

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM ANESTESIOLOGIA
CNRM/ME – CCS/UFES

PHYAMMA NUNES DE LIMA

Vitamina C e a incidência de fibrilação atrial no período pós-operatório de cirurgia cardíaca – revisão narrativa

Vitória
2020

PHYAMMA NUNES DE LIMA

Vitamina C e a incidência de fibrilação atrial no período pós-operatório de cirurgia cardíaca – revisão narrativa

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao programa de Residência Médica em Anestesiologia da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para a obtenção do Certificado de Residência Médica em Anestesiologia.

Orientador (a): Dra. Sigmar Aurea Cabral Pereira

Co-orientador (a): Dra. Mariana Suede Guimarães Ruy

Vitória

2020

PHYAMMA NUNES DE LIMA

**VITAMINA C E A INCIDÊNCIA DE FIBRILAÇÃO ATRIAL NO
PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA – REVISÃO
NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Programa de Residência Médica da
Universidade Federal do Espírito Santo e ao Centro
de Ensino e Treinamento HUCAM/UFES, como
requisito parcial para obtenção do grau de
Especialista em Anestesiologia.

Aprovada em _____ de
_____ de _____

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Antonio Roberto Carraretto
Universidade Federal do Espírito Santo

Prof^a. Dr^a. Sigmar Aurea Cabral Pereira
Universidade Federal do Espírito Santo -
Orientadora

Prof. Dr. Erick Freitas Curi
Universidade Federal do Espírito Santo

Phyamma Nunes de Lima

Vitamina C e a incidência de fibrilação atrial no período pós-operatório de cirurgia cardíaca – revisão narrativa

Dedico este trabalho, primeiramente, a Deus, pois sem Ele nada seria possível, e a minha família que sempre me apoiou em todos os momentos e decisões.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus que me guiou pelo caminho da Medicina, tornando-me útil aos meus semelhantes, e me proporcionando conquistas, como a conclusão da residência médica. Agradecimento em especial a minha mãe Eliane e a meu padrasto Ricardo, que sempre estiveram ao meu lado. Ao meu marido Victor, minha maior inspiração de conquistas. Aos meus professores que me inspiraram no início da especialidade, em especial ao professor Ricardo Lobato, e aos professores que me orientaram no fim da residência médica, em especial a Professora Sigmar Áurea Cabral e a Doutora Mariana Suete, que muito me ajudaram para a conclusão desta pesquisa. Foram pacientes diante das minhas dificuldades e me ensinaram o melhor caminho. Aos meus amigos que compreenderam minha ausência para que eu pudesse me dedicar a este trabalho, em especial a amiga Mariane Góes, que mesmo de longe me incentivou para a conclusão e aplaudiu minhas conquistas. Agradeço a todos que se dedicaram à leitura deste trabalho, e que, de alguma forma, pude influenciar a iniciativa de pesquisas sobre o assunto.

Resumo

A exposição de componentes sanguíneos a material não endotelial do circuito de circulação extracorpórea (CEC), utilizado durante a cirurgia cardíaca, é o principal responsável pela ativação da resposta inflamatória e produção de radicais livres. A vitamina C é uma substância com propriedades antioxidantes e que reduz a concentração de radicais livres. Estudos têm relacionado o uso de vitamina C durante o período pré-operatório de cirurgia cardíaca à redução da incidência de complicações, tais como: fibrilação atrial (FA), redução do tempo de permanência em Unidades de Terapia Intensiva e enfermarias e redução do tempo de ventilação mecânica. Nos estudos avaliados por esta revisão narrativa, observou-se que o aumento de radicais livres causados pelo estresse cirúrgico consome substâncias antioxidantes, como a vitamina C, justificando sua reposição. Foi feita uma revisão de literatura, com pesquisa nos *sites* Scielo.com e PudMed.com, utilizando os termos “vitamin C”, “cardiac surgery” e “atrial fibrillation”. No *site* Scielo.com buscou-se trabalhos para extrair conceitos e definições técnicas. Já no *site* PubMed foi feita a pesquisa dos estudos que serviram de base para o resultado deste. Inicialmente foram encontrados quarenta e dois estudos, porém, aplicando os filtros “estudos realizados em humanos” e “estudos publicados nos últimos cinco anos” restaram quinze estudos para a análise. Foram excluídos os estudos que não relacionavam o uso de vitamina C em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca à incidência de FA, totalizando, então, dez estudos. Destes dez artigos estudados, sete concluíram que o uso da vitamina C esteve associado à redução da incidência de FA.

Palavras-chave: Cirurgia Cardíaca. Fibrilação Atrial. Resposta Inflamatória. Vitamina C.

Abstract

The exposure of blood components to non-endothelial material of the extracorporeal circulation circuit (CPB), used during cardiac surgery, is the main responsible for the activation of the inflammatory response and production of free radicals. Vitamin C is a substance with antioxidant properties and that reduces the concentration of free radicals. Studies have related the use of vitamin C during the preoperative period of cardiac surgery to the reduction of the incidence of complications, such as: atrial fibrillation (AF), reduction of the length of stay in Intensive Care Units and wards and reduction of the duration of mechanical ventilation. In the studies evaluated by this narrative review, it was observed that the increase in free radicals caused by surgical stress consumes antioxidant substances, such as vitamin C, justifying its replacement. A literature review was carried out, with research on the websites Scielo.com and PudMed.com, using the terms "vitamin C", "cardiac surgery" and "atrial fibrillation". At Scielo.com, jobs were sought to extract concepts and technical definitions. On the PubMed website, studies of the studies that served as the basis for its results were made. Initially, forty-two studies were found, however, applying the filters "studies carried out in humans" and "studies published in the last five years", fifteen studies remained for analysis. Studies that did not relate the use of vitamin C in patients undergoing cardiac surgery to the incidence of AF were excluded, thus totaling ten studies. Of these ten articles studied, seven concluded that the use of vitamin C was associated with a reduction in the incidence of AF.

Keywords: Atrial fibrillation. Cardiac surgery. Inflammatory Response. Vitamin C.

Lista de Tabelas

Tabela 1. Formas de administração da vitamina C analisadas pelo estudo de Hill A., col.	12
Tabela 2. Formas de administração da vitamina C analisadas pelo estudo de Shi R., col.	13
Tabela 3. Formas de administração da vitamina C analisadas pelo estudo de Hu X., col.	14
Tabela 4. Eficácia da vitamina C de acordo com regiões geográficas	16
Tabela 5. Formas de administração da vitamina C analisadas pelo estudo de Baker; Coleman	18
Tabela 6. Incidência de FA nos grupos de controle e de tratamento com vitamina C	20

Lista de Abreviaturas e Siglas

AA	Ácido Ascórbico
CEC	Circulação Extracorpórea
FA	Fibrilação Atrial
FAPO	Fibrilação Atrial Pós-operatória
g	Gramas
IC	Intervalo de Confiança
mg	Miligramas
OR	Odds Ratio
p	Significância Estatística
RR	Risco Relativo
UI	Unidade Internacional
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

Sumário

1. INTRODUÇÃO	10
2. METODOLOGIA	11
3. RESULTADOS	11
4.	DISCUSSÃO
.....	20
5.	CONCLUSÕES
.....	21
REFERÊNCIAS	22

1. INTRODUÇÃO

A vitamina C, também denominada ácido ascórbico (AA), é um nutriente hidrossolúvel com propriedades antioxidantes, essencial à síntese do colágeno e absorção de ferro pelo corpo. Normalmente, a dose recomendada para manutenção do nível de saturação da vitamina C no organismo é de aproximadamente 100 mg por dia (MANELA-AZULAY, 2003). Todavia, em situações diversas, tais como infecções, gravidez, amamentação e em tabagistas, doses ainda mais elevadas são necessárias (Schechtman,1993 apud MANELA-AZULAY, 2003).

A circulação extracorpórea (CEC) substitui temporariamente as funções do coração e pulmões durante a realização de cirurgias cardíacas. A exposição dos componentes sanguíneos à superfície não endotelial do circuito da CEC constitui-se no principal responsável pela ativação da resposta inflamatória e produção de radicais livres (MESQUITA, col. 2010). O aumento da produção de radicais livres eleva a necessidade do organismo de antioxidantes, como a vitamina C.

A concentração plasmática de vitamina C diminui em aproximadamente 70% em todos os indivíduos submetidos à CEC dentro de 24 horas após a cirurgia, e essa diminuição persiste na maioria dos pacientes por até duas semanas.

Dentre as complicações pós-operatórias da cirurgia cardíaca está a FA. A fibrilação atrial pós-operatória (FAPO) é uma complicação comum (incide em até 60% dos casos, a depender do tipo de cirurgia cardíaca), que ocorre, geralmente, nos dois ou três primeiros dias após a cirurgia (ZAKKAR, col. 2015).

Evidências sugerem que radicais livres derivados do oxigênio e a sobrecarga de cálcio perfazem papéis fisiopatológicos arritmogênicos importantes em cirurgia cardíaca (TINELI, Rafael; col. 2005) e entre os possíveis agentes que se contrapõem aos radicais livres derivados do oxigênio, incluem-se α -tocoferol (vitamina E), ácido ascórbico (vitamina C) e alopurinol (MESQUITA, col. 2010).

Nosso estudo objetiva discutir a relação entre o uso da Vitamina C em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e a incidência de FAPO, por meio de uma revisão narrativa. Secundariamente discutimos a efetividade da substância e doses preconizadas.

2. METODOLOGIA

Este estudo foi realizado sob a forma de revisão narrativa, com base em artigos científicos e de revisão, pesquisados nos *sites* Scielo e PudMed. A pesquisa se deu entre 01/03/2020 e 01/05/2020.

No *site* Scielo buscou-se estudos para extrair termos e definições técnicas. Já no *site* PubMed foi feita a pesquisa dos estudos a fim de responder à questão central deste estudo: a influência da vitamina C na incidência de fibrilação atrial no período pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Os termos inseridos no campo de busca foram: “vitamin C”, “cardiac surgery” e “atrial fibrillation”. Inicialmente foram encontrados quarenta e dois estudos, porém aplicou-se os filtros de: “estudos realizados em humanos” e “estudos publicados nos últimos cinco anos”, resultando em quinze estudos para a análise dos resultados. Foram excluídos os estudos que não relacionavam o uso de vitamina C em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca à incidência de FA, totalizando, então, dez estudos.

3. RESULTADOS

Foram revisados dez estudos, publicados entre os anos de 2015 e 2019. Sete estudos concluíram que existe relação entre a administração de vitamina C e a redução de incidência FA após a cirurgia; dois não encontraram relação com este desfecho e um estudo concluiu como incerta a influência da vitamina C sobre os resultados de FAPO devido a pequena significância estatística.

O estudo de HILL A. col., 2019 é uma revisão sistemática e metanálise sobre os efeitos da vitamina C em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. Foram avaliados 19 ensaios, com o total de 2008 pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca aberta (com ou sem CEC). Porém, como os autores analisaram a ocorrência de outras complicações além da FA, deve-se considerar apenas 876 pacientes, pois somente estes foram avaliados quanto à FAPO. Foram excluídos estudos com administração concomitante de outros fármacos. Concluíram que a vitamina C reduziu significativamente a incidência de FA, bem como outros fatores de relevância como tempo de ventilação, tempo de permanência na UTI e tempo de internação hospitalar.

Dos 19 trabalhos analisados por HILL A. col., apenas um não disponibilizou a dosagem de vitamina C administrada. Já os demais administraram das seguintes formas:

Tabela 1. Formas de administração da vitamina C analisadas pelo estudo de Hill A., col.

Autor e Ano	Período Operatório	Dose	Frequência	Tempo de Tratamento
Alshafey - 2017	Pré	2g	1	3 dias
Antonic - 2016	Pré	2g	2	24h e 2h antes da cirurgia
	Pós	1g	2	5 dias
Antonic - 2017	Pré	2g	2	24h e 2h antes da cirurgia
	Pós	1g	2	5 dias
Bakr - 2015	Pré	-	-	Pelo menos uma semana antes da cirurgia
Bjordahl - 2012	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	1g	2	5 dias
Colby - 2011	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	0,5g	2	4 dias
Dehghani - 2014	Pré	2g	1	Antes da cirurgia
	Pós	0,5g	2	5 dias
Demirag - 2001	Intra	50mg/kg	2	Após indução e antes do desclameamento
Donovan - 2012	Pré	2g	1	Manhã antes da cirurgia
	Pós	1g	2	5 dias
Eslami - 2007	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	1g	2	5 dias
Healy - 2010	-	-	-	-
Jouybar - 2012	Pré	3g	1	12 a 18h antes da cirurgia
	Intra	3g	1	Após a indução da anestesia
Knodell - 1981	Pré	800mg	4	2 dias
	Pós	800mg	4	2 semanas
Papoulidis - 2011	Pré	2g	1	3h antes do início da CEC
	Pós	0,5mg	2	5 dias
Polymeropoulos - 2015	Pré	500mg	4	2 dias
	Pós	500mg	4	4 dias
Sadeghpour - 2015	Pré	2g	1	Imediatamente antes da cirurgia
	Pós	1g	1	4 dias
Safaei - 2017	Pré	100mg	4	Grupo 1: 24h antes da cirurgia
	Intra	25mg/kg	-	Grupo 2: durante a cirurgia
Sarzaeem - 2014	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	500mg	2	5 dias
Van Wagoner - 2003	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	500mg	2	5 dias

CEC, Circulação Extracorpórea; Intra, Intraoperatório; g, grama; h, horas; kg, quilograma; mg, miligrama; Pós, Pós-operatório; Pré, Pré-operatório.

Tabela elaborada pela própria autora. Fonte: HILL, A., col., 2019.

Na revisão sistemática e metanálise de SHI R. col, 2018, os autores questionaram se a suplementação única ou combinada de vitamina C poderia prevenir FAPO após cirurgia cardíaca. Assim, foram analisados 13 ensaios, envolvendo 1956 pacientes, em que dos pacientes que receberam vitamina C, 48,8% apresentaram FAPO, enquanto os pacientes que

não receberam a intervenção, 51,2% desenvolveram FAPO. Os autores reuniram diferentes formas do uso de vitamina C:

Tabela 2. Formas de administração da vitamina C analisadas pelo estudo de Shi R., col.

Autor e Ano	Período Operatório	Dose	Frequência	Tempo de Tratamento
Antonic - 2017	Pré	2g	2	24h e 2h antes da cirurgia
	Pós	1g	2	5 dias
Bjordahl - 2012	Pré	2g	1	Noite anterior à cirurgia
	Pós	1g	2	5 dias
Colby - 2011	Pré	2g	1	Noite anterior à cirurgia
	Pós	500mg	2	4 dias
Donovan - 2012	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	1g	2	5 dias
Papoulidis - 2011	Pré	2g	1	3h antes do início da CEC
	Pós	0,5mg	2	5 dias
Polymeropoulos - 2015	Pré	500mg	4	2 dias
	Pós	500mg	4	4 dias
Sadeghpour - 2015	Pré	2g	1	Imediatamente antes da cirurgia
	Pós	1g	1	4 dias
Sarzaeem - 2014	Pré	2g	1	12h antes da cirurgia
	Pós	500mg	2	5 dias
Van Wagoner - 2003	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	500mg	2	5 dias
Dehghani - 2013	Pré	2g	1	Antes da cirurgia
	Pós	0,5g	2	5 dias
Eslami - 2007	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	1g	2	5 dias
Healy - 2010	-	-	-	-
Samadikhah -2010	Pré	2g	1	No dia da cirurgia
	Pós	1g	1	4 dias: do segundo ao quinto dia

CEC, Circulação Extracorpórea; g, grama; h, horas; mg, miligrama; Pós, Pós-operatório; Pré, Pré-operatório.

Tabela elaborada pela própria autora. Fonte: SHI, R., col., 2018.

Em comparação com o uso de placebo ou controle, a administração perioperatória de AA em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca foi associada a uma frequência reduzida de FA, menor tempo de permanência na UTI e tempo total de hospitalização.

O risco relativo combinado com efeitos aleatórios mostrou que a suplementação de vitamina C reduziu significativamente a incidência de FAPO. Recomendam, portanto, o uso

profilático da vitamina C isoladamente ou como adjuvante de outra terapia para prevenir a FA em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

O estudo de HU X., col., 2017 é uma metanálise com o intuito de averiguar a eficácia e segurança da vitamina C para evitar a FAPO. Os autores visavam encontrar respostas satisfatórias sobre os estudos anteriormente realizados, cujo resultado não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre a suplementação de vitamina C e a redução de incidência de FAPO.

Foram considerados 8 ensaios clínicos randomizados, compreendendo 1060 pacientes, designados aleatoriamente, separados em grupo vitamina C (495 pacientes) e grupo placebo (565 pacientes). A vitamina C foi administrada das seguintes formas:

Tabela 3. Formas de administração da vitamina C analisadas pelo estudo de Hu X., col.

Autor e Ano	Período Operatório	Dose	Frequência	Tempo de Tratamento
Carnes - 2011	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	500mg	2	5 dias
Eslami - 2007	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	1g	2	5 dias
Colby - 2011	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	500mg	2	4 dias
Papoulidis - 2011	Pré	2g	1	3h antes do início da CEC
	Pós	500mg	2	5 dias
Bjordahl - 2012	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	1g	2	5 dias
Dehghani - 2014	Pré	2g	1	Antes da cirurgia
	Pós	500mg	2	5 dias
Sadeghpour - 2015	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	1g	1	4 dias
Antonic - 2016	Pré	2g	2	24h e 2h antes da cirurgia
	Pós	1g	2	5 dias

CEC, Circulação Extracorpórea; g, grama; h, horas; mg, miligrama; Pós, Pós-operatório; Pré, Préoperatório.

Tabela elaborada pela própria autora. Fonte: HU X., col., 2018.

Comparado com o grupo placebo, o tratamento com vitamina C foi associado a uma redução substancial de FAPO. No entanto, não foi associada ao tempo de internação na UTI, nem internação hospitalar. Por isso, os autores concluíram que o tratamento em curto prazo com vitamina C é seguro e pode reduzir a incidência de FA após cirurgia cardíaca. Mas

estudos futuros e ensaios clínicos randomizados de alta qualidade devem ser realizados para confirmar os efeitos de diferentes durações de vitamina C na cirurgia cardíaca.

O estudo de ALI-HASAN-SAYEGH S., col., 2016 é uma metanálise e revisão sistemática sobre o impacto das suplementações com antioxidantes na proteção cardiorrenal em cirurgia cardíaca. Assim, analisaram 46 trabalhos para encontrar o impacto de suplementações antioxidantes comuns, como N-acetilcisteína (NAC), vitamina C e ácidos graxos poliinsaturados nos resultados perioperatórios após cirurgia cardíaca, com foco particular na incidência de FA e lesão renal aguda com mortalidade associada.

Dos 46 trabalhos, 29 destinaram-se às incidências de FA, que, por sua vez, destes 29, apenas 07 ensaios clínicos randomizados foram considerados para fins de análise da relação entre a administração de vitamina C e a redução de incidência de FA.

Com um total de 785 pacientes, 390 foram alocados ao grupo da vitamina C e 395 ao grupo controle. A incidência de FAPO foi de 22,5% no grupo da vitamina C e 37,2% no grupo controle. Concluiu-se que a vitamina C está associada a efeitos cardioprotetores, podendo diminuir significativamente a incidência de arritmia cardíaca e FAPO. Contudo, esse estudo não definiu a forma e o tempo de uso de vitamina C, N-acetilcisteína e ácidos graxos polissaturados.

A análise conjunta dos efeitos do tratamento revelou que a terapia com vitamina C poderia diminuir significativamente a incidência de FAPO, com uma OR de 0,40 (IC 95%: 0,23–0,68; P = 0,001) usando o modelo de efeito aleatório.

Também se preocupou em avaliar a incidência de acidente vascular cerebral, uma vez que está diretamente associada aos casos de fibrilação atrial. Três ensaios clínicos randomizados avaliados relataram dados sobre a incidência de AVC. A incidência geral de AVC foi de 1,8%, com 1,05% no grupo da vitamina C e 2,55% no grupo controle. Concluíram que a incidência de AVC foi semelhante na terapia com Vitamina C em comparação ao placebo.

O estudo de HEMILÄ, H., SUONSYRJÄ, T., 2017, é uma revisão sistemática e metanálise sobre o uso de vitamina C na prevenção da FA em pacientes de alto risco. Portanto, considerou 15 estudos sobre prevenção de FA em pacientes de alto risco, com o objetivo de identificar a influência da vitamina C sobre o estresse oxidativo, que está intrinsecamente associado à FA e, conseqüentemente, à morbidade cardíaca. Desses 15 estudos, 14 examinaram pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e 1 estudo examinou a recorrência da FA após uma cardioversão bem-sucedida.

Em todos os 15 estudos, a vitamina C diminuiu o risco de FA em 27%. Ocorre que o estudo de Hemilä e Suonsyrjä identificou uma heterogeneidade significativa entre os 15 estudos. Por isso, criaram subdivisões a fim de explorar essa heterogeneidade. Tal divisão se deu da seguinte forma: estudos realizados nos Estados Unidos da América (EUA), estudos realizados no Irã e estudos realizados na Grécia, Eslovênia e Rússia.

Tabela 4. Eficácia da vitamina C de acordo com regiões geográficas.

Subdivisão	Nº Estudos	Razão de Chances	OR	Via adm. da Vitamina C	Vit. C eficaz
Irã	5	0,49	(IC 95%: 0,39- 0,62)	intrav./oral	✓
EUA	5	1,04	(IC 95%: 0,86-1,27)	intrav./oral	X
Grécia Eslovênia Rússia	5	0,71	(IC 95%: 0,54 - 0,93)	intrav./oral	✓

Adm., Administração; IC, Intervalo de Confiança; Intrav., Intravenosa; Nº, Número; Odds Ratio; Vit., Vitamina.

Tabela elaborada pela própria autora. Fonte: HEMILÄ, H., SUONSYRJÄ, T., 2017

Nos cinco estudos realizados nos EUA, a vitamina C não preveniu a FAPO, com RR igual a 1,04 (IC 95%: 0,86-1,27). Em nove ensaios de FAPO realizados fora dos EUA, a vitamina C diminuiu sua incidência com RR = 0,56 (IC 95%: 0,47-0,67).

No único estudo de cardioversão, realizado na Grécia, a vitamina C diminuiu o risco de recorrência da FA em RR = 0,13 (IC 95%: 0,02-0,92).

Não foi estabelecido limites de busca quanto à dose ou duração da administração de vitamina C nas pesquisas realizadas pelos autores. Em 10 ensaios a vitamina C foi administrada por meio de comprimidos, e em cinco ensaios a administração se deu via intravenosa.

No estudo de cardioversão foram administrados 2 g de vitamina C antes da cardioversão e, posteriormente, 1 g/dia de vitamina C por 7 dias. Os autores estudaram a recorrência da FA dentro de uma semana após uma cardioversão bem-sucedida, descobrindo que a vitamina C diminuiu a taxa de recorrência da FA em 87%.

O estudo conclui que a vitamina C pode prevenir a FAPO, bem como diminuir a duração de internação do paciente submetidos à cirurgia cardíaca. Porém, mais pesquisas são necessárias para determinar o protocolo de dosagem ideal e identificar os grupos de pacientes

que mais se beneficiam. Quanto à cardioversão, é possível afirmar que a vitamina C reduziu a taxa de FA em 87% (KORANTZOPOULOS e col. apud HEMILÄ; SUONSYRJÄ, 2017).

O estudo de PUTZU, A. e col., 2019 trata-se de uma revisão sistemática e metanálise sobre o efeito da vitamina C no resultado clínico de pacientes críticos. Avaliou 44 ensaios, sendo 16 realizados em UTI e 28 em cirurgia cardíaca, compreendendo um total de 6455 pacientes. Para a análise de FA em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, deve-se considerar 3598 pacientes.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados sobre o uso de vitamina C com qualquer forma de administração, em pacientes adultos críticos, comparados a pacientes do grupo placebo ou que não foram submetidos a nenhuma terapia. Além disso, verifica-se que a administração de Vitamina C se deu tanto de forma isolada, quanto associada a outras substâncias, como vitamina E, selênio, zinco, glutamina e N-acetilcisteína.

Como o foco era a influência da vitamina C na redução da taxa de mortalidade em pacientes críticos, não foi possível extrair deste estudo dados detalhados sobre FA. Mas a conclusão foi de que o uso de vitamina C pode, de fato, reduzir a ocorrência de FAPO, bem como o tempo de permanência na UTI e no hospital.

O estudo de MIRMOHAMMADSADEGHI, M., col., 2018 é um ensaio clínico randomizado acerca do uso preventivo de AA para evitar FA após cirurgia cardíaca. Foram analisados 314 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, divididos em grupo de intervenção com vitamina C (160 pacientes) e grupo de controle (154 pacientes). O grupo de intervenção recebeu 2 g de vitamina C por via intravenosa 24 horas antes da cirurgia e 500 mg a cada 12 horas, durante 48 horas após a cirurgia. Concluíram que a ocorrência de FA no grupo da vitamina C foi de 7,6% e no grupo controle foi de 7,8%. Dessa forma, concluíram que o uso profilático de vitamina C não reduz a incidência de FAPO em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

O estudo de BAKER, W.; COLEMAN, C., 2016, é uma metanálise sobre o uso de AA para prevenir FAPO após cirurgia cardíaca. Analisou 11 ensaios envolvendo 1390 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, divididos em grupo de controle e grupo de profilaxia com AA. Porém, para fins de análise de FA, deve-se considerar 1330 pacientes. Nestes estudos avaliados, a vitamina C foi administrada das seguintes formas:

Tabela 5. Formas de administração da vitamina C analisadas pelo estudo de Baker; Coleman.

Autor e Ano	Período Operatório	Dose	Frequência	Tempo de Tratamento
Carnes - 2011	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	500mg	2	5 dias
Eslami - 2007	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	1g	2	5 dias
Papoulidis - 2011	Pré	2g	1	3h antes do início da CEC
	Pós	500mg	2	5 dias
Colby - 2011	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	500mg	2	5 dias
Bjordahl - 2012	Pré	2g	1	Noite anterior à cirurgia
	Pós	1g	2	5 dias
Rebrova - 2012	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	1g	2	5 dias
Dehghani - 2014	Pré	2g	1	Antes da cirurgia
	Pós	500mg	2	5 dias
Samadikhah - 2010	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	1g	2	5 dias
Sarzaeem - 2014	Pré	2g	1	Noite antes da cirurgia
	Pós	500mg	2	5 dias
Sadeghpour - 2015	Pré	2g	1	Antes da cirurgia
	Pós	1g	1	4 dias
Antonic - 2016	Pré	2g	2	24h e 2h antes da cirurgia
	Pós	1g	2	5 dias

CEC, Circulação Extracorpórea; g, grama; h, horas; mg, miligrama; Pós, Pós-operatório; Pré, Pré-operatório.

Tabela elaborada pela própria autora. Fonte: BAKER, W.; COLEMAN, C., 2016.

Concluíram que a suplementação perioperatória de ácido ascórbico está associada a uma redução significativa de incidência de FAPO (OR = 0,44; 95% ; IC, 0.32 a 0.61; I = 25%).

O estudo de ANTONIC, M. e col., 2017 é um estudo prospectivo randomizado, realizado em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, no

Departamento de Cirurgia Cardíaca do Centro Clínico da Universidade de Maribor, na Eslovênia.

Foram avaliados 105 pacientes, dividindo-os em grupo de controle (53 pacientes) e grupo ácido ascórbico (52 pacientes), mas ambos com características pré e intra-operatórias bem semelhantes, sem diferenças significativas no número de pontes coronarianas, tempo de CEC e tempo de pinçamento de aorta.

O AA foi administrado por via intravenosa, sendo 2 g 24 horas e 2 horas antes da cirurgia e 1 g duas vezes ao dia durante cinco dias após a cirurgia.

A incidência de FA no grupo ácido ascórbico foi de 13,5% e 18,9% no grupo controle. Não havendo, portanto, diferença significativa na incidência de FAPO entre os dois grupos. Por isso, os autores afirmam que não há eficácia da suplementação com AA na redução da incidência de FAPO em pacientes com revascularização miocárdica eletiva com CEC.

O estudo de ZAKKAR, M. e col., 2015, avaliou a função dos agentes anti-inflamatórios e antioxidantes na redução da FAPO. Relacionou o uso de estatinas, esteroides, ácidos graxos polissaturados, vitamina C e E, colchicina e N- acetilcisteína com a redução de incidência de FAPO em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.

Foi feita uma revisão sistemática da literatura de 5 ensaios clínicos randomizados, compreendendo 567 pacientes. Mostrou que o uso profilático de vitaminas C e E pode reduzir significativamente a incidência de FAPO. No entanto, os autores concluíram que a administração de vitamina C no período perioperatório a pacientes submetidos a cirurgia cardíaca não parece estar associada a uma incidência reduzida de FAPO (BJORDAHL e col. apud ZAKKAR e col., 2015). Apenas quando associada a betabloqueadores, a vitamina C se mostra eficaz na redução de incidência de FAPO. Importante notar que a combinação de ácidos graxos n-PU (2 g por dia) (ácido eicosapentaenóico: ácido docosahexanóico 1: 2), vitamina C (1 g por dia) e vitamina E (400 UI por dia) pode aumentar o potencial antioxidante, atenuar o estresse oxidativo e a inflamação, reduzindo a incidência de FAPO. (RODRIGO e col. apud ZAKKAR e col., 2015).

Não foram fornecidos dados sobre a quantidade de pacientes inseridos no grupo de controle e de intervenção, nem os percentuais de incidência ou redução de FAPO.

Tabela 6. Incidência de FA nos grupos de controle e de tratamento com vitamina C.

Autor	Nº de Ensaio	Total de pacientes	Pacientes no GC ou Placebo	Incidência de FA no GC ou Placebo	Incidência de FA em %	Nº pacientes G. Vit.C	Incidência de FA no G. Vit. C	Incidência de FA em %	Diferença incidência FA entre os grupos
Hill A	19	876	441	155	35%	435	97	22%	13%
Shi R	13	1956	1002	365	36%	954	250	26%	10%
Hu X	8	1060	565	241	43%	495	129	26%	17%
Ali-Hasan	7	785	395	147	37%	390	88	23%	15%
Hemilä	15	2050	1054	377	36%	996	252	25%	10%
Mirmoham	1	314	154	12	8%	160	12	8%	0%
Baker	11	1330	730	283	39%	600	147	25%	14%
Antonic	1	105	53	10	19%	52	7	14%	5%

FA, Fibrilação Atrial; GC, Grupo de Controle; G. Vit.C, Grupo de Vitamina C.

Tabela elaborada pela própria autora. Fonte: ALI-HASAN-SAYEGH S., col., 2016; ANTONIC M., col., 2017; BAKER, W., COLEMAN, C. 2016; HEMILÄ, H., SUONSYRJÄ, T., 2017; HILL, A., col., 2019; HU X., col., 2018. MIRMOHAMMADSADDEGHI, M., col., 2018; SHI, R., col., 2018.

4. DISCUSSÃO

Dos dez estudos analisados, sete demonstraram que, de fato, houve redução de incidência de FAPO com o uso de vitamina C em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. Apenas dois estudos concluíram que não existe esta correlação, enquanto um estudo concluiu que não houve significância estatística na redução da incidência de FA.

Todos os trabalhos envolvem estritamente cirurgias cardíacas, com exceção de um trabalho que também envolve cardioversão.

Observou-se que a vitamina C foi administrada de diversas formas e dosagens: antes, durante ou após a cirurgia, ou até mesmo em dois ou três momentos distintos. Contudo, a dose e o tempo de tratamento bem como o grupo de pacientes que se beneficiam com esta proposta não estão bem definidos, necessitando de continuidade nas pesquisas para que o uso de vitamina C possa ser incluído rotineiramente na prática clínica.

Com os dados fornecidos pelos estudos avaliados foi possível observar que o uso de vitamina C reduziu a incidência de FAPO, gerando uma redução de 5% a 17% entre grupos

que receberam vitamina C em relação aos que não receberam. Até mesmo no estudo que considerou insignificante o uso da vitamina C para a redução de FAPO, observa-se uma diferença de 5% entre a incidência de FA no grupo vitamina C e placebo.

5. CONCLUSÕES

A suplementação com vitamina C, antes, durante ou após a cirurgia cardíaca se mostrou eficaz à redução de incidência de FAPO. No entanto, a literatura médica carece de mais estudos sobre o tema, especialmente quanto à forma de administração e dosagens da vitamina C para que seja eficaz na redução de casos de FAPO.

REFERÊNCIAS:

ALI-HASAN-SAYEGH S. e col. **Impact of antioxidant supplementations on cardio-renal protection in cardiac surgery: an updated and comprehensive meta-analysis and systematic review.** Cardiovascular Therapeutics. Vol 34. Londres: 2016. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1755-5922.12207>>
Acesso em: 17 de maio de 2020.

ANTONIC, Miha. e col. **Perioperative ascorbic acid supplementation does not reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation in on-pump coronary artery bypass graft patients.** Journal of Cardiology. Vol.69. Tóquio: 2017.
Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0914508716000216>>
Acesso em 17 de maio de 2020.

AZULAY, M. e col. **Vitamina C.** An. Bras. Dermatologia., Vol. 78. Rio de Janeiro: 2003.
Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962003000300002&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 08 de maio de 2020.

BAKER, W., COLEMAN, C. **Meta-analysis of ascorbic acid for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery.** American journal of health-system pharmacy. American journal of health-system pharmacy. Vol. 73. Oxford: 2016.
Disponível em <https://www.researchgate.net/publication/309702461_Meta-analysis_of_ascorbic_acid_for_prevention_of_postoperative_atrial_fibrillation_after_cardiac_surgery> Acesso em 15 de maio de 2020.

FERREIRA, A., MATSUBARA, L. **Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo.** Rev. Assoc. Med. Bras. Vol. 43. São Paulo: 1997.
Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301997000100014&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 08 de maio de 2020.

HEMILÄ, H., SUONSYRJÄ, T. **Vitamin C for preventing atrial fibrillation in high risk patients: a systematic review and meta-analysis.** BMC Cardiovasc Disord 17, 49. Finlândia: 2017.

Disponível em: <<https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-017-0478-5>> Acesso em: 12 de maio de 2020.

HILL, A., e col. **Effects of Vitamin C on Organ Function in Cardiac Surgery Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Nutrients. Suíça: 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769534/>> Acesso em 12 de maio de 2020.

HU, X. e col. **Efficacy and safety of vitamin C for atrial fibrillation after cardiac surgery: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials.** International Journal of Surgery. Vol 37. Países Baixos: 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919116311682?via%3Dihub>> Acesso em 14 de maio de 2020.

MESQUITA, B. e col. **Resposta inflamatória na circulação extracorpórea: estratégias terapêuticas.** Revista médica de Minas Gerais. Vol 20. Minas Gerais: 2010.

MIRMOHAMMADSADEGHI, M. E col. **Preventive Use of Ascorbic Acid For Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery.** The Heart Surgery Forum. Vol 21. Charlottesville: 2018.
Disponível em: <<https://journal.hsforum.com/index.php/HSF/article/view/1938>>
Acesso em 14 de maio de 2020.

PUTZU, A. **The Effect of Vitamin C on Clinical Outcome in Critically Ill Patients: A Systematic Review With Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.** Critical Care Medicine. Illinois: 2019. Disponível em: <https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2019/06000/The_Effect_of_Vitamin_C_on_Clinical_Outcome_in.5.aspx#> Acesso em 14 de maio de 2020.

SHI, R. e col. **Sole and combined vitamin C supplementation can prevent postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** Clin Cardiol. Nova Jersey: 2018.

TINELI, R. e col. **Fibrilação atrial e cirurgia cardíaca: uma história sem fim e sempre controversa.** Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular. Vol 20. São José do Rio Preto: 2005. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbccv/v20n3/26698.pdf>>
Acesso em: 08 de maio de 2020.

ZAKKAR, M. e col. **Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery.** Pharmacology and Therapeutics. Reino Unido: 2015.

Disponível em:

<https://www.researchgate.net/publication/279300524_Inflammation_oxidative_stress_and_postoperative_atrial_fibrillation_in_cardiac_surgery> Acesso em 09 de maio de 2020.