinas, como mialgia ou elevação de CPK, devido à heterogeneidade nas definições e ainda devido a relatos espúrios. Também destacamos o grande tamanho amostral atingido, com estudos de múltiplos centros, trazendo representatividade a amostra final. Ainda, o fato do estudo ter avaliado diferentes tipos de estatina e diferentes regimes, aproxima a população avaliada do mundo real, e aumenta a validade externa dos achados.

7 CONCLUSÃO

Os resultados desta metanálise sugerem que no contexto de cirurgias não-cardíacas, o uso perioperatório das estatinas é protetor contra infarto agudo do miocárdio pós-operatório; já nas cirurgias cardíacas, as estatinas estão associadas a aumento do risco de insuficiência renal aguda pós-operatória. Os dados de estudos randomizados disponíveis até o momento ainda são insuficientes para conclusões definitivas sobre os efeitos perioperatórios das estatinas e possíveis impactos positivos ou mesmo negativos nas taxas de mortalidade. Estudos randomizados adicionais são necessários para avaliação do perfil de segurança e dos possíveis efeitos benéficos destes agentes nos desfechos pós-operatórios, particularmente em cirurgias não-cardíacas.

8 ANEXO

Anexo A - Check-list PRISMA

Seção/Tópico	Nº	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página nº
Título			
Título	1	Identifique o documento como uma revisão sistemática, metanálise ou ambos	Capa
Resumo			
Resumo estruturado	2	Forneça um resumo estruturado incluindo, conforme aplicável: revisão de literatura; objetivos; fontes de dados; critérios de elegibilidade, participantes e intervenções; métodos de avaliação e síntese; resultados; limitações; conclusões e implicações das principais conclusões; número de registro da revisão sistemática	Resumo
Introdução			
Racional	3	Descreva a justificativa para a revisão contextualizando com o que já é conhecido.	30, 31
Objetivos	4	Forneça uma definição explícita das questões que serão abordadas com relação aos participantes, intervenções, comparações, desfechos e desenho do estudo (PICOS).	7
Métodos			
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo da revisão e aonde ele pode ser acessado (por exemplo, endereço da Web) e, se disponível, forneça informações de registro, incluindo o número de registro.	33
Critério de elegibilidade	6	Especifique as características do estudo (por exemplo, PICOS, duração do acompanhamento) e as características (por exemplo, anos considerados, idioma, status da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, com justificativa.	34
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação (por exemplo, bancos de dados com datas de cobertura, contato com os autores do estudo para obter dados adicionais) da pesquisa, além de data da última pesquisa.	34
Busca	8	Apresentar uma estratégia de busca eletrônica completa para pelo menos um banco de dados, incluindo quaisquer limites utilizados, de modo que possa ser repetido.	34
Seleção dos estudos	9	Informe o processo de seleção de estudos (por exemplo, triagem e elegibilidade) incluídos na revisão sistemática e, se aplicável, incluídos na metanálise).	34
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos estudos (por exemplo formulários, revisores independentes, dupla checagem) e quaisquer processos para obter e confirmar dados dos pesquisadores.	35
Dados	11	Listar e definir todas as variáveis definidas para serem coletadas (por exemplo, PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações feitas.	36

Risco de viés dos estudos individuais	12	Descreva os métodos utilizados para avaliar o risco de viés de estudos individuais (incluindo a especificação sobre avaliação em nível do estudo global ou do desfecho) e como essa informação deve ser usada em qualquer síntese de dados.	36
Estatísticas de resumo	13	Descreva as principais estatísticas de resumo (por exemplo, risco relativo, diferença de médias)	37
Resumo dos resultados	14	Descreva os métodos de manejar e combinar os dados, se aplicável, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada metanálise.	37
Risco de viés entre os estudos	15	Descreva qualquer risco de viés que possa afetar a evidência cumulativa (por exemplo, viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	38
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análises adicionais (por exemplo, análises de sensibilidade ou subgrupos, meta-regressão), se realizados, e indique quais foram pré-especificados.	38
Resultados			
Seleção dos estudos	17	Forneça o número de estudos selecionados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, expondo motivos para exclusões em cada fase, idealmente com fluxograma	40
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresentar as características extraídas (por exemplo, tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e fornecer as citações.	44 a 90
Risco de viés entre os estudos	19	Apresentar dados sobre o risco de viés de cada estudo e, se disponível, qualquer impacto nos resultados (ver item 12).	53, 54, 61 e 62
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os resultados (benefícios ou prejuízos), apresentar, para cada estudo: (a) dados resumidos para cada grupo de intervenção (b) estimativas de efeito e intervalos de confiança, idealmente com um gráfico (<i>forrest plot</i>).	55 a 60
Resumo dos resultados	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	55 a 60
Risco de viés entre estudos	22	Apresentar resultados da avaliação do risco de viés entre os estudos (ver Item 15).	53 e 54
Análise adicional	23	Apresentar resultados de análises adicionais, se realizadas (por exemplo, análises de sensibilidade ou subgrupos, meta-regressão [ver Item 16]).	62
Discussão			
Resumo das evidências	24	Resuma os principais resultados, incluindo a força da evidência para cada resultado principal; considerar sua relevância para grupos estratégicos (por exemplo, provedores de serviços de saúde, usuários e formuladores de políticas)	65 a 69
Limitações	25	Discutir limitações do estudo e do resultado (por exemplo, risco de viés), além de limitações da revisão (por exemplo, obtenção incompleta dos estudos identificados, viés de relato).	55

Conclusões	26	Forneça uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências, e implicações para pesquisas futuras	65 a 69
Financiamento			
Financiamento	27	Descreva as fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros apoios (por exemplo, fornecimento de dados); papel dos financiadores para a revisão sistemática.	NA

9 REFERÊNCIAS

1. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008;372(9633):139-44.
2. The International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth*. 2016;117(5):601-9.
3. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent JL, Hoefft A, Rhodes A; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet*. 2012;380(9847):1059-65.
4. Gawande AA, Thomas EJ, Zinner MJ, Brennan TA. The incidence and nature of surgical adverse events in Colorado and Utah in 1992. *Surgery*. 1999;126(1):66-75.
5. Kable AK, Gibberd RW, Spigelman AD. Adverse events in surgical patients in Australia. *Int J Qual Health Care*. 2002;14(4):269-76.

6. Cornwell LD, Omer S, Rosengart T, Holman WL, Bakaeen FG. Changes over time in risk profiles of patients who undergo coronary artery bypass graft surgery: The veterans affairs surgical quality improvement program (vasqip). *JAMA Surgery*. 2015;150(4):308-15.
7. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Beckman JA, Bangalore S, Berger JS. Trends in cardiovascular risk factor and disease prevalence in patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart*. 2018 Jan 5.
8. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, Leslie K, Rao-Melacini P, Chrolavicius S, Yang H, Macdonald C, Avezum A, Lanthier L, Hu W, Yusuf S; POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):523-8.
9. van Waes JAR, Nathoe HM, de Graaff JC, Kemperman H, de Borst GJ, Peelen LM, van Klei WA; Cardiac Health After Surgery (CHASE) Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality. *Circulation*. 2013;127(23):2264-71.
10. Udeh BL, Dalton JE, Hata JS, Udeh CI, Sessler DI. Economic trends from 2003-2010 for perioperative myocardial infarction: a retrospective, cohort study. *Anesthesiology*. 2014;121(1):36-45.

11. Dimick JB, Pronovost PJ, Cowan JA, Lipsett PA. Complications and costs after high-risk surgery: where should we focus quality improvement initiatives? *J Am Coll Surg*. 2003;196(5):671-8.
12. Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, Guo Y, Berger JS, Bangalore S. Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery. *JAMA Cardiology*. 2017;2(2):181-7.
13. Gaudino M, Antoniades C, Benedetto U, Deb S, Di Franco A, Di Giammarco G, Fremes S, Glineur D, Grau J, He GW, Marinelli D, Ohmes LB, Patrono C, Puskas J, Tranbaugh R, Girardi LN, Taggart DP; ATLANTIC (Arterial Grafting International Consortium) Alliance. Mechanisms, consequences, and prevention of coronary graft failure. *Circulation*. 2017;136(18):1749-64.
14. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, DiSesa VJ, Hiratzka LF, Hutter AM Jr, Jessen ME, Keeley EC, Lahey SJ, Lange RA, London MJ, Mack MJ, Patel MR, Puskas JD, Sabik JF, Selnes O, Shahian DM, Trost JC, Winniford MD, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson W, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(5):1235.

15. Lucreziotti S, Carletti F, Santaguida G, Fiorentini C. Myocardial infarction in major noncardiac surgery: epidemiology, pathophysiology and prevention. *Heart Int.* 2006;2(2):82.
16. Udelsman R, Norton JA, Jelenich SE, Goldstein DS, Linehan WM, Loriaux DL, Chrousos GP. Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(5):986-94.
17. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Frank SM, Breslow MJ, Rock P, Parker SD, Gottlieb SO, Perler BA, et al.. The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. *Anesthesiology.* 1993;79(3):435-43.
18. Suleiman MS, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br J Pharmacol.* 2008;153(1):21-33.
19. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, McMurray TJ. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth Analg.* 1997;85(6):1394-8.

20. Veenhof AA, Sietses C, von Blomberg BM, van Hoogstraten IM, vd Pas MH, Meijerink WJ, vd Peet DL, vd Tol MP, Bonjer HJ, Cuesta MA. The surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopic or conventional total mesorectal excision in rectal cancer: a randomized trial. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(1):53-9.
21. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, Villar JC, Sigamani A, Biccard BM, Meyhoff CS, Parlow JL, Guyatt G, Robinson A, Garg AX, Rodseth RN, Botto F, Lurati Buse G, Xavier D, Chan MT, Tiboni M, Cook D, Kumar PA, Forget P, Malaga G, Fleischmann E, Amir M, Eikelboom J, Mizera R, Torres D, Wang CY, VanHelder T, Paniagua P, Berwanger O, Srinathan S, Graham M, Pasin L, Le Manach Y, Gao P, Pogue J, Whitlock R, Lamy A, Kearon C, Baigent C, Chow C, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S; POISE-2 Investigators. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1494-503.
22. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, Kurz A, Mrkobrada M, Alonso-Coello P, Villar JC, Sigamani A, Biccard BM, Meyhoff CS, Parlow JL, Guyatt G, Robinson A, Garg AX, Rodseth RN, Botto F, Lurati Buse G, Xavier D, Chan MT, Tiboni M, Cook D, Kumar PA, Forget P, Malaga G, Fleischmann E, Amir M, Eikelboom J, Mizera R, Torres D, Wang CY, Vanhelder T, Paniagua P, Berwanger O, Srinathan S, Graham M, Pasin L, Le Manach Y, Gao P, Pogue J, Whitlock R, Lamy A, Kearon C, Chow C, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S; POISE-2 Investigators. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1504-13.

23. Devereaux PJ YH, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Málaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1839-47.
24. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res*. 2014;88:3-11.
25. Faludi AA, Izar MCdO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, Bertolami A, Pereira AC, Lottenberg AM, Sposito AC, Chagas ACP, Casella A Filho, Simão AF, Alencar AC Filho, Caramelli B, Magalhães CC, Negrão CE, Ferreira CEDS, Scherr C, Feio CMA, Kovacs C, Araújo DB, Magnoni D, Calderaro D, Gualandro DM, Mello EP Junior, Alexandre ERG, Sato EI, Moriguchi EH, Rached FH, Santos FCD, Cesena FHY, Fonseca FAH, Fonseca HARD, Xavier HT, Mota ICP, Giuliano ICB, Issa JS, Diamant J, Pesquero JB, Santos JED, Faria JR Neto, Melo JX Filho, Kato JT, Torres KP, Bertolami MC, Assad MHV, Miname MH, Scartezini M, Forti NA, Coelho OR, Maranhão RC, Santos RDD Filho, Alves RJ, Cassani RL, Betti RTB, Carvalho T, Martinez TLDR, Giraldez VZR, Salgado W Filho. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1-76.
26. Mihos CG, Pineda AM, Santana O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. *Pharmacol Res*. 2014;88:12-9.

27. Mitani H, Egashira K, Kimura M. HMG-CoA reductase inhibitor, fluvastatin, has cholesterol-lowering independent “direct” effects on atherosclerotic vessels in high cholesterol diet-fed rabbits. *Pharmacol Res.* 2003;48(5):417-27.
28. Li J, Li JJ, He JG, Nan JL, Guo YL, Xiong CM. Atorvastatin decreases c-reactive protein-induced inflammatory response in pulmonary artery smooth muscle cells by inhibiting nuclear factor-kappaB pathway. *Cardiovasc Ther.* 2010;28(1):8-14.
29. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):3024-3025.
30. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380(9841):581-90.

31. Berwanger O, Le Manach Y, Suzumura EA, Biccard B, Srinathan SK, Szczeklik W, Santo JA, Santucci E, Cavalcanti AB, Archbold RA, Devereaux PJ, VISION Investigators. Association between preoperative statin use and major cardiovascular complications among patients undergoing non-cardiac surgery: the VISION study. *Eur Heart J*. 2016;37(2):177-85.
32. Curtis M, Deng Y, Lee V-V, Elayda MA, Coselli JS, Collard CD, Pan W. Effect of dose and timing of preoperative statins on mortality after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(3):782-9.
33. Antoniou GA, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Vallabhaneni SR, Brennan JA, Torella F. Meta-analysis of the effects of statins on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery. *J Vasc Surg*. 2015;61(2):519-32.e1.
34. Venkatesan S, Okoli GN, Mozid AM, Pickworth TWH, Grocott MPW, Sanders RD, Myles P. Effects of five preoperative cardiovascular drugs on mortality after coronary artery bypass surgery: a retrospective analysis of an observational study of 16192 patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(1):49-57.
35. Billings FT 4th, Hendricks PA, Schildcrout JS, Shi Y, Petracek MR, Byrne JG, Brown NJ. High-dose perioperative atorvastatin and acute kidney injury following cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(9):877-88.

36. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguagli S, Hill M, Chen Z, Collins R, Casadei B. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1744-53.
37. Putzu A, Capelli B, Belletti A, Cassina T, Ferrari E, Gallo M, LAndoni G. Perioperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016;20(1):395.
38. London MJ, Schwartz GG, Hur K, Henderson WG. Association of perioperative statin use with mortality and morbidity after major noncardiac surgery. *JAMA Intern Med*. 2017;177(2):231-42.
39. Xia J, Qu Y, Shen H, Liu X. Patients with stable coronary artery disease receiving chronic statin treatment who are undergoing noncardiac emergency surgery benefit from acute atorvastatin reload. *Cardiology*. 2014;128(3):285-92.
40. Xia J, Qu Y, Yin C, Xu D. Preoperative rosuvastatin protects patients with coronary artery disease undergoing noncardiac surgery. *Cardiology*. 2015;131(1):30-7.
41. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1368-75.
42. Kazaure HS, Roman SA, Rosenthal RA, Sosa JA. Cardiac arrest among surgical patients: An analysis of incidence, patient characteristics, and outcomes in acs-nsqip. *JAMA Surgery*. 2013;148(1):14-21.

43. Seif AE, Walker DM, Li Y, Huang YS, Kavcic M, Torp K, Bagatell R, Fisher BT, Aplenc R. Dexrazoxane exposure and risk of secondary acute myeloid leukemia in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(4):704-9.
44. Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, Chaitman BR, Cutlip DE, Farb A, Fonarow GC, Jacobs JP, Jaff MR, Lichtman JH, Limacher MC, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Smith EE, Targum SL; ACC/AHA Task Force on Clinical Data Standards Members. 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical data standards (writing committee to develop cardiovascular endpoints data standards). *J Nucl Cardiol*. 2015;22(5):1041-144.
45. Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):701-7.
46. Botto F, Alonso-Coello P, Chan M, Villar J, Xavier D, Srinathan S, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014;120(3):564-78.
47. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Berger JS, Bangalore S. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2017;38(31):2409-17.

48. Ball L, Costantino F, Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(4):386-92.
49. ElBardissi AW, Aranki SF, Sheng S, O'Brien SM, Greenberg CC, Gammie JS. Trends in isolated coronary artery bypass grafting: An analysis of the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(2):273-81.
50. Gomes WJ, Moreira RS, Zilli AC, Bettati Jr LC, Figueira FAMdS, D'Azevedo SSP, Soares MJF, Fernandes MP, Ardito RV, Bogdan RAB, Campagnucci VP, Nakasako D, Kalil RAK, Rodrigues CG, Rodrigues AB Junior, Cascudo MM, Atik FA, Lima EB, Nina VJDS, Heluy RA, Azeredo LG, Henrique OS Junior, Mendonça JT, Silva KKOG, Pandolfo M, Lima JD Júnior, Faria RM, Santos JPD, Paez RP, Coelho GHB, Pereira SN, Senger R, Buffolo E, Caputi GM, Santo JADE, Oliveira JAB, Berwanger O, Cavalcanti AB, Jatene FB. The Brazilian registry of adult patient undergoing cardiovascular surgery, the BYPASS project: results of the first 1,722 patients. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2017;32(2):71-6.
51. Filardo G, Damiano RJ, Jr., Ailawadi G, Thourani VH, Pollock BD, Sass DM, Phan TK, Nguyen H, da Graca B. Epidemiology of new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Heart*. 2018 Jan 11.
52. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee V-V, Elayda M, Lopez JA, Rasekh A, Wilson JM, Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5):742-8.

53. Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, Banach M, Ferrarese S, Borsani P, Cantore C, Biglioli P, Sala A. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation*. 2008;118(16):1612-8.
54. Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, Marques AC, Calderaro D, Fornari LS, Pinho C, Feitosa ACR, Polanczyk CA, Rochitte CE, Jardim C, Vieira CLZ, Nakamura DYM, Iezzi D, Schreen D, Adam EL, D'Amico EA, Lima EQ, Burdmann EA, Mateo EIP, Braga FGM, Machado FS, Paula FJ, Carmo GALD, Feitosa-Filho GS, Prado GF, Lopes HF, Fernandes JRC, Lima JJG, Sacilotto L, Drager LF, Vacanti LJ, Rohde LEP, Prada LFL, Gowdak LHW, Vieira MLC, Monachini MC, Macatrão-Costa MF, Paixão MR, Oliveira MT Junior, Cury P, Villaça PR, Farsky PS, Siciliano RF, Heinisch RH, Souza R, Gualandro SFM, Accorsi TAD, Mathias W Júnior. 3rd guideline for perioperative cardiovascular evaluation of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109:1-104.
55. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoeft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Lüscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383-431.

-
56. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, Davila-Roman VG, Gerhard-Herman MD, Holly TA, Kane GC, Marine JE, Nelson MT, Spencer CC, Thompson A, Ting HH, Uretsky BF, Wijeyesundera DN; American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):e77-e137.
 57. Kamel H, Johnston SC, Kirkham JC, Turner CG, Kizer JR, Devereux RB, Iadecola C. Association between major perioperative hemorrhage and stroke or q-wave myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(2):207-12.
 58. Giglio M, Dalfino L, Puntillo F, Rubino G, Marucci M, Brienza N. Haemodynamic goal-directed therapy in cardiac and vascular surgery. A systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(5):878-87.
 59. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, Hamilton M, Rhodes A. Clinical review: goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Critical Care*. 2013;17(2):209.
 60. Cohen MC, Aretz TH. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol*. 1999;8(3):133-9.

61. Ellis SG, Hertzner NR, Young JR, Brener S. Angiographic correlates of cardiac death and myocardial infarction complicating major nonthoracic vascular surgery. *Am J Cardiol.* 1996;77(12):1126-8.
62. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thottapurathu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson WG. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2795-804.
63. Alsheikh-Ali AA, Kitsios GD, Balk EM, Lau J, Ip S. The vulnerable atherosclerotic plaque: scope of the literature. *Ann Intern Med.* 2010;153(6):387-95.
64. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(2):232-44.
65. Bourbon A, Vionnet M, Leprince P, Vaissier E, Copeland J, McDonagh P, Debré P, Gandjbakhch I. The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(5):932-8.
66. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(4):626-35.

-
67. Sousa-Uva M, Milojevic M, Head SJ, Jeppsson A. The 2017 EACTS guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery and patient blood management. *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 2018;53(1):1-2.
 68. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med*. 1996;335(23):1713-20
 69. Lustik SJ, Chhibber AK, Eichelberger JP. Effects of atenolol on postoperative myocardial ischemia. *Anesthesiology*. 1998;89(3):794-5.
 70. Bayliff CD, Massel DR, Inculet RI, Malthaner RA, Quinton SD, Powell FS, KEnnedey RS. Propranolol for the prevention of postoperative arrhythmias in general thoracic surgery. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(1):182-6.
 71. Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, Badner NH, Guyatt GH, Villar JC, Cinà CS, Leslie K, Jacka MJ, Montori VM, Bhandari M, Avezum A, Cavalcanti AB, Giles JW, Schricker T, Yang H, Jakobsen CJ, Yusuf S. How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005;331(7512):313-21.

72. Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, Koopman-van Gemert AW, van Poorten F, Bax JJ, Thomson IR, Poldermans D; Dutch Echocardiographic CardiacRisk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg.* 2009;249(6):921-6.
73. Chopra V, Eagle KA. Perioperative mischief: the price of academic misconduct. *Am J Med.* 2012;125(10):953-5.
74. Wijesundera DN, Naik JS, Scott Beattie W. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications. *Am J Med.* 2003;114(9):742-52.
75. Tangelder MJD, Lawson JA, Algra A, Eikelboom BC. Systematic review of randomized controlled trials of aspirin and oral anticoagulants in the prevention of graft occlusion and ischemic events after infrainguinal bypass surgery. *J Vasc Surg.* 1999;30(4):701-9.
76. Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. *J Intern Med.* 2005;257(5):399-414.

77. Wijesundera DN, Beattie WS. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2003;97(3):634-41.
78. Zou Z, Yuan HB, Yang B, Xu F, Chen XY, Liu GJ, Shi XY. Perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers for preventing mortality and morbidity in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD009210.
79. Hollmann C, Fernandes NL, Biccard BM. A systematic review of outcomes associated with withholding or continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers before noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2018 Jan 29.
80. ten Broecke PW, De Hert SG, Mertens E, Adriaensen HF. Effect of preoperative beta-blockade on perioperative mortality in coronary surgery. *Br J Anaesth*. 2003;90(1):27-31.
81. Chan AY, McAlister FA, Norris CM, Johnstone D, Bakal JA, Ross DB, Alberta Provincial Program for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Effect of beta-blocker use on outcomes after discharge in patients who underwent cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(1):182-7, 7 e1.

-
82. Booij HG, Damman K, Warnica JW, Rouleau JL, van Gilst WH, Westenbrink BD. β -blocker therapy is not associated with reductions in angina or cardiovascular events after coronary artery bypass graft surgery: insights from the IMAGINE trial. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015;29(3):277-85..
 83. Brinkman W, Herbert MA, O'Brien S, Filardo G, Prince S, Dewey T, Magee M, Ryan W, Mack M. Preoperative beta-blocker use in coronary artery bypass grafting surgery: national database analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(8):1320-7.
 84. Sear JW, Foex P. Recommendations on perioperative beta-blockers: differing guidelines: so what should the clinician do? *Br J Anaesth.* 2010;104(3):273-5..
 85. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, Whitlock RP. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(1):CD003611.
 86. Chatterjee S, Sardar P, Mukherjee D, Lichstein E, Aikat S. 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.

87. Sun JC, Whitlock R, Cheng J, Eikelboom JW, Thabane L, Crowther MA, Teoh KH. The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies. *Eur Heart J*. 2008;29(8):1057-71.
88. Aboul-Hassan SS, Stankowski T, Marczak J, Peksa M, Nawotka M, Stanislawski R, Kryszkowski B, Cichon R. The use of preoperative aspirin in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg*. 2017;32(12):758-74.
89. Disque A, Neelankavil J. Con: ACE Inhibitors should be stopped prior to cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(3):820-2.
90. Bhatia M, Arora H, Kumar PA. Pro: ACE Inhibitors should be continued perioperatively and prior to cardiovascular operations. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(3):816-9.
91. Rouleau JL, Warnica WJ, Baillot R, Block PJ, Chocron S, Johnstone D, Myers MG, Calciu CD, Dalle-Ave S, Martineau P, Mormont C, van Gilst WH; IMAGINE (Ischemia Management with Accupril post-bypass Graft via nhibition of the coNverting Enzyme) Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2008;117(1):24-31.

-
92. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, Smith CR Jr, Rose EA, Landry DW, Oz MC. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(6):973-80.
 93. Mangieri A. Renin-angiotensin system blockers in cardiac surgery. *J Crit Care.* 2015;30(3):613-8.
 94. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science.* 2001;292(5519):1160-4.
 95. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res.* 2014;114(12):1867-79.
 96. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81.
 97. Puri R, Nissen SE, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel R, Libby P, Raichlen JS, St John J, Wolski K, Uno K, Kataoka Y, Nicholls SJ. Factors underlying regression of coronary atheroma with potent statin therapy. *Eur Heart J.* 2013;34(24):1818-25.

-
98. Gao WQ, Feng QZ, Li YF, Li YX, Huang Y, Chen YM, Yang B, Lu CY. Systematic study of the effects of lowering low-density lipoprotein-cholesterol on regression of coronary atherosclerotic plaques using intravascular ultrasound. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:60.
99. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.
100. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res.* 2017;120(1):229-43.
101. Chiang KH, Cheng WL, Shih CM, Lin YW, Tsao NW, Kao YT, Lin CT, Wu SC, Huang CY, Lin FY. Statins, HMG-CoA reductase inhibitors, improve neovascularization by increasing the expression density of CXCR4 in endothelial progenitor cells. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136405.
102. Gao L, Wang W, Li YL, Schultz HD, Liu D, Cornish KG, Zucker IH. Simvastatin therapy normalizes sympathetic neural control in experimental heart failure: roles of angiotensin II type 1 receptors and NAD(P)H oxidase. *Circulation.* 2005;112(12):1763-70.

103. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207.
104. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leao P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg*. 2004;39(5):967-75.
105. Amar D, Park B, Zhang H, Shi W, Fleisher M, Thaler HT, Rusch VW. Beneficial effects of perioperative statins for major pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(6):1532-8.
106. Singh PP, Lemanu DP, Soop M, Bissett IP, Harrison J, Hill AG. Perioperative simvastatin therapy in major colorectal surgery: a prospective, double-blind randomized controlled trial. *J Am Coll Surg*. 2016;223(2):308-20 e1.
107. Parepa IR, Suceveanu AI, Mazilu L, Mohamed A, Niță D, Tuță LA. Preventing cardiac complications after non-cardiac non-vascular surgery by using perioperative statin therapy—a prospective study in constanta county, Romania. *Farmacia*. 2017;65(1)9:13.

-
108. Shyamsundar M, McAuley DF, Shields MO, MacSweeney R, Duffy MJ, Johnston JR, McGuigan J, Backman JT, Calfee CS, Matthay MM, Griffiths MJ, McDowell C, Elborn SJ, O’Kane CM. Effect of simvastatin on physiological and biological outcomes in patients undergoing esophagectomy: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 2014;259(1):26-31.
109. Alexander ZE, Su'a B, Hill CT, Lyndon MP, Singh PP, Hill AG. The effect of oral simvastatin on fibrinolytic activity after colorectal surgery-a pilot study. *J Surg Res*. 2016;205(1):28-32.
110. Sanders RD, Nicholson A, Lewis SR, Smith AF, Alderson P. Perioperative statin therapy for improving outcomes during and after noncardiac vascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(7):CD009971.
111. Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang PL, Strauch J, Wittwer T, Dorge H, Stamm C, Wassmer G, Wahlers T. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30,000 patients. *Eur Heart J*. 2008;29(12):1548-59.
112. Marin F, Pascual DA, Roldan V, Arribas JM, Ahumada M, Tornel PL, Oliver C, Gómez-Plana J, Lip GY, Valdés M. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2006;97(1):55-60.

113. Tabata M, Khalpey Z, Pirundini PA, Byrne ML, Cohn LH, Rawn JD. Renoprotective effect of preoperative statins in coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2007;100(3):442-4.
114. Pan W, Pintar T, Anton J, Lee VV, Vaughn WK, Collard CD. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2004;110(11 Suppl 1):II45-9.
115. Kuhn EW, Liakopoulos OJ, Stange S, Deppe AC, Slottosch I, Choi YH, Wahlers T. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90,000 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(1):17-26.
116. Kuhn EW, Slottosch I, Wahlers T, Liakopoulos OJ. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(8):CD008493.
117. Park JH, Shim JK, Song JW, Soh S, Kwak YL. Effect of atorvastatin on the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med.* 2016;42(9):1398-407.
118. Yuan X, Du J, Liu Q, Zhang L. Defining the role of perioperative statin treatment in patients after cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review of 20 randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2017;228:958-66.

-
119. Kapoor AS, Kanji H, Buckingham J, Devereaux PJ, McAlister FA. Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2006;333(7579):1149.
120. Chopra V, Wesorick DH, Sussman JB, Greene T, Rogers M, Froehlich JB, Eagle KA, Saint S. Effect of perioperative statins on death, myocardial infarction, atrial fibrillation, and length of stay: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg*. 2012;147(2):181-9.
121. de Waal BA, Buise MP, van Zundert AA. Perioperative statin therapy in patients at high risk for cardiovascular morbidity undergoing surgery: a review. *Br J Anaesth*. 2015;114(1):44-52.
122. Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1. 0 [updated March 2011]. London: The Cochrane Collaboration; 2011.
123. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
124. Putzu A LG, Hajjar LA. Perioperative statin therapy: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Prospero*. 2018:CRD42018093997.

125. Brok J, Thorlund K, Gluud C, Wetterslev J. Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(8):763-9.
126. Thorlund K, Devereaux PJ, Wetterslev J, Guyatt G, Ioannidis JP, Thabane L, Gluud LL, Als-Nielsen B, Gluud C. Can trial sequential monitoring boundaries reduce spurious inferences from meta-analyses? *Int J Epidemiol*. 2009;38(1):276-86.
127. Thorlund K, Engstrøm J, Wetterslev J, Brok J, Imberger G, Gluud C. User manual for trial sequential analysis (TSA). Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Copenhagen, Denmark. 2011;1:1-115.
128. McDowell MM, Zhao Y, Kellner CP, Barton SM, Sussman E, Claassen J, Ducruet AF, Connolly ES. Demographic and clinical predictors of multiple intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2018 Apr;128(4):961-968.
129. Almansob MA, Xu B, Zhou L, Hu XX, Chen W, Chang FJ, Ci HB, Yao JP, Xu YQ, Yao FJ, Liu DH, Zhang WB, Tang BY, Wang ZP, Ou JS. Simvastatin reduces myocardial injury undergoing noncoronary artery cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2304-13.

130. Aydın U, Yılmaz M, Duzyol C, Ata Y, Turk T, Orhan AL, Koçoğulları CU. Efficiency of postoperative statin treatment for preventing new-onset postoperative atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting: a prospective randomized study. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(6):491-5.
131. Baran C, Durdu S, Dalva K, Zaim C, Dogan A, Ocakoglu G, Gürman G, Arslan Ö, Akar AR. Effects of preoperative short term use of atorvastatin on endothelial progenitor cells after coronary surgery: a randomized, controlled trial. *Stem Cell Rev.* 2012;8(3):963-71.
132. Bass AR, Szymonifka JD, Rondina MT, Bogardus M, Scott MG, Woller SC, Stevens SM, Eby C, Merritt K, Valle AGD, Moskowitz G, Flores E, Gage BF. Postoperative myocardial injury and inflammation is not blunted by a trial of atorvastatin in orthopedic surgery patients. *HSS J.* 2018;14(1):67-76.
133. Berkan O, Katrancioglu N, Ozker E, Ozerdem G, Bakici Z, Yılmaz MB. Reduced P-selectin in hearts pretreated with fluvastatin: a novel benefit for patients undergoing open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57(2):91-5.

-
134. Berwanger O, de Barros ESPG, Barbosa RR, Precoma DB, Figueiredo EL, Hajjar LA, Krueel CD, Alboim C, Almeida AP, Dracoulakis MD, Filho HV, Carmona MJ, Maia LN, de Oliveira Filho JB, Saraiva JF, Soares RM, Damiani L, Paisani D, Kodama AA, Gonzales B, Ikeoka DT, Devereaux PJ, Lopes RD, LOAD Investigators. Atorvastatin for high-risk statin-naive patients undergoing noncardiac surgery: the lowering the risk of operative complications using atorvastatin loading dose (LOAD) randomized trial. *Am Heart J*. 2017;184:88-96.
135. Carrascal Y, Arnold RJ, De la Fuente L, Revilla A, Sevilla T, Arce N, Laguna G, Pareja P, Blanco M. 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 Arrhythm*. 2016;32(3):191-7.
136. Castano M, Gonzalez-Santos JM, Lopez J, Garcia B, Centeno JE, Aparicio B, Bueno MJ, Díez R, Sagredo V, Rodríguez JM, García-Criado FJ. Effect of preoperative oral pravastatin reload in systemic inflammatory response and myocardial damage after coronary artery bypass grafting. A pilot double-blind placebo-controlled study. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2015;56(4):617-29.
137. Chello M, Patti G, Candura D, Mastrobuoni S, Di Sciascio G, Agrò F, Carassiti M, Covino E. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. *Crit Care Med*. 2006;34(3):660-7.

138. Christenson JT. Preoperative lipid-control with simvastatin reduces the risk of postoperative thrombocytosis and thrombotic complications following CABG. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(4):394-9; discussion 9-400.
139. Dehghani MR, Kasianzadeh M, Rezaei Y, Sepehrvand N. Atorvastatin reduces the incidence of postoperative atrial fibrillation in statin-naive patients undergoing isolated heart valve surgery: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015;20(5):465-72.
140. Hua P, Liu J, Tao J, Zou R, Lin X, Zhang D, Yang S. Efficacy and mechanism of preoperative simvastatin therapy on myocardial protection after extracorporeal circulation. *Biomed Res Int.* 2017;2017:6082430.
141. Ji Q, Mei Y, Wang X, Sun Y, Feng J, Cai J, Xie S, Chi L. Effect of preoperative atorvastatin therapy on atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass grafting. *Circ J.* 2009;73(12):2244-9.
142. Mannacio VA, Iorio D, De Amicis V, Di Lello F, Musumeci F. Effect of rosuvastatin pretreatment on myocardial damage after coronary surgery: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(6):1541-8.
143. Mansour H, Ghaleb R. Atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Atheroscler Suppl.* 2017;25:e2.

144. Neilipovitz DT, Bryson GL, Taljaard M. STAR VaS--Short Term Atorvastatin Regime for Vasculopathic Subjects: a randomized placebo-controlled trial evaluating perioperative atorvastatin therapy in noncardiac surgery. *Can J Anaesth.* 2012;59(6):527-37.
145. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation.* 2006;114(14):1455-61.
146. Prowle JR, Calzavacca P, Licari E, Ligabo EV, Echeverri JE, Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Devarajan P, Bellomo R. Pilot double-blind, randomized controlled trial of short-term atorvastatin for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery. *Nephrology (Carlton).* 2012;17(3):215-24.
147. Spadaccio C, Pollari F, Casacalenda A, Alfano G, Genovese J, Covino E, Chello M. Atorvastatin increases the number of endothelial progenitor cells after cardiac surgery: a randomized control study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;55(1):30-8.
148. Sun Y, Ji Q, Mei Y, Wang X, Feng J, Cai J, Chi L. Role of preoperative atorvastatin administration in protection against postoperative atrial fibrillation following conventional coronary artery bypass grafting. *Int Heart J.* 2011;52(1):7-11.

-
149. Tamayo E, Alvarez FJ, Alonso O, Bustamante R, Castrodeza J, Soria S, Lajo C. Effects of simvastatin on systemic inflammatory responses after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2009;50(5):687-94.
150. Vukovic PM, Maravic-Stojkovic VR, Peric MS, Jovic M, Cirkovic MV, Gradinac S, Djukanovic BP, Milojevic PS Steroids and statins: an old and a new anti-inflammatory strategy compared. *Perfusion*. 2011;26(1):31-7.
151. Youn YN, Park SY, Hwang Y, Joo HC, Yoo KJ. Impact of high-dose statin pretreatment in patients with stable angina during off-pump coronary artery bypass. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;44(3):208-14.
152. Song YB, On YK, Kim JH, Shin DH, Kim JS, Sung J, Lee SH, Kim WS, Lee YT. The effects of atorvastatin on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting surgery. *Am Heart J*. 2008;156(2):373 e9-16.
153. Nakamura K, Masuda H, Kariyazono H, Arima J, Iguro Y, Yamada K, Sakata R. Effects of atorvastatin and aspirin combined therapy on inflammatory responses in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cytokine*. 2006;36(5-6):201-10.
154. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.

-
155. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
156. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.
157. Seif AE, Walker DM, Li Y, Huang YS, Kavcic M, Torp K, Bagatell R, Fisher BT, Aplenc R. Dexrazoxane exposure and risk of secondary acute myeloid leukemia in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(4):704-9.
158. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-98.
159. Bellomo R. *Perioperative statins in cardiac surgery and acute kidney injury*. *JAMA*. 2016;315(9):873-4.
160. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8(6):373-418.