

**FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE-FPS**  
**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA –**  
**IMIP**  
**PÓS- GRADUAÇÃO EM PERFUSÃO E ASSISTÊNCIA CIRCULATÓRIA**  
**MECÂNICA**

**UTILIZAÇÃO DO CORTICOIDE COMO MODULADOR DA RESPOSTA**  
**INFLAMATÓRIA INDUZIDA PELA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA EM**  
**CIRURGIA CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**Stephanie Steremberg Pires D’Azevedo<sup>1</sup>**

**Orientadora:** Rafaela de Melo Simões Lima<sup>2</sup>

**Co-orientador:** Carlos Alberto de Araújo Júnior<sup>3</sup>

**RECIFE-PE**

**2016**

**FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE-FPS**  
**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA –**  
**IMIP**  
**PÓS- GRADUAÇÃO EM PERFUSÃO E ASSISTÊNCIA CIRCULATÓRIA**  
**MECÂNICA**

**UTILIZAÇÃO DO CORTICOIDE COMO MODULADOR DA RESPOSTA**  
**INFLAMATÓRIA INDUZIDA PELA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA EM**  
**CIRURGIA CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**Stephanie Steremberg Pires D’Azevedo<sup>1</sup>**

**Orientadora:** Rafaela de Melo Simões Lima<sup>2</sup>

**Co-orientador:** Carlos Alberto de Araújo Júnior<sup>3</sup>

**Trabalho apresentado em cumprimento às exigências para obtenção do título de especialista em Perfusão e Assistência Circulatória Mecânica pela Faculdade Pernambucana e Saúde-FPS.**

**RECIFE- PE**

**2016**

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer a minha família e marido que sempre me apoiaram em todos os momentos da minha vida, a equipe de Cirurgia Cardiovascular do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira: cirurgiões, anestesistas (em especial a Rafaela Simões) cardiologistas, perfusionistas, ao Coordenador da Perfusão, Carlos Araújo, enfermeiras, técnicos de enfermagem e instrumentadoras pela transmissão dos conhecimentos, experiência, dedicação e convívio diário. Pela equipe do Bloco Cirúrgico de Transplantes e da UTI de Transplantes e por último, mas não menos importante: Aos pacientes, tão especiais e imprescindíveis no meu processo de ensino-aprendizagem: Obrigada.

**AUTORA:**

<sup>1</sup>Enfermeira da unidade de terapia intensiva de transplantes do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP, cursando especialização em Perfusão e Assistência Circulatoria Mecânica na Faculdade Pernambucana de Saúde-FPS e IMIP.

**ORIENTADORA:**

<sup>2</sup>Anestesiologista do Serviço de Cirurgia Cardíaca Adulto do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira- IMIP.

**CO-ORIENTADOR:**

<sup>3</sup>Perfusionista e Coordenador do Serviço de Perfusão e Assistência Circulatoria Mecânica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP. Coordenador da Pós-graduação de Perfusão e Assistência Circulatoria Mecânica da Faculdade Pernambucana de Saúde-FPS.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Várias estratégias podem ser utilizadas para atenuação da resposta inflamatória do organismo induzida pela circulação extracorpórea (CEC) em cirurgia cardíaca, como estratégias farmacológicas, técnicas cirúrgicas e de perfusão. O corticoide é visto como opção de tratamento profilático para redução da resposta inflamatória induzida pela CEC, pois são amplamente disponíveis, fáceis de administrar e de baixo custo. **OBJETIVOS:** Realizar uma revisão da literatura sobre o papel da utilização do corticoide no período perioperatório de cirurgia cardíaca como modulador da resposta inflamatória induzida pela CEC, identificar quais os esquemas posológicos utilizados atualmente e os desfechos clínicos encontrados devido a sua utilização. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo de revisão de literatura sobre a utilização do corticoide no período perioperatório de cirurgia cardíaca como modulador da resposta inflamatória induzida pela CEC. Foram utilizados apenas estudos do tipo ensaio clínico. A primeira etapa foi busca de referências nos bancos de dados das bases: PubMed/Medline, Clinical Key e SageJournals/Perfusion, utilizando os descritores selecionados, nos idiomas português e inglês de artigos publicados e indexados nas bases supracitadas no período de 2000 a 2015 e que estavam disponíveis em sua versão completa, com pacientes acima de dezoito anos, submetidos a cirurgia cardíaca eletiva com CEC. **RESULTADOS:** Os corticoides utilizados nos estudos incluídos neste trabalho foram a metilprednisolona (n=14), dexametasona (n=11) e hidrocortisona (n=4). Os esquemas posológicos foram os mais variados, com doses altas, médias e baixas, via de administração endovenosa (100% dos estudos) e condução terapêutica em doses única, variável e/ou infusão contínua. O momento da administração do fármaco também foi bem flexionável, variando desde seis horas antes da cirurgia, antes, durante e/ou após a indução anestésica, antes da CEC, durante o *bypass*, após a cirurgia, vinte e quatro horas e até três dias após a primeira dose do corticoide. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** O presente estudo não chegou a uma conclusão sobre o esquema posológico ideal, pois diversos são os protocolos utilizados com resultados positivos, mas foi observado que o corticoide age como modulador da resposta inflamatória, reduzindo em algum grau a inflamação e a resposta do organismo ao estresse e diminuindo, na maioria das vezes, desfechos clínicos desfavoráveis no pós-operatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.

**Descritores:** Corticoide, Resposta Inflamatória Sistêmica, Circulação Extracorpórea, Cirurgia Cardíaca.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Several strategies can be used to mitigate the inflammatory response induced by cardiopulmonary bypass (CPB) in cardiac surgery, as pharmacological and surgical strategies and perfusion techniques. The corticosteroid is seen as a prophylactic treatment option for reducing the inflammatory response induced by the CPB because they are widely available, easy to administer and cost-effective. **OBJECTIVES:** To conduct a literature review on the role of the use of steroids in the perioperative period of cardiac surgery as a modulator of inflammatory response induced by CPB, identify the currently used dosage schedules and clinical outcomes found due to its use. **METHODS:** This was a literature review study on the use of corticosteroids in the perioperative period of cardiac surgery as a modulator of inflammatory response induced by CPB. We use only clinical trial studies. The first step was the search for references on databases: PubMed/Medline, Clinical Key and SageJournals/Perfusion using the selected descriptors in portuguese and english of published and indexed articles from 2000 to 2015 and which were available in its complete version, with patients over eighteen years undergoing elective cardiac surgery with CPB. **RESULTS:** Corticosteroids used in the studies included were the methylprednisolone (n=14), dexamethasone (n=11) and hydrocortisone (n=4). The dosing regimens were varied, high-dose, medium and low, intravenous route of administration (100% of the studies) and therapeutic management in a single dose, variable and/or continuous infusion. The time of drug administration was also variable, ranging from six hours before surgery, before, during and/or after anesthesia, before CPB, during the *bypass*, after surgery, twenty-four hours to three days after the first dose of corticosteroids. **CONCLUSION:** This study has not reached a conclusion about the optimal dosing regimen, because there are many protocols with positive results, but it was observed that the steroid acts as a modulator of inflammatory response, reducing some degree inflammation and the body's response to stress and decreasing mostly unfavorable clinical outcomes in post-cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

**Keywords:** Corticosteroids, Systemic Inflammatory Response, Cardiopulmonary Bypass, Cardiac Surgery.

## SUMÁRIO

<b>I.INTRODUÇÃO.....</b>	<b>08</b>
<b>II.JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>10</b>
<b>III.OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
<b>IV.MÉTODOS.....</b>	<b>12</b>
<b>V.RESULTADOS.....</b>	<b>14</b>
<b>VI.DISSCUSSÃO.....</b>	<b>29</b>
<b>VII.CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>34</b>
<b>VIII.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>36</b>

## I. INTRODUÇÃO

A resposta neuroendócrina e metabólica ao estresse é um mecanismo de defesa de um organismo agredido por trauma psicológico, físico ou cirúrgico. Qualquer agressão dessa natureza desencadeia uma resposta complexa que envolve aferências sensitivas, eixo hipotálamo-hipofisário (sistema neuroendócrino) e sistema imunológico. Essa resposta é caracterizada pelo aumento das concentrações plasmáticas dos hormônios adenocorticotrófico (ACTH), cortisol e glucagon, catecolaminas, interleucinas (IL-1 e IL-6) e fator de necrose tumoral<sup>1</sup>. A reação ao estresse engloba consequências fisiológicas importantes, podendo levar a maior morbidade e mortalidade ao sobrecarregar órgãos já comprometidos<sup>2</sup>.

A intensidade e duração da resposta metabólica ao trauma cirúrgico dependem da magnitude da injúria, tempo cirúrgico total, quantidade de perda de sangue no intra-operatório e intensidade de dor no pós-operatório. As cirurgias laparoscópicas, comparadas com cirurgias abertas, resultam em menores concentrações plasmáticas de interleucinas IL-01 e IL-6 e proteína C reativa (PCR) de fase aguda<sup>2</sup>. As cirurgias abdominais superiores e torácicas induzem o organismo à intensa resposta neuroendócrina e metabólica, devido à extensa lesão tecidual<sup>1</sup>.

A cirurgia cardíaca apresenta, como fator adicional, a circulação extracorpórea (CEC), um processo inerentemente não natural, que significativamente amplia essa resposta<sup>1</sup>. A circulação extracorpórea promove ativação do sistema de coagulação, hemodiluição significativa, ocasionando desvio de fluidos entre os compartimentos corporais, diluição e desnaturação de proteínas plasmáticas importantes, exposição do sangue a superfícies não endoteliais, ativando a produção de mediadores vasoativos, alterando permeabilidade capilar e causando hemólise. A bomba e o oxigenador funcionam de maneira não fisiológica e assim, pressões intravasculares e composições gasosas sanguíneas ficam fora dos padrões de normalidade<sup>3</sup>.



Estratégias multimodais com o intuito de embotar a reação do organismo a CEC e resgatar a homeostase corporal são utilizadas. Esse arsenal é classificado em estratégias farmacológicas, técnicas (incluindo ferramentas de perfusão modificada e circuito) e cirurgias sem CEC (off-pump). Os circuitos revestidos com heparina, estratégias de ultrafiltração, filtração leucocitária, fluxo pulsátil, bombas centrífugas e conservação de sangue compõem o arsenal técnico. As medidas farmacológicas englobam corticoides, aprotinina, antioxidantes, inibidores do complemento, inibidores da fosfodiesterase e fármacos anestésicos (opióides e anestésicos inalatórios)<sup>3</sup>.

Os corticosteroides são classificados de acordo com a sua potência em evocar reabsorção tubular distal de sódio em troca de potássio (efeito mineralocorticoide) ou em produzir resposta anti-inflamatória (efeito glicocorticoide). Classificam-se em naturais e sintéticos. São fármacos importantes para manutenção da homeostase durante o estresse interno<sup>4</sup>. Uma variedade de diferentes mecanismos tem sido proposta para explicar os efeitos benéficos dos corticoides na circulação extracorpórea, incluindo um potencial efeito protetor na integridade celular miocárdica e pulmonar, além de reduções nos desvios intercompartimentais de fluidos<sup>2</sup>. Múltiplos estudos mostram que esta classe de fármacos reduz a expressão de moléculas de adesão endoteliais, diminuindo injúria tissular, ativação do complemento e liberação de citocinas<sup>3,8,9</sup>. Diante dessas possíveis evidências, o entendimento atual reconhece o uso de corticoides em pacientes submetidos à circulação extracorpórea, pois parece reduzir a resposta inflamatória sistêmica ao *bypass* cardiopulmonar. Apesar de evidências conflitantes<sup>5-9</sup>, essa classe de fármacos continua sendo utilizada em um número considerável de instituições.

Diante de tantos estudos sobre a utilização dos corticosteroides como modulador da resposta inflamatória induzida pela circulação extracorpórea em cirurgia cardíaca, surgiu o questionamento sobre qual seria o consenso da literatura a respeito do seu uso como modulador da resposta inflamatória no contexto da cirurgia cardíaca? Qual seria o impacto do seu uso como profilaxia anti-inflamatória no desfecho clínico no período pós-operatório do paciente submetido à cirurgia cardíaca com CEC? Qual seria o esquema posológico ideal para sua utilização?

## II. JUSTIFICATIVA

Sob o ponto de vista teórico e prático, sabe-se que a resposta inflamatória do indivíduo submetido à circulação extracorpórea pode ser apenas atenuada. A busca por equipamentos revestidos, eliminação rápida dos agentes ativadores, técnicas mais refinadas de CEC e a utilização de corticoides são bastante discutidas na literatura atual com o objetivo de amenizar os efeitos adversos. Diante disso, ao pesquisar amplamente sobre o tema, observou-se sua relevância, e, embora a resposta fisiológica ao estresse tenha evoluído como um mecanismo para ajudar o organismo a reagir ao perigo imediato, seus efeitos negativos podem ser prejudiciais para os pacientes, podendo ocasionar aumento da morbidade, mortalidade e outros desfechos clínicos desfavoráveis no período pós-operatório, se não controlados.

Dessa maneira, surgiu o questionamento quanto às formas de modulação da resposta inflamatória, inevitavelmente induzida em menor ou maior grau pela circulação extracorpórea. Dentre todos os fatores minimizadores, tem-se a utilização do corticoide como modulador da resposta ao estresse, visto como um arsenal terapêutico e utilizado há mais de quarenta anos. Com isso, surgiu a ideia principal do trabalho, ao levantar na literatura atual qual o consenso sobre o papel do corticoide administrado durante o período perioperatório de cirurgia cardíaca como modulador da resposta inflamatória desencadeada pela circulação extracorpórea, os desfechos clínicos encontrados no pós-operatório devido a sua utilização e quais os esquemas posológicos utilizados atualmente.

### **III. OBJETIVO GERAL**

O objetivo desse estudo é realizar uma revisão de literatura sobre o papel da utilização do corticoide no período perioperatório de cirurgia cardíaca como modulador da resposta inflamatória induzida pela circulação extracorpórea.

#### **III.I OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

**III.I.I** Identificar nos trabalhos selecionados para esta pesquisa os esquemas posológicos (dose, momento de administração e corticoide escolhido) utilizados como modulador da resposta inflamatória induzida pela circulação extracorpórea em cirurgia cardíaca.

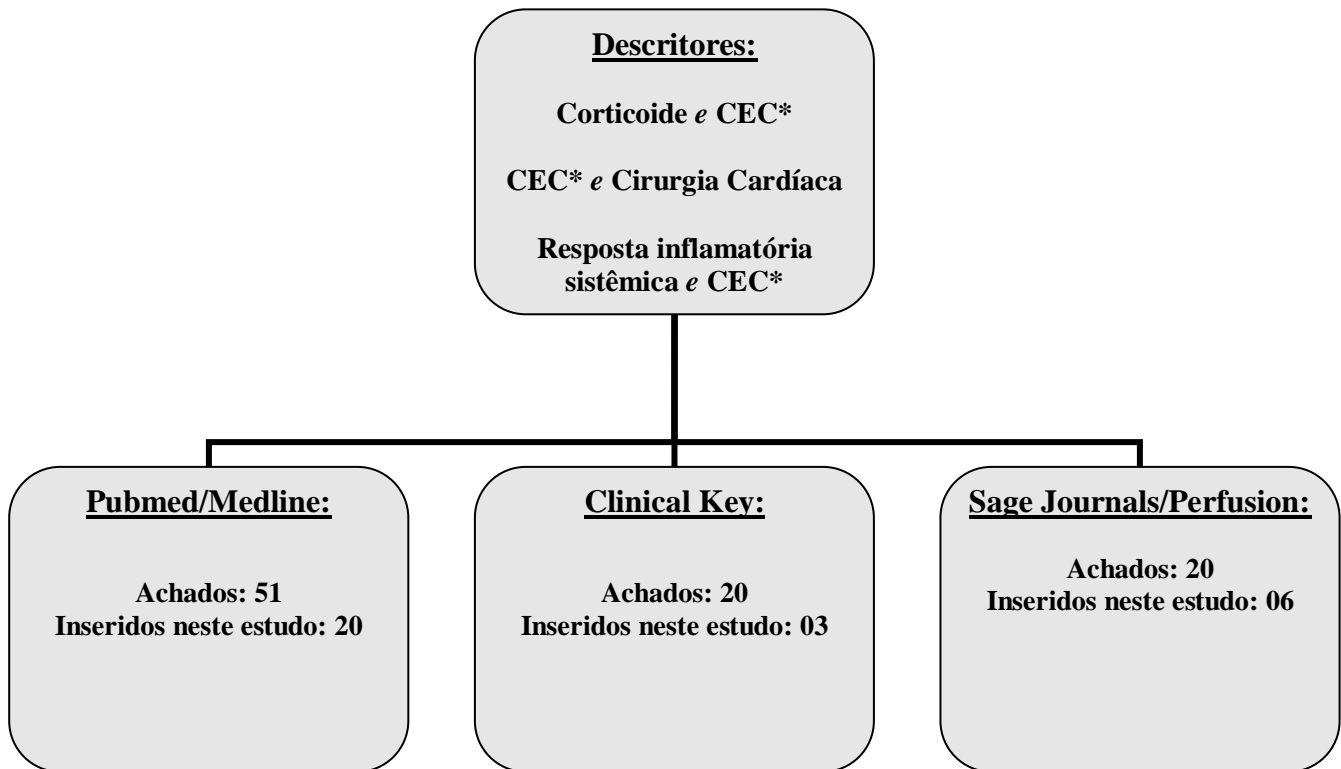
**III.I.II** Identificar nos estudos incluídos neste trabalho, a partir dos bancos de dados escolhidos, o impacto da utilização do corticoide no período perioperatório de cirurgia cardíaca com CEC, nos desfechos clínicos escolhidos para serem avaliados por este estudo: mortalidade em trinta dias, hiperglicemia, temperatura corporal, complicações neurológicas (acidente vascular cerebral, delirium e déficit cognitivo), complicações cardíacas (arritmias cardíacas), tempo de ventilação mecânica, complicações renais e infecciosas, hemotransfusão, concentrações plasmáticas de marcadores inflamatórios, tempo de internamento em unidade de terapia intensiva e tempo de permanência hospitalar.

## IV. MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura sobre o papel da utilização do corticoide no período perioperatório de cirurgia cardíaca como modulador da resposta inflamatória induzida pela circulação extracorpórea. Para esta revisão bibliográfica, utilizaram-se apenas estudos do tipo ensaio clínico. A primeira etapa foi busca de referências nos bancos de dados das bases: PubMed/Medline: (<http://www.pubmed.org>), ClinicalKey: (<http://www.clinicalkey.com>) e SageJournal/Perfusion: (<http://www.pr.f.sagepub.com>), utilizando os descritores: corticoide e circulação extracorpórea, resposta inflamatória sistêmica e circulação extracorpórea e cirurgia cardíaca e circulação extracorpórea, nos idiomas português e inglês de artigos publicados e indexados nas bases de dados supracitadas no período de 2000 a 2015 e que estavam disponíveis em sua versão completa, com pacientes acima de dezoito anos, que realizaram cirurgia cardíaca eletiva com CEC, combinada com outras cirurgias cardíacas ou não, excluindo-se portanto transplante cardíaco, cirurgias sem CEC ou não cardíacas e cirurgias de emergência. Após esta etapa, foi iniciado o processo de seleção dos estudos pela análise de títulos, resumos e ano de publicação.

Foi criada uma base de dados de artigos relevantes pré-selecionados para esse trabalho. Esses estudos foram submetidos aos critérios de inclusão da presente pesquisa. A coleta de dados foi realizada durante os meses de agosto e setembro de 2015. Do resultado do processo de pesquisa junto às bases de dados, foram encontrados noventa e um artigos, porém foram selecionadas vinte e nove publicações que incluíam os critérios de seleção deste estudo. Para análise e síntese do material, observaram-se os seguintes procedimentos: 1) Leitura do material para saber do que tratavam os artigos; 2) Leitura seletiva do material quanto à sua importância para elaboração deste artigo, excluindo-se os que não eram pertinentes ao tema e ou aos critérios de inclusão deste estudo; 3) Leitura crítica, que buscou as definições conceituais sobre a resposta inflamatória do organismo ao estresse, à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, a resposta inflamatória do organismo e sua relação com a CEC para fundamentação teórica e o papel do corticoide como modulador da resposta inflamatória induzida pela CEC durante a cirurgia cardíaca.

**Tabela 01: Fluxograma do resultado do processo de pesquisa junto às bases de bases de dados:**



\*CEC: Circulação extracorpórea

## V. RESULTADOS

Inicialmente, foram selecionados noventa e um trabalhos que estavam associados ao tema proposto para pesquisa, nos bancos de dados supracitados. Desses, vinte e nove artigos foram incluídos na pesquisa, por estarem publicados, indexados e disponibilizados na íntegra, nos idiomas português e inglês, com a presença dos critérios de inclusão deste estudo. A tabela um traz as características dos ensaios clínicos selecionados, com os dados dos autores, ano de publicação e tipo de cirurgia cardíaca. A Tabela dois fornece dados sobre corticoide escolhido, dose, momento e via de administração, utilizados nos ensaios clínicos. A Tabela três apresenta dados referentes à relação do corticoide com os desfechos clínicos no pós-operatório que foram escolhidos para serem avaliados nesta pesquisa: mortalidade em trinta dias, hiperglicemia, temperatura corporal, complicações neurológicas (acidente vascular cerebral, delirium e déficit cognitivo), complicações cardíacas (arritmias cardíacas), tempo de ventilação mecânica, complicações renais e infecciosas, hemotransfusão, concentrações plasmáticas de marcadores inflamatórios, tempo de internamento em unidade de terapia intensiva e tempo de permanência hospitalar.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos neste trabalho (n=29):

<b>Autores:</b>	<b>Ano de Publicação</b>	<b>Núm. de participantes</b>	<b>Tipo de cirurgia cardíaca com CEC</b>
<b>Liakopoulos<sup>10</sup></b>	2007	78	CRVM eletiva
<b>Withlock<sup>9</sup></b>	2004	60	CRVM eletiva
<b>Filinger<sup>11</sup></b>	2002	30	CRVM eletiva
<b>Lomivorotov<sup>12</sup></b>	2012	44	CRVM eletiva
<b>Bourbon<sup>13</sup></b>	2004	36	CRVM eletiva
<b>Morariu<sup>14</sup></b>	2005	20	CRVM eletiva
<b>Ottens<sup>20</sup></b>	2015	500	CRVM, troca valvar, cirurgia combinada
<b>El Azab<sup>15</sup></b>	2002	17	CRVM eletiva
<b>Murphy<sup>16</sup></b>	2011	117	CRVM eletiva
<b>Dieleman<sup>8</sup></b>	2012	4494	CRVM, troca valvar, cirurgia combinada
<b>Celik<sup>17</sup></b>	2004	60	CRVM eletiva
<b>Rumalla<sup>18</sup></b>	2001	30	CRVM eletiva
<b>Channey<sup>20</sup></b>	2001	90	CRVM ou Troca valvar
<b>Demir<sup>21</sup></b>	2009	30	CRVM eletiva
<b>Giomarelli<sup>22</sup></b>	2003	20	CRVM eletiva
<b>Halonen<sup>23</sup></b>	2007	241	Primeira cirurgia de CRVM ou Troca valvar ou cirurgia de aorta
<b>Kilger<sup>24</sup></b>	2003	91	Cirurgia cardíaca em geral
<b>Mcbride<sup>25</sup></b>	2004	35	CRVM eletiva
<b>Prasongsukarn<sup>26</sup></b>	2005	88	CRVM eletiva
<b>Sano<sup>27</sup></b>	2006	59	Cirurgia cardíaca eletiva
<b>Schurr<sup>28</sup></b>	2001	50	CRVM eletiva
<b>Sobieski<sup>29</sup></b>	2008	28	CRVM eletiva
<b>Weis<sup>30</sup></b>	2006	28	CRVM ou Troca/reparo valvar eletiva
<b>Yasser<sup>31</sup></b>	2009	100	CRVM eletiva
<b>Halvorsen<sup>32</sup></b>	2003	300	CRVM eletiva
<b>Abbaszadeh<sup>33</sup></b>	2012	185	CRVM eletiva
<b>Sauer<sup>34</sup></b>	2014	737	CRVM eletiva
<b>Mardani<sup>35</sup></b>	2013	93	CRVM eletiva
<b>Loef<sup>36</sup></b>	2004	20	Primeira cirurgia – CRVM eletiva

\*CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio

**Tabela 2: Protocolo de administração dos corticoides nos estudos encontrados (n=29):**

\*EV: endovenosa \*CEC: circulação extracorpórea \*UTI: unidade de terapia intensiva

<b>Autores:</b>	<b>Tipo de corticoide:</b>	<b>Dose:</b>	<b>Momento da administração:</b>
<b>Liakopoulos<sup>10</sup></b>	Metilprednisolona	<b>Dose única:</b> 5mg/kg/ev	Antes da CEC
<b>Withlock<sup>9</sup></b>	Metilprednisolona	<b>2 doses:</b> 250mg/ev	Indução anestésica e início de CEC
<b>Filinger<sup>11</sup></b>	Metilprednisolona	<b>5 doses:</b> 15mg/kg/ev e 0,3mg/kg/ev	Uma hora antes da cirurgia: 15mg/kg EV 0,3mg/kg a cada seis horas/ quatro vezes
<b>Lomivorotov<sup>12</sup></b>	Metilprednisolona	<b>Dose única:</b> 20mg/kg/ev	Após a indução anestésica
<b>Bourbon<sup>13</sup></b>	Metilprednisolona	<b>Dose única:</b> 05-10mg/kg	Antes do início da CEC
<b>Morariu<sup>14</sup></b>	Dexametasona	<b>2 doses:</b> 1mg/kg/ev e 0,5mg/kg/ev	1mg/kg/ev antes da indução anestésica 0,5mg/kg/ev após 8 horas
<b>Ottens<sup>19</sup></b>	Dexametasona	<b>Dose única:</b> 1mg/kg/ev	Após a indução anestésica
<b>El Azab<sup>15</sup></b>	Dexametasona	<b>Dose única:</b> 100mg	Antes da indução anestésica
<b>Murphy<sup>16</sup></b>	Dexametasona	<b>2 doses:</b> 8mg	Indução anestésica e início de CEC
<b>Dieleman<sup>8</sup></b>	Dexametasona	<b>Dose única:</b> 1mg/kg/ev	Depois da indução anestésica e início de CEC
<b>Celik<sup>17</sup></b>	Metilprednisolona	<b>6 doses:</b> 30mg/kg/ev	Antes do início da CEC, imediatamente após seu início e quatro vezes de 6/6hs após a cirurgia na UTI
<b>Rumalla<sup>18</sup></b>	Metilprednisolona	<b>Dose única:</b> 1mg/kg/ev	Antes da indução anestésica
<b>Channey<sup>20</sup></b>	Metilprednisolona	<b>2 doses:</b> 30mg/kg/ev ou 15mg/kg/ev	15 ou 30mg/kg durante a esternotomia e no início de CEC
<b>Demir<sup>21</sup></b>	Metilprednisolona	<b>Dose única:</b> 1mg/kg/ev	Antes do início de CEC
<b>Giomarelli<sup>22</sup></b>	Metilprednisolona	<b>6 doses:</b> 1g e 125mg/ev	1g antes da cirurgia/125mg no final da CEC 125mg por quatro vezes a cada 6 horas
<b>Halonen<sup>23</sup></b>	Hidrocortisona	<b>10 doses:</b> 100mg/ev	100mg no dia da cirurgia e a cada 8/8h por três dias
<b>Kilger<sup>24</sup></b>	Hidrocortisona	<b>1+ dose contínua:</b> 100mg/ev	100mg/ev antes da indução anestésica e infusão contínua 10mg/hora por 24 horas (O segundo dia reduz para 5mg/hora)
<b>Mcbride<sup>25</sup></b>	Metilprednisolona	<b>Dose única:</b> 30mg/kg/ev	Antes da indução anestésica
<b>Prasongsuk.<sup>27</sup></b>	Metilprednisolona Dexametasona	Metilprednisolona <b>Dose única:</b> 1g/ev Dexametasona <b>4 doses</b>	Dose única de metilprednisolona antes da cirurgia e quatro doses de dexametasona a cada seis horas por um dia
<b>Sano<sup>27</sup></b>	Hidrocortisona	<b>2 doses:</b> 50mg/kg/ev	Antes e depois da CEC
<b>Schurr<sup>28</sup></b>	Metilprednisolona	<b>Dose única:</b> 0mg/kg/ev	Quatro horas antes da cirurgia
<b>Sobieski<sup>29</sup></b>	Dexametasona	<b>Dose única:</b> 100mg/ev	Na indução anestésica
<b>Weis<sup>30</sup></b>	Hidrocortisona	<b>1 + dose contínua:</b> 100mg, 10mg/hr e 5mg/hr	100mg antes da anestesia 10mg/ev contínuo nas primeiras 24 horas, após 5mg/ev no segundo dia e três doses 20mg/ev no terceiro dia
<b>Yasser<sup>32</sup></b>	Dexametasona	<b>2 doses:</b> 1 mg/kg/ev e 0.5 mg/kg/ev	1mg/kg/ev na indução anestésica e 0,5mg/kg/ev oito horas após a cirurgia
<b>Halvorsen<sup>32</sup></b>	Dexametasona	<b>Dose única</b> 4mg/kg/ev	Após a indução anestésica
<b>Abbaszadeh<sup>33</sup></b>	Dexametasona	<b>2 doses:</b> 6mg	6mg depois da indução anestésica e 6mg na manhã após a cirurgia
<b>Sauer<sup>34</sup></b>	Dexametasona	<b>Dose única:</b> 1mg/kg/ev	Durante a indução anestésica
<b>Mardani<sup>35</sup></b>	Dexametasona	<b>10 doses:</b> 8mg/ev	Uma dose antes da cirurgia e três doses por dia de 8/8h por três dias
<b>Loef<sup>36</sup></b>	Dexametasona	<b>2 doses:</b> 1mg/kg/ev e 0,5mg/kg/ev	1mg/kg/ev na indução anestésica e 0,5mg/kg/ev após oito horas



Tabela 3: Relação entre os desfechos clínicos com utilização do corticoide (n=29):

Autores	Mortalidade (30 dias)	Glicemia	Temperatura corporal	Arritmias cardíacas	Tempo de ventilação mecânica	Complicações neurológicas	Complicações renais	Infecção	Hemotransfusão	Marcadores pró-inflamatórios	Tempo de Internamento em UTI	Tempo de Internamento Hospitalar
Liakpoul <sup>10</sup>	Maior	Maior	Menor	-	-	-	Maior	Maior	-	Menor	Maior	Maior
Withlock <sup>9</sup>	Maior	-	Menor	Menor	Menor	Menor	Maior	Maior	-	-	Menor	-
Filinger <sup>11</sup>	-	Maior	-	-	Maior	-	-	-	-	Menor	Menor	Menor
Lomivo. <sup>12</sup>	Maior	Maior	-	Maior	Maior	-	-	Maior	-	Menor	Maior	-
Bourbon <sup>13</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Menor	-	-
Morariu <sup>14</sup>	-	Maior	Menor	-	Maior	-	Maior	-	Menor	Menor	-	-
Channey <sup>20</sup>	-	Maior	-	-	Maior	-	-	-	-	-	-	-
Demir <sup>21</sup>	-	-	-	-	Menor	Menor	-	-	Menor	-	Menor	Menor
Giomar. <sup>22</sup>	-	Maior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Halonen <sup>23</sup>	-	-	-	Menor	-	-	-	Maior	-	Menor	-	-
Kilger <sup>24</sup>	Menor	-	-	-	Menor	-	-	-	Menor	Menor	Menor	Menor
Mcbride <sup>25</sup>	-	Maior	Maior	-	-	-	-	Menor	-	-	-	-
Dieleman <sup>8</sup>	Menor	Maior	Menor	Menor	-	Menor	Menor	Menor	-	-	-	Menor
Celik <sup>17</sup>	Menor	Maior	Menor	-	-	-	-	-	-	Menor	Menor	Menor
Rumalla <sup>18</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Menor	-	-
Sauer <sup>34</sup>	-	-	-	-	-	Menor	-	-	-	-	-	-
Sobiesky <sup>29</sup>	-	-	-	Menor	Menor	-	-	-	-	Menor	Menor	Menor
Weis <sup>30</sup>	-	-	-	-	Menor	-	-	-	-	Menor	Menor	Menor
Mardani <sup>35</sup>	Maior	Menor	-	Menor	Menor	-	Maior	-	-	Menor	Menor	Menor
Loef <sup>36</sup>	-	Maior	Menor	-	-	-	-	-	Menor	-	Maior	-
Yasser <sup>31</sup>	-	Maior	-	Menor	-	-	-	-	-	-	Menor	Menor
Halvorse <sup>32</sup>	-	-	-	-	Menor	-	-	-	Maior	-	-	-
Abbas. <sup>33</sup>	Menor	-	-	Menor	Menor	-	-	Maior	-	-	-	-
Ottens <sup>19</sup>	Maior	Maior	-	-	-	-	-	Menor	-	-	Menor	Menor
El Azab <sup>15</sup>	-	-	Menor	-	Menor	-	-	-	-	Menor	Menor	-
Murphy <sup>16</sup>	-	-	Menor	Menor	Menor	-	-	-	-	-	Menor	-
Prason <sup>26</sup>	-	Maior	-	Menor	-	-	-	-	-	-	Maior	-
Sano <sup>27</sup>	-	Maior	Menor	-	Maior	-	-	Menor	Menor	Menor	Maior	Maior
Schurr <sup>28</sup>	-	-	Menor	Maior	Maior	-	-	Maior	-	Menor	Menor	Menor

\*UTI: unidade de terapia intensiva (-) Não avaliado no estudo

## **CONSIDERAÇÕES SOBRE OS PROTOCOLOS DE UTILIZAÇÃO DO CORTICOIDE NA CIRURGIA CARDÍACA COM CEC**

Os corticoides utilizados nos estudos incluídos neste trabalho foram a metilprednisolona (n=14), dexametasona (n=11) e hidrocortisona (n=4). Os esquemas posológicos foram os mais variados, com doses altas, médias e baixas, via de administração endovenosa (100% dos estudos) e condução terapêutica em doses única, variável e/ou infusão contínua. O momento da administração do fármaco também foi bem flexionável, variando desde seis horas antes da cirurgia, antes, durante e/ou após a indução anestésica, antes da CEC, durante o bypass, após a cirurgia, vinte e quatro horas e até três dias após a primeira dose do corticoide.

É relevante ressaltar que devido evidências científicas conflitantes e grande variabilidade de protocolos de administração entre as instituições, esta revisão de literatura não conseguiu estabelecer o esquema ideal para utilização do corticoide com o objetivo de modular a resposta inflamatória induzida pela CEC em cirurgia cardíaca, mas observaram-se preponderância da utilização em dose única (44,82%) e via de administração endovenosa em 100% dos estudos. O momento mais comum de aplicação do fármaco foi antes da indução anestésica (48,27%). O tipo de corticoide mais utilizado foi a metilprednisolona (48,27%).

### **METILPREDNISOLONA**

A Metilpredinsolona é um derivado metil da prednisolona. O efeito anti-inflamatório de 4mg de metilprednisolona é equivalente a 20mg de cortisol<sup>4</sup>. Os desfechos clínicos relevantes nos quatorze trabalhos que utilizaram o corticoide metilprednisolona foram diminuição dos marcadores pró-inflamatórios (28,57%), menor tempo de permanência em unidade de terapia intensiva (28,57%). Porém, encontraram-se aumentos da glicemia (42,85%), do tempo de ventilação mecânica (28,57%) e de processos infecciosos (21,42%), associados ao uso deste corticoide.

## **DEXAMETASONA**

A dexametasona é um derivado fluorado da prednisolona e um isômero da betamesona. O efeito anti-inflamatório de 0,75mg é equivalente a 20 mg de cortisol<sup>4</sup>. Onze trabalhos usaram dexametasona como corticoide de escolha para modular a resposta inflamatória em cirurgia cardíaca com CEC. Em relação aos desfechos clínicos com a utilização da dexametasona, observou-se menor tempo de internamento em unidade de terapia intensiva (54,54%) e no ambiente hospitalar (36,36%). Os pacientes apresentaram menor temperatura corporal (63,63%) e menor tempo de ventilação mecânica (54,54%).

## **HIDROCORTISONA**

Nos quatro trabalhos que utilizaram a hidrocortisona como corticoide de escolha, ressaltou-se a ocorrência de diminuição dos marcadores pró-inflamatórios, que foi visto em 100% dos trabalhos<sup>23,24,27,30</sup>.

## VI. DISCUSSÃO

Inúmeros avanços nos cuidados perioperatórios têm permitido que uma maior parcela de pacientes de alto risco seja submetida à cirurgia cardíaca com segurança. Porém, morbidade no período perioperatório é comum no contexto da cirurgia cardíaca e englobam complicações como fibrilação atrial, pobre função ventricular, maior necessidade de inotrópicos, causas não cardíacas como infecção, disfunção gastrointestinal, injúria pulmonar aguda, acidente vascular cerebral, disfunção cognitiva e disfunção renal. Muitas dessas complicações parecem ser causadas pela exagerada resposta sistêmica pró-inflamatória ao trauma cirúrgico. A forma mais grave dessa resposta inflamatória leva a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e morte. Apresentações mais brandas de resposta sistêmica pró-inflamatória causam disfunções orgânicas menos graves. Essa inflamação sistêmica multifatorial causa maior tempo de permanência hospitalar e aumento dos custos<sup>37,38</sup>.

Várias células e mediadores inflamatórios estão relacionados à resposta ao estresse. Ativação de neutrófilos promove liberação de radicais livres, proteases intracelulares e metabólitos de ácidos graxos (ácido araquidônico), que podem causar ou exacerbar injúria tissular. Citocinas (fator de necrose tumoral, interleucinas 1 a 16) são proteínas liberadas pela ativação de macrófagos, monócitos, fibroblastos e células endoteliais e é um importante componente da resposta de fase aguda da injúria tissular. As citocinas mais relacionadas à injúria tissular na cirurgia cardíaca são fator de necrose tumoral e interleucinas 1, 6, 8 e 10. O sistema complemento engloba um complexo de proteínas envolvidas em quimioatração, ativação, opsonização, lise de células, coagulação sanguínea e fibrinólise. As disfunções orgânicas observadas no pós-operatório são consequências da ação pró-inflamatória dessas células e mediadores<sup>37,38</sup>.

A atividade inflamatória excessiva altera o sistema de coagulação, podendo promover eventos pró-trombóticos e hemorrágicos. Altas concentrações de endotoxinas, injúria tecidual por isquemia/reperfusão e ativação de fatores de contato (fator XII) promovem mecanismos de injúria com altas concentrações de radicais livres, oclusão microvascular e processos de fibrinólise e trombose. As consequências finais dessa inflamação exacerbada podem provocar estados de coagulopatias (coagulação intravascular disseminada)<sup>37</sup>. Na presente revisão bibliográfica, 17,25% dos estudos relacionaram menor hemotransfusão com utilização de

corticoide. Esses ensaios afirmaram que o uso do corticoide proporcionou uma diminuição na taxa de sangramento em pacientes que utilizaram corticoides, e, conseqüentemente uma menor utilização de hemoderivados.

As complicações neurológicas são relevantes na cirurgia cardíaca. Os mecanismos causadores de injúria neurológica incluem embolismo cerebral, hipoperfusão e inflamação<sup>39</sup>. Inúmeras endotoxinas ativadas pela resposta inflamatória afetam o sistema de coagulação, com efeitos pró-trombóticos, podendo causar acidente vascular cerebral. A inflamação sistêmica pode ocasionar também lesões nas células nervosas<sup>37</sup>. A literatura descreve em alguns estudos que a utilização do corticoide age positivamente na proteção e diminuição dessas respostas nas células cerebrais<sup>8,9,21,34,35</sup>. Alguns ensaios relatam que a utilização da dexametasona reduz a incidência de delirium no pós-operatório<sup>21,35</sup>, porém há necessidade de maiores investigações. Sauer e colaboradores<sup>34</sup>, em estudo recente, relataram que a utilização de doses altas de dexametasona não elimina o risco de aparecimento de sintomas neurológicos tardios e delirium no pós-operatório. Weis e colaboradores<sup>30</sup> relacionaram redução dos sintomas de estresse e depressão, com a utilização da hidrocortisona e melhora da qualidade de vida após seis meses de cirurgia. Na presente revisão bibliográfica 20,68% dos estudos relacionaram a diminuição de sintomas e problemas neurológicos com a utilização do corticoide.

A ocorrência de arritmias cardíacas no pós-operatório de cirurgia cardíaca é alta, com incidência de até 20-40%<sup>26</sup> em alguns grupos de pacientes. Pode estar associada à isquemia, má proteção miocárdica e altos níveis de citocinas inflamatórias. Aumenta as taxas de mortalidade, inclusive anos após a cirurgia. Eleva os custos da instituição ao aumentar os tempos de internamento na unidade de terapia intensiva e hospitalar<sup>40-43</sup>. A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais comum no pós-operatório de cirurgia cardíaca e os exatos fatores de risco para seu desenvolvimento não são conhecidos,<sup>26,32,44-46</sup>. Em estudo de Abbaszadeh e colaboradores<sup>33</sup> concluiu-se que a utilização da dexametasona reduziu a incidência de FA no pós-operatório. Em um estudo recente, Ali-Hassan-Sayegh e colaboradores<sup>47</sup> concluíram que doses médias de corticoide reduzem a incidência de FA, porém pacientes que utilizam baixas e altas doses não se beneficiam com a redução de FA. Em oito trabalhos (27,58%) dessa revisão bibliográfica, observou-se diminuição da incidência de fibrilação atrial com a utilização do corticoide.

Anestesia *fast-track* (extubação precoce) na cirurgia cardíaca é considerada o tratamento padrão na prática atual. Tal conceito consiste em permitir que o paciente permaneça menor tempo nas unidades de cuidado intensivo ou centro cirúrgico, oferecendo vantagens tanto do ponto de vista fisiológico quanto econômico. Estratégias multimodais que possibilitem tal prática devem ser otimizadas e praticadas<sup>48-49</sup>. Atrelados a isso, a profilaxia com corticoide para cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea mostra em vários trabalhos, estatisticamente significativos, a diminuição do tempo de internamento em unidade de terapia intensiva<sup>11,17,20,24,29-31,35</sup>. Na revisão bibliográfica vigente 51,72% dos estudos mostraram a diminuição do tempo de internamento nas unidades de cuidados intensivos com a utilização do corticoide. O tempo de permanência hospitalar<sup>8,11,17,20,24,29-31,35</sup> foi estatisticamente menor no grupo do corticoide (37,93%), do que do grupo que não realizou corticoide nos estudos incluídos neste trabalho.

O processo inflamatório exacerbado pode alterar a função pulmonar, com espectro clínico que varia desde disfunção pulmonar leve a quadro de síndrome de angústia respiratória aguda severa<sup>37,38</sup>. Em relação ao tempo de ventilação mecânica, 37,93% dos estudos analisados nessa revisão, associam baixas doses de corticoides com a diminuição do tempo de ventilação mecânica. Em relação a altas doses de corticoide, 20,68% das pesquisas analisadas demonstraram maior de tempo em ventilação mecânica. Não houve variações entre baixas e médias doses nos estudos incluídos neste trabalho.

As endotoxinas inflamatórias têm sido reportadas como responsáveis por efeitos adversos nos rins. O acometimento renal pode evoluir como um quadro de disfunção até uma falência do órgão, sendo necessária terapia de substituição renal<sup>14,25,36,37</sup>. No período de exacerbação da reposta inflamatória, há um estado de vasoplegia sistêmica gerando hipotensão e baixo fluxo sanguíneo para os rins<sup>8</sup>. Encontraram-se poucos estudos sobre a relação do corticoide e complicações renais e os estudos analisados não mostraram dados estatisticamente relevantes que relacionem a utilização do corticoide com diminuição da lesão renal, o que se observou foi melhora da estabilidade hemodinâmica no pós-operatório<sup>8</sup>. Três trabalhos da presente revisão bibliográfica relatam maior incidência de complicações renais<sup>9,10,35</sup> com o uso do corticoide, e um estudo apresenta menor incidência<sup>8</sup>.

Muitos ensaios clínicos<sup>8-12,17,24,33</sup> encontrados na literatura citam a relação entre o desfecho mortalidade em trinta dias e a utilização do corticoide em cirurgia cardíaca com CEC. Dos vinte e nove estudos incluídos nessa investigação, apenas oito avaliaram o fator mortalidade (cinco trabalhos com menor mortalidade<sup>8,17,19,24,33</sup> e três com maior mortalidade<sup>9,10,12</sup>) com a utilização do corticoide. Todavia, existem muitos fatores de confusão, o que dificulta a análise da ação individual do corticoide. Um desses fatores pode ser a utilização atual de técnicas de perfusão e cirurgias cardíacas mais refinadas<sup>8</sup>. A grande variedade de esquemas posológicos dos ensaios também pode resultar na inconstância de resultados.

Os corticoides aumentam a gliconeogênese hepática e antagonizam a ação periférica da insulina, resultando em diminuição da captação de glicose nos músculos e tecido gorduroso, promovendo hiperglicemia<sup>2</sup>. Nessa pesquisa, 51,72% dos ensaios clínicos relataram presença de hiperglicemia, mas como desfecho secundário e como um efeito colateral da utilização do corticoide em maiores doses e uso prolongado. A relação entre hiperglicemia e processos infecciosos apesar de ser encontrada, não é clara na literatura.

Infecções são comuns após cirurgia cardíaca, aumentam o tempo de internação e custo institucional. Infecções de sítio cirúrgico (esterno e extremidade inferior) e trato respiratório são os locais mais comuns<sup>37</sup>. Nos estudos incluídos nessa revisão, 34,48% relataram maior incidência de infecção com o uso de corticoide, devido a sua ação imunossupressora, porém foi observado que os mesmos utilizaram altas concentrações ou doses baixas por períodos prolongados, independentemente do corticoide utilizado. Em 13,79% das pesquisas analisadas, não houve aumento da taxa de infecção, independente da dose utilizada (pequena, média ou alta). Três estudos<sup>8,19,27</sup> evidenciaram redução da incidência de infecção com o uso da dexametasona, principalmente infecções pulmonares.

A resposta à injúria cirúrgica envolve alterações neuroendócrinas, inflamatórias e imunes. As citocinas, os principais mediadores da resposta inflamatória, estão presentes em altas concentrações plasmáticas nessa ocasião, causando consequências nos sistemas orgânicos. Elevações na temperatura corporal podem advir do aumento plasmático desses mediadores. A interleucina 1 é uma citocina pró-inflamatória e um conhecido pirógeno endógeno<sup>2</sup>. Ao analisar o desfecho temperatura corporal 41,37% dos ensaios da vigente

revisão encontraram menor temperatura corporal em pacientes que utilizaram corticoide, podendo sugerir que houve uma atenuação do processo inflamatório no grupo de pacientes que utilizou o corticoide.

Os corticoides apresentam conhecido efeito anti-inflamatório (efeito glicocorticoide). Vários estudos disponíveis na literatura relatam a habilidade dessa classe de drogas em ativar marcadores anti-inflamatórios, através da supressão de níveis de interleucinas, fator de necrose tumoral alfa, leucotrieno, proteína C reativa e ativação de interleucinas e complementos anti-inflamatórios<sup>39</sup>. Dos vinte e nove estudos analisados nessa ocasião, 37,93% evidenciaram diminuição dos fatores pró-inflamatórios com o uso do corticoide na cirurgia cardíaca com CEC, independente da dose, momento ou tipo de corticoide.



## VII. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não existem testes laboratoriais universalmente aceitos para quantificar a resposta inflamatória a situações de estresse, nem sinais clínicos que se comportem como fatores preditores da evolução de tal entidade. Essa controvérsia gera dificuldade para diferenciar os graus de apresentação da resposta inflamatória, que, podem variar desde disfunções orgânicas leves a falência de múltiplos órgãos. Essa indefinição, juntamente com a falta de intervenções cientificamente comprovadas que protejam os pacientes da morbidade mediada pela resposta inflamatória, dificulta a criação de um tratamento universalmente aceito. Com o intuito de tentar modular a resposta inflamatória sistêmica, a comunidade científica utiliza várias estratégias combinadas. No cenário da cirurgia cardíaca atual, o arsenal terapêutico utilizado se divide em estratégias farmacológicas, técnicas (incluindo ferramentas de perfusão modificada e circuito) e cirurgias sem CEC (off-pump).

Entre as estratégias farmacológicas, os corticoides têm sido uma das opções de escolha para redução da resposta inflamatória desencadeada pela circulação extracorpórea em cirurgia cardíaca. São acessíveis, de baixo custo e amplamente utilizados em todo o mundo. Mesmo com a falta de padronização dos esquemas posológicos, os corticoides continuam sendo utilizados em um considerável número de instituições, com inúmeras evidências de redução da resposta inflamatória sistêmica relacionada à circulação extracorpórea. Sugerem-se novos estudos não somente sobre o corticoide, mas também sobre a resposta inflamatória desencadeada pela cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. O presente estudo não chegou a uma conclusão sobre o esquema posológico ideal, pois diversos são os protocolos utilizados com resultados positivos. Porém, foi observado que o corticoide age como modulador da resposta inflamatória, reduzindo em algum grau a inflamação e a resposta do organismo ao estresse e diminuindo na maioria das vezes desfechos clínicos desfavoráveis no pós-operatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.

Neste estudo, encontramos resultados clínicos favoráveis e estatisticamente significativos no grupo de pacientes que utilizou corticoide como modulador da resposta inflamatória desencadeada pela circulação extracorpórea na cirurgia cardíaca, como menor tempo de ventilação mecânica, menor tempo de internamento em unidade de terapia intensiva e hospitalar, menor temperatura corporal, diminuição dos marcadores pró-inflamatórios e redução da incidência de FA no pós-operatório. É importante ressaltar que o conjunto de estratégias (farmacológicas, cirúrgicas e de perfusão) para atenuação da resposta inflamatória deve ser mantido com intuito de minimizar desfechos clínicos desfavoráveis para o paciente no pós-operatório.

## VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gangiani LM *et al.* Tratado de Anestesiologia - Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo–SAESP. Sétima edição. Editora Atheneu, (81); pp: 1135-1141, 2011;
2. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP *et al.* Miller's Anesthesia 8th Ed, Philadelphia, (87); pp: 3121-3132, 2015;
3. Warren OJ *et al.* The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Part 1- Mechanisms of pathogenesis. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Vol 23, No 2, pp: 223-231, 2009;
- 4- Stoelting RK, Hiller SC. Farmacologia e Fisiologia na Prática Anestésica, 2 edição, Editora Artmed, pp: 417-424, 2007;
5. Kristeller JL, Jankowski A, Reinaker T. Role of Corticosteroids during Cardiopulmonary Bypass Hosp Pharm; (49); pp: 232–236, 2014;
6. Zakkar M, Kanagasabay R. Glucocorticoids in adult cardiac surgery; old drugs revisited. Department of Cardiothoracic Surgery, St. George's Hospital, London, UK, Perfusion (28); pp: 395–402, 2013;
7. Mark A, Chaney, MD. Corticosteroids and Cardiopulmonary Bypass: a Review of clinical investigations, Critical Care Review, chest; pp: 121 -3, 2002;
8. Dieleman JM, Van Paassen J, Van Dijk D, *et al.* Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adults. Cochrane Database Syst Rev 2011;
9. Whitlock RP, Rubens FD, Young E, Teoh KH. Pro: Steroids should be used for cardiopulmonary bypass?, YJCAN, (19); pp: 250-4, 2014;

10. Liakopoulos OJ, Schmitto JD, Kazmaier S, *et al.* Cardiopulmonary and Systemic Effects of Methylprednisolone in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, (84); pp: 110-9, 2007;
11. Fillinger MP, Rassias AJ, Guyre PM, *et al.* Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, (16); pp: 163-9, 2002;
12. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kalinichenko AP, Kornilov IA, Knazkova LG, Chernyavskiy AM *et al.* Methylprednisolone use is associated with endothelial cell activation following cardiac surgery. *Heart Lung Circ*; (22); pp: 25–30, 2013;
13. Bourbon A, Vionnet M, Leprince P, *et al.* The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response. *Eur J Cardiothorac Surg*; (26); pp:932-8, 2004;
14. Morariu AM, Loef BG, Aarts LP, *et al.* Dexamethasone: benefit and prejudice for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting: a study on myocardial, pulmonary, renal, intestinal, and hepatic injury. *Chest*; (128); pp: 2677-87, 2005;
15. Azab El SR, Rosseel P, De Lange JJ, *et al.* Dexamethasone decreases the pro to anti-inflammatory cytokine ratio during cardiac surgery. *Br J Anaesthesia*, (88); pp: 496-501, 2002;
16. Murphy GS, Sherwani SS, Szokol JW, *et al.* Small-dose dexamethasone improves quality of recovery scores after elective cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study *J Cardiothorac Vasc Anesth*; (25); pp: 950-60, 2011;
17. Celik JB, Gormus N, Okesli S, Gormus ZI, Solak H. Methylprednisolone prevents inflammatory reaction occurring during cardiopulmonary bypass; effects on TNF-alpha, IL-6, IL-8, IL-10. *Perfusion*; (19); pp: 185-91, 2004;
18. Rumalla V, Calvano SE, Spotnitz AJ, Krause TJ, Lin E, Lowry SF. The effects of glucocorticoid therapy on inflammatory responses to coronary artery bypass graft surgery. *Arch Surg*; (136); pp: 1039-44, 2001;

19. Ottens TH, Nijsten M, Hofland J, Dieleman JM, Hoekstra M, Diederik DV, Joost MAA, Maaten V. Effect of high-dose dexamethasone on perioperative lactate levels and glucose control: a randomized controlled trial, *Critical Care*, 2015;
20. Chaney MA, Durazo-Arvizu RA, Nikolov MP, *et al.* Methylprednisolone does not benefit patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation. *J Thorac Cardiovasc Surg*; (121); pp: 561-9, 2001;
21. Demir T, Demir H, Tansel T, *et al.* Influence of methylprednisolone on levels of neuron-specific enolase in cardiac surgery: a corticosteroid derivative to decrease possible neuronal damage. *J Card Surg*; (24); pp: 397-403, 2009;
22. Giomarelli P, Scolletta S, Borrelli E, Biagioli B. Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann Thorac Surg*; (76); pp: 117-23, 2003;
23. Halonen J, Halonen P, Järvinen O, *et al.* Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*; (297); pp: 1562-7, 2007;
24. Kilger E, Weis F, Briegel J, *et al.* Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med*; (31); pp: 1068-74, 2003;
25. McBride WT, Allen S, Gormley SM, *et al.* Methylprednisolone favorably alters plasma and urinary cytokine homeostasis and subclinical renal injury at cardiac surgery. *Cytokine*; (27); pp: 81-9, 2004;
26. Prasongsukarn K, Abel JG, Jamieson WR, *et al.* The effects of steroids on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*; (130); pp: 93-8, 2005;

27. Sano T, Morita S, Masuda M, Yasui H. Minor infection encouraged by steroid administration during cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*; (14); pp: 505-10, 2006;
28. Schurr UP, Zünd G, Hoerstrup SP, *et al.* Preoperative administration of steroids: influence on adhesion molecules and cytokines after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*; (72); pp: 1316-20, 2001;
29. Sobieski MA, Graham JD, Pappas PS, Tatooles AJ *et al.* Reducing the effects of the systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: can single dose steroids blunt systemic inflammatory response syndrome? *ASAIO J*, (54); pp: 203-6, 2008;
30. Weis F, Kilger E, Roozendaal B, *et al.* Stress doses of hydrocortisone reduce chronic stress symptoms and improve health-related quality of life in high-risk patients after cardiac surgery: a randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*; (131); pp: 277-82, 2006;
31. Yasser MA, Elmistekawy E, El-Serogy H. Effects of dexamethasone on pulmonary and renal functions in patients undergoing CABG with cardiopulmonary bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*; (13); pp: 231-7, 2009;
32. Halvorsen P, Raeder J, White PF, *et al.* The effects of dexamethasone on side effects after coronary revascularization procedures. *Anesth Analg*; (96); pp: 1578-83, 2003;
33. Abbaszadeh M, Khan ZH, Mehrani F, Jahanmehr H. Perioperative intravenous corticosteroids reduce incidence of atrial fibrillation following cardiac surgery: a randomized study. *Rev Bras Cir Cardiovasc*; (27); pp: 18–23, 2012;
34. Sauër AM, Slooter AJ, Veldhuijzen DS, *et al.* Intraoperative Dexamethasone and Delirium after Cardiac Surgery: A Randomized Clinical; *Anesth Analg*, 2014;
35. Mardani D, Bigdelian H. Prophylaxis of dexamethasone protects patients from further post-operative delirium after cardiac surgery: A randomized trial. *J Res Med Sci*; (18); pp: 137–43, 2013;

36. Loef BG, Henning RH, Epema AH, Rietman GW, *et al.* Effect of dexamethasone on perioperative renal function impairment during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*; (93); pp: 793–8, 2004;
37. Kaplan J *et al.* *Kaplan's Cardiac Anesthesia*, Editora Elsevier, (8); pp: 178-190, 2011;
38. Brasil, LA. Uso de corticoide como inibidor da resposta inflamatória sistêmica induzida pela circulação extracorpórea, *Rev Bras Cir Cardiovasc* vol.14 n.3 São Paulo, 2000.
39. Kaplan J *et al.* *Kaplan's Cardiac Anesthesia*, Editora Elsevier, (28); pp: 840-887, 2011;
40. Kalavrouziotis D, Buth KJ, Ali IS. The Impact of new-onset atrial fibrillation on in-hospital mortality following cardiac surgery. *Chest*; (131): pp: 833-9, 2007;
41. Walsh SR, Tang T, Wijewardena C, Yarham SI, *et al.* Postoperative arrhythmias in general surgical patients. *Ann R Coll Surg Engl.*; (89); pp: 91-5, 2007;
42. Tamis JE, Steinberg JS. Atrial fibrillation independently prolongs hospital stay after coronary artery bypass surgery. *Clin Cardiol.* (23); pp: 155-9, 2000;
43. Tamis-Holland JE, Kowalski M, Rill, *et al.* Patterns of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* (11); pp: 139-44, 2006;
44. Lahtinen J, Biancari F, Salmeta E, *et al.* Postoperative atrial fibrillation is a major cause of stroke after on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* (77); pp: 1241-4, 2004;
45. Canale LS, Colafranceschi AS, Monteiro AJ, *et al.* Surgical treatment of atrial fibrillation (AF) using bipolar radiofrequency ablation during rheumatic mitral disease *Rev Bras Cir Cardiovasc* (26); pp: 565-72, 2011;
46. Yuan SM, Sternik L. Surgical of lone atrial fibrillation by mid sternotomy Maze procedure under standard cardiopulmonary bypass. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* (26); pp: 658-62, 2011;

47. Ali-Hassan-Sayegh *et al.* Protective effects of corticosteroids in coronary artery bypass graft surgery alone or combined with valvular surgery: an updated and comprehensive meta-analysis and systematic review *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* (20); pp: 825–836,2015;
48. Youssefi, P *et al.* Predictors of Failure in *Fast-Track* Cardiac Surgery, 1466 *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol 29, No 6, pp: 1466–1471,2015;
49. Waseem, Z *et al.* Independent Risk Factors for *Fast-Track* Failure Using a predefined *Fast-Track* Protocol in Preselected Cardiac Surgery Patients, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol 29, No 6; pp: 1461–1465 1461, 2015;