

Colchicina para Redução de Fibrilação Atrial em Pós-Operatório de Revascularização Miocárdica

Colchicine to Reduce Atrial Fibrillation in the Postoperative Period of Myocardial Revascularization

Camila Stuchi Zarpelon, Miguel Chomiski Netto, José Carlos Moura Jorge, Cátia Carolina Fabris, Dieli Desengrini, Mariana da Silva Jardim, Diego Guedes da Silva

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, Curitiba, PR – Brasil

Resumo

Fundamento: A alta prevalência de fibrilação atrial (FA) no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica ocasiona maior morbidade e mortalidade.

Objetivos: Avaliar a eficácia da colchicina como profilaxia para FA no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica, o impacto da FA sobre o tempo de internação hospitalar e óbito e identificar fatores de risco para o seu aparecimento.

Métodos: Entre maio de 2012 e novembro de 2013, 140 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica foram randomizados, 69 no grupo controle e 71 no grupo colchicina. A colchicina foi utilizada na dose de 1 mg via oral, duas vezes ao dia, no pré-operatório, e 0,5 mg, duas vezes ao dia, até a alta hospitalar. Dose única de 1 mg foi administrada aos internados 12 horas ou menos antes da cirurgia.

Resultados: O desfecho primário foi a taxa de FA no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica. Os pacientes do grupo colchicina não apresentaram redução na incidência de FA em comparação aos do grupo controle (7,0% versus 13,0%, respectivamente; $p = 0,271$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à taxa de óbito por qualquer causa (5,6% versus 10,1%; $p = 0,363$) e ao tempo de internação ($14,5 \pm 11,5$ versus $13,3 \pm 9,4$ dias; $p = 0,490$). Porém, o grupo colchicina apresentou maior taxa de infecção (26,8% versus 8,7%; $p = 0,007$).

Conclusões: O uso da colchicina para profilaxia da FA no pós-operatório de revascularização miocárdica não se mostrou eficaz neste estudo. Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos número RBR-556dhr. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(1):4-9)

Palavras-chave: Colchicina/uso terapêutico; Fibrilação Atrial/mortalidade; Revascularização Miocárdica; Período Pós Operatório.

Abstract

Background: The high prevalence of atrial fibrillation (AF) in the postoperative period of myocardial revascularization surgery increases morbidity and mortality.

Objective: To assess the efficacy of colchicine to prevent AF in the postoperative period of myocardial revascularization surgery, the impact of AF on hospital length of stay and death, and to identify its risk factors.

Methods: Between May 2012 and November 2013, 140 patients submitted to myocardial revascularization surgery were randomized, 69 to the control group and 71 to the colchicine group. Colchicine was used at the dose of 1 mg orally, twice daily, preoperatively, and of 0.5 mg, twice daily, until hospital discharge. A single dose of 1 mg was administered to those admitted 12 hours or less before surgery.

Results: The primary endpoint was AF rate in the postoperative period of myocardial revascularization surgery. Colchicine group patients showed no reduction in AF incidence as compared to control group patients (7.04% versus 13.04%, respectively; $p = 0.271$). There was no statistically significant difference between the groups regarding death from any cause rate (5.6% versus 10.1%; $p=0,363$) and hospital length of stay (14.5 ± 11.5 versus 13.3 ± 9.4 days; $p = 0.490$). However, colchicine group patients had a higher infection rate (26.8% versus 8.7%; $p = 0.007$).

Conclusion: The use of colchicine to prevent AF after myocardial revascularization surgery was not effective in the present study. Brazilian Registry of Clinical Trials number RBR-556dhr. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(1):4-9)

Keywords: Colchicine/therapeutic use; Atrial Fibrillation/mortality; Myocardial Revascularization; Postoperative Period.

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

Correspondência: Camila Stuchi Zarpelon •

Hospital Santa Casa de Curitiba. Jeremias Maciel Perretto, Campo Comprido. CEP 81210-310, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: camilastuchi@cardiol.br, camilastuchi@yahoo.com.br

Artigo recebido em 11/07/15; revisado em 05/10/15; aceito em 27/10/15

DOI: 10.5935/abc.20160082

Introdução

A fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica (FA-PORM) ocorre em 10% a 65% dos pacientes,¹⁻⁵ ocasionando maior morbidade e mortalidade após essa cirurgia.^{6,7} Associa-se a aumento no tempo de permanência hospitalar e, portanto, custos,^{6,8,9} podendo ocasionar complicações clínicas sérias como hipotensão, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e outros transtornos tromboembólicos.¹⁰

Acredita-se que o mecanismo eletrofisiológico causador da FA-PORM seja reentrada, entretanto não é totalmente conhecido. Algumas complicações inerentes ao pós-operatório podem ser o gatilho em pacientes predispostos a essa arritmia. Trauma atrial perioperatório, processo inflamatório pericárdico secundário a manipulação cirúrgica, distúrbio autonômico e mudanças no volume plasmático são alguns dos fatores predisponentes.^{6,11}

A colchicina é o medicamento clássico para o tratamento da gota, e também faz parte do manejo da febre do Mediterrâneo e doença de Behcet. É comumente classificada como um agente anti-inflamatório, embora seu mecanismo de ação não envolva a via metabólica do ácido araquidônico. A colchicina liga-se à tubulina não polimerizada, formando um complexo estável que efetivamente inibe a dinâmica dos microtúbulos, despolimerizando-os. Dessa forma, é afetado qualquer processo que exige alterações do citoesqueleto celular, incluindo a mitose celular, exocitose e motilidade de neutrófilos.¹² Tem efeito importante também sobre os miócitos do átrio, alterando a resposta atrial aos efeitos autonômicos (atenua a atividade simpática e aumenta a parassimpática).^{13,14}

Em subestudo do estudo COPPS, publicado por Imazio et al.,⁶ foi avaliado o uso da colchicina na prevenção de fibrilação atrial (FA) em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Houve redução de 22% para 12% na taxa de FA em comparação com grupo controle ($p = 0,021$), redução no tempo de internação hospitalar ($p = 0,04$) e de reabilitação ($p = 0,009$). No entanto, nesse estudo a colchicina foi iniciada somente no terceiro dia de pós-operatório, sendo que a maior incidência de FA ocorre nos primeiros 2 a 3 dias após a intervenção cardíaca.¹⁵

Propõe-se neste estudo a avaliação da colchicina para profilaxia de FA nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica.

Métodos

Desenho do Estudo e participantes

Realizado ensaio clínico prospectivo, randomizado, aberto, em um único centro. Os 140 participantes do estudo foram recrutados do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

Seguiu-se a Declaração de Helsinkí, que forneceu recomendações à pesquisa biomédica envolvendo humanos como objetos de estudo. Este trabalho foi submetido à análise e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Humanos (CEPH) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR). Parecer número 50883.

Critérios de inclusão

Foram recrutados pacientes dispostos e capazes de fornecer o termo de consentimento livre e esclarecido e que atendessem aos seguintes critérios: idade mínima de 18 anos; indicação de revascularização miocárdica eletiva; ritmo sinusal no dia anterior ao da cirurgia. A média de idade foi $60,3 \pm 8,1$ anos no grupo controle e $61,5 \pm 10,3$ anos no grupo colchicina ($p = 0,44$), sendo 45 participantes do sexo feminino e 95 do sexo masculino.

Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram: contraindicação para uso da medicação do estudo; FA ou flutter atrial previamente diagnosticados; necessidade de cirurgia valvar associada; doença hepática grave (transaminases acima de 1,5 vez o valor normal); insuficiência renal (creatinina > 2 mg/dL); doenças gastrointestinais conhecidas; tratamento atual com colchicina; choque cardiogênico; arritmias graves; neoplasias; pacientes não comunicativos; uso simultâneo de drogas antiarrítmicas, excluindo digoxina, betabloqueador e bloqueador dos canais de cálcio.

Intervenção

Entre maio de 2012 e novembro de 2013, 140 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica foram randomizados para compor dois grupos: o grupo controle, que não recebeu a medicação do estudo; e o grupo terapêutico, medicado com colchicina. Para os pacientes alocados no grupo terapêutico, a colchicina foi prescrita na dose de 1 mg via oral, duas vezes ao dia, durante o pré-operatório (iniciada 24 horas antes da cirurgia), seguida de 0,5 mg via oral ou via sonda nasogástrica, duas vezes ao dia, até o momento da alta hospitalar. Caso o paciente fosse internado somente 12 horas antes do procedimento cirúrgico, era administrada colchicina 1 mg via oral em dose única na noite anterior à cirurgia. Não houve nenhuma interferência na conduta clínica e nos medicamentos rotineiramente empregados nos pacientes em ambos os grupos.

O ritmo foi definido como FA quando não se detectava onda P antes do complexo QRS e a frequência cardíaca era irregular. Para serem considerados no estudo, os episódios de FA deveriam ter a duração de, no mínimo, 5 minutos ou, se inferior a esse tempo, ter causado instabilidade hemodinâmica. O reconhecimento da FA foi realizado através do registro eletrocardiográfico por monitores cardíacos contínuos e do eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, durante a permanência em unidade de terapia intensiva (UTI). Após alta da UTI, somente registro diário de ECG de 12 derivações.

Desfechos

O desfecho primário do estudo foi a taxa de FA-PORM no grupo em que usou colchicina e no grupo controle. Análises adicionais incluíram óbito por qualquer causa, tempo de internação e presença de infecção no pós-operatório.

Randomização

Houve distribuição aleatória dos pacientes aos tratamentos propostos empregando-se método computadorizado (link: <http://stattrek.com/statistics/random-number-generator.aspx>). Tanto os participantes quanto os investigadores foram informados sobre o tratamento. Os dados foram coletados através de formulários de notificação, preenchidos manualmente pelos investigadores do estudo.

Análise estatística

Para o atual estudo, o total de 140 pacientes, 69 no grupo controle e 71 no grupo intervenção, foi necessário para detectar uma taxa de FA de 20% e 6% (controle e colchicina, respectivamente), com um poder de 80% e usando $p = 0,05$ nos dois grupos. Determinou-se a taxa estimada de FA para os dois grupos com base nos resultados de um estudo randomizado placebo-controlado em que a taxa de FA era significativamente menor no grupo colchicina do que no grupo placebo (12% versus 22%, respectivamente, $p = 0,021$).⁶

Variáveis quantitativas foram descritas por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios-padrão. Variáveis qualitativas foram descritas por frequências e porcentuais. Para a comparação dos dois grupos em relação a variáveis quantitativas foi considerado o teste *t* de Student para amostras independentes ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Em relação a variáveis qualitativas, os grupos foram comparados usando-se o teste exato de Fisher ou do Qui-quadrado. Para a comparação dos dois grupos em relação ao tempo livre de FA foi considerado o teste de Log-rank. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Statistica v.8.0.

Resultados**Características dos pacientes**

As características basais dos pacientes foram semelhantes em ambos os grupos do estudo e estão listadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características basais dos pacientes do Estudo Colchicina para Redução de Fibrilação Atrial em Pós-Operatório de Revascularização Miocárdica

Característica	Colchicina (n = 71)	Controle (n = 69)	p
Média de idade (média ± DP), anos	61,5±10,3	60,3±8,1	0,44
Idade < 65 anos (n = 96), n (%)	43 (60,6)	53 (76,8)	
Idade > 65 anos (n = 44), n (%)	28 (39,4)	16 (23,2)	
Sexo feminino (n = 45), n (%)	22 (30,9)	23 (33,3)	
Sexo masculino (n = 95), n (%)	49 (69,0)	46 (66,7)	
História mórbida progressa, n (%)			
AE (n = 10)	3 (4,2)	7 (10,1)	
AI (n = 63)	32 (45,1)	31 (44,9)	
DAC (n = 35)	21 (29,6)	14 (20,3)	
IAM (n = 32)	15 (21,1)	17 (24,6)	
HAS (n = 16)	63 (88,7)	61 (88,4)	1,00
Tabagismo (n = 57)	23 (32,4)	34 (49,3)	0,06
Dislipidemia (n = 88)	44 (61,9)	44 (63,8)	0,86
DM (n = 72)	42 (59,2)	30 (43,5)	0,09
IAM Prévio (n = 31)	17 (23,9)	14 (20,3)	0,69
ATC Prévia (n = 20)	11 (15,5)	9 (13,1)	0,81
RM Prévia (n = 5)	3 (4,2)	2 (2,9)	1,00
HF-DAC (n = 50)	23 (32,4)	27 (39,1)	0,48
Betabloq (n = 72)	35 (50,0)	37 (53,6)	0,74
IECA (n = 63)	33 (46,5)	30 (43,5)	0,74
BRA (n = 22)	12 (16,9)	10 (14,5)	0,82

AE: angina estável; AI: angina instável; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; ATC: angioplastia coronariana; RM: revascularização miocárdica; HF: história familiar; Betabloq: betabloqueador; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina.

Resultado final

Para a avaliação do desfecho primário (FA-PORM nos grupos colchicina e controle), foram considerados os episódios de FA-PORM a partir do primeiro dia de pós-operatório. Os pacientes do grupo colchicina não apresentaram redução estatisticamente significativa na incidência de fibrilação atrial em comparação ao grupo controle (7,0% versus 13,0%; $p = 0,271$; colchicina e controle, respectivamente). O número de eventos de FA-PORM após o início da intervenção (grupo colchicina/controle) foi 5 de 71 versus 9 de 69, respectivamente (Tabela 2).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos colchicina e controle em relação à taxa de óbito por qualquer causa (5,6% versus 10,1%, respectivamente; $p = 0,363$) e ao tempo de internação ($14,5 \pm 11,5$ versus $13,3 \pm 9,4$ dias, respectivamente; $p = 0,490$). Porém, os pacientes do grupo colchicina apresentaram maior taxa de infecção (26,8% versus 8,7%; $p = 0,007$) (Tabela 2).

As características clínicas a seguir foram encontradas nos pacientes com FA-PORM tanto no grupo controle quanto no grupo colchicina, em comparação aos pacientes que não desenvolveram FA-PORM (Tabela 3): dias de internação em unidade coronariana ($7,6 \pm 9,0$ versus $3,6 \pm 4,6$ dias, respectivamente; $p = 0,008$), uso de circulação extracorpórea (CEC) durante a cirurgia (28,6% versus 39,7%, respectivamente; $p = 0,566$), uso de betabloqueador no pós-operatório (100,0% versus 93,7%, respectivamente; $p = 1,000$) e uso de hemoderivados (21,4% versus 26,2%, respectivamente; $p = 1,000$). Os pacientes com FA-PORM permaneceram mais dias em unidade coronariana e não diferiram significativamente quanto às outras características.

Discussão

O subestudo COPPS-POAF demonstrou que a colchicina foi um medicamento seguro e eficaz na prevenção de pericardite e de FA-PORM, reduzindo a incidência dessa arritmia ($p = 0,021$).⁶ No presente estudo não observou-se a redução estatisticamente significativa da taxa de FA-PORM. Uma das causas para esse desfecho pode ter sido o tamanho reduzido da amostra.

Também o método de registro do ritmo cardíaco (monitores cardíacos contínuos e ECG de 12 derivações) pode ter omitido alguns episódios de FA, já que os monitores utilizados nos pacientes não possibilitavam armazenamento dos dados para análise posterior. Os episódios de FA-PORM eram registrados somente quando geravam sintomatologia ou alteração hemodinâmica ou, se assintomáticos, quando eram observados pelo médico assistente.

A taxa de infecção entre os pacientes submetidos à colchicina foi maior em relação à do grupo controle. Não há na literatura médica estudo randomizado, tão pouco relato de caso, que comprove a relação entre o uso da colchicina em dose terapêutica e o aumento de casos de infecção. Provavelmente esse dado foi aleatório, relacionado ao número reduzido de pacientes. Entretanto, pode ser um dado gerador de hipótese a ser averiguada em futuros estudos.

Pacientes tratados com colchicina permaneceram internados por mais tempo. É provável que não haja relação com a droga e sim com a taxa de infecção que, como dito anteriormente, também foi maior no grupo colchicina. Ademais, no subestudo COPPS-POAF com amostra maior, houve diminuição do tempo de internação no grupo colchicina/controle ($9,4 \pm 3,7$ versus $10,3 \pm 4,3$ dias; $p = 0,040$).⁶

Entre os 140 pacientes do estudo, 54 foram submetidos a revascularização miocárdica com CEC e 86, sem CEC. Hashemzadeh et al.,¹⁶ avaliando 939 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica, relataram FA-PORM em 38 pacientes do grupo sem CEC e em 93 pacientes do grupo com CEC (9,8% versus 16,7%, respectivamente, $p = 0,002$), mostrando que há aumento da taxa de FA-PORM em pacientes operados com CEC. O fato de a maioria das cirurgias ter sido realizada sem CEC pode ser uma das justificativas para a baixa taxa de FA-PORM no presente estudo.

Assim como no subestudo COPPS-POAF, a incidência de óbito por qualquer causa não foi significativamente menor no grupo colchicina.⁶

Tabela 2 – Desfechos do Estudo Colchicina para Redução de Fibrilação Atrial em Pós-Operatório de Revascularização Miocárdica nos grupos controle e colchicina

Evento	Colchicina	Controle	p	RRR, %
	(n = 71)	(n = 69)		(IC 95%)
Desfecho primário				
FA-PORM, %*	7,0	13,0	0,271	46 (-53 a 81)
Análises adicionais				
Óbito por qualquer causa, n (%)	4 (5,6)	7 (10,1)	0,363	
Tempo de internação, dias	$14,5 \pm 11,5$	$13,3 \pm 9,4$	0,490	
Infecção no pós-operatório, n (%)	19 (26,8)	6 (8,7)	0,007	

RRR: redução do risco relativo com colchicina; IC: intervalo de confiança; FA-PORM: fibrilação atrial no pós-operatório de revascularização miocárdica.
*Calculado por Teste exato de Fisher.

Tabela 3 – Comparação das características clínicas entre os pacientes com e sem fibrilação atrial no pós-operatório de revascularização miocárdica nos grupos controle/colchicina

Características	FA, n (%)		p
	Não (n = 126)	Sim (n = 14)	
Média de idade, anos	60,4 ± 9,2	65,6 ± 9,1	0,048
Idade < 65 anos (n = 96)	88 (69,8)	8 (57,1)	
Idade > 65 anos (n = 44)	38 (30,2)	6 (42,9)	
Sexo feminino (n = 45)	41 (32,5)	4 (28,6)	
Sexo masculino (n = 95)	85 (67,5)	10 (71,4)	
HAS (n = 124)	114 (90,5)	10 (71,4)	0,057
RM prévia (n = 5)	5 (3,9)	0 (0,0)	1,000
DM (n = 72)	65 (51,6)	7 (50,0)	1,000
Dias na UCO, d	3,6 ± 4,6	7,6 ± 9,0	0,008
CEC (n = 54)	50 (39,7)	4 (28,6)	0,566
Betabloq perioperatório (n = 132)	118 (93,7)	14 (100,0)	1,000
Uso de hemoderivados (n = 36)	33 (26,2)	3 (21,4)	1,000

HAS: hipertensão arterial sistêmica; RM: revascularização miocárdica cirúrgica; DM: diabetes mellitus; UCO: unidade coronariana; CEC: circulação extracorpórea; Betabloq: betabloqueador.

A colchicina é uma droga com ação anti-inflamatória potente e tem sido utilizada classicamente para o tratamento de pericardite.¹² Novos estudos são necessários para comprovar sua real segurança e eficácia para a profilaxia de FA-PORM.

Conclusão

O uso da colchicina para profilaxia da FA-PORM não se mostrou eficaz no presente estudo.

Agradecimentos

Agradecemos o suporte dado por todos aqueles que viabilizaram a realização deste estudo, especialmente aos integrantes das equipes de cirurgia cardíaca e aos preceptores da cardiologia clínica do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Zarpon CS, Chomiski Netto M, Jorge JCM; Obtenção de dados: Zarpon CS, Chomiski Netto M, Fabris CC, Desengrini D, Jardim MS, Silva DG; Redação do manuscrito: Zarpon CS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Zarpon CS, Jorge JCM.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Zaman AG, Archbold A, Helft G, Paul EA, Curzen NP, Mills PG. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification. *Circulation*. 2000;101(12):1403-8.
2. Nair SG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2010;13(3):196-205.
3. Mitchell LB, CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society. Atrial fibrillation guidelines 2010: prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2011;27(1):91-7.
4. Passannante AN. Prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(1):58-63.
5. Geovanini GR, Alves RJ, Brito GD, Miguel GA, Glauser VA, Nakiri K. Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: Who should receive chemoprophylaxis? *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(4):326-30.
6. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation*. 2011;124(21):2290-5.
7. Anselmi A, Possati G, Gaudino M. Postoperative inflammatory reaction and atrial fibrillation: simple correlation or causation? *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1):326-33.
8. Ferro CR, Oliveira DC, Nunes FP, Piegas LS. Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1):59-63.
9. Rostagno C. Recent developments in pharmacologic prophylaxis of atrial fibrillation in patients undergoing surgical revascularization. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2009;7(2):137-46.
10. Olgin JE, Zipes DP. Arritmias específicas: diagnóstico e tratamento. In: Braunwald E. *Tratado de doenças cardiovasculares*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p.863-931.
11. Maisel WH, Rawn J, Stevenson WC. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2001;135(12):106-73.
12. Deftereos F, Giannopoulos G, Papoutsidakis N, Panagopoulou V, Kossyvakis C, Raisakis K, et al. Colchicine and the heart: pushing the envelope. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(20):1817-25.
13. Head BP, Patel HH, Roth DM, Murray F, Swaney JS, Niesman IR, et al. Microtubules and actin microfilaments regulate lipid raft/caveolae localization of adenylyl cyclase signaling components. *J Biol Chem*. 2006;281(36):26391-9.
14. Malan D, Gallo MP, Bedendi I, Biasin C, Levi RC, Alloatti G. Microtubules mobility affects the modulation of L-type I(Ca) by muscarinic and beta-adrenergic agonists in guinea-pig cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35(2):195-206.
15. Bruins P¹, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997;96(10):3542-8.
16. Hashemzadeh K, Dehdilani M, Dehdilani M. Does off-pump coronary artery bypass reduce the prevalence of atrial fibrillation?. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2013;5(2):45-9.