

Influencia clínica del uso de dos flujos arteriales y el uso de drogas vasoactivas en circulación extracorpórea

Clinical influence of two arterial blood flows and use of vasoactive drug in cardiopulmonary bypass

MATHEUS MITTMANN HENNEMANN, ÉLIO BARRETO DE CARVALHO FILHO, MÁRCIO ROBERTO DO CARMO, CARLOS FERNANDO RAMOS LAVAGNOLI, ELAINE SORAYA BARBOSA DE OLIVEIRA, LINDEMBERG DA MOTA SILVEIRA FILHO, PEDRO PAULO MARTINS DE OLIVEIRA, ORLANDO PETRUCCI JUNIOR, KARLOS ALEXANDRE DE SOUSA VILARINHO

Departamento de Cirurgia Cardíaca, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Brasil.

RESUMEN

Introducción y objetivos: El valor de flujo de perfusión ideal a ser ofrecido al paciente por la circulación extracorpórea todavía es un tema de discusión entre los perfusionistas. Además, el uso de drogas vasoconstrictoras o vasodilatadoras durante el procedimiento también constituye un tema discutible. El objetivo de este trabajo fue comparar dos modos distintos de conducción de la circulación extracorpórea en cuanto al impacto clínico, a parámetros de laboratorio y a la calidad de la perfusión realizada. Karlos Alexandre de Sousa Vilarinho

Método: La muestra fue constituida de 70 pacientes adultos sometidos a la cirugía cardíaca con el uso de circulación extracorpórea, por el mismo equipo, en el Hospital de Clínicas de la Unicamp (Campinas, São Paulo). Se separaron dos grupos: en el grupo 1 las perfusiones que utilizaron flujo de 2,4 l/min/m² y sin uso de vasodilatador y en el grupo 2, las perfusiones con flujo de 2,7 l/min/m² y con uso de vasodilatador.

Resultados: Los grupos presentaron un flujo promedio significativamente diferente y una diferencia en cuanto al uso de nitroprusiato de sodio e isoflurano. No se observó diferencia significativa en cuanto al lactato sérico máximo durante la perfusión y en cuanto a la oferta de oxígeno mínima. El grupo 2 presentó menor resistencia vascular mínima y mayor diuresis durante la circulación extracorpórea y en el postoperatorio inmediato.

Conclusión: El estudio muestra que los dos modos de conducción de la circulación extracorpórea son seguros y el uso de flujo más elevado asociado al uso drogas con efecto vasodilatador, no resulta en alteración en la calidad de la perfusión

Palabras clave: Circulación extracorpórea, oferta de oxígeno, lactato, vasodilatadores.

Introduction and objectives: The ideal perfusion flow value to be offered to the patient in cardiopulmonary bypass is a current topic of discussion among perfusionists. Beyond that, the use of vasoconstrictor or vasodilators drugs during cardiopulmonary bypass is also a debatable topic. Considering this, the aim of this study was to compare two different strategies of conduction of cardiopulmonary bypass regarding clinical impact, laboratory parameters and perfusion quality.

Methods: The sample consisted of 70 adult patients submitted to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass performed by the same cardiovascular surgical team, at Hospital de Clínicas da Unicamp (Campinas, São Paulo). Patients were divided into two groups: group 1 included cardiopulmonary bypass that used pump flow of 2,4 l/min/m² and without vasodilator use; and group 2 included those with pump flow of 2,7 l/min/m² and with vasodilator use.

Results: The groups presented statistical difference in mean flow and regarding the use of sodium nitroprusside and isoflurane. No statistical difference was observed in maximum serum lactate during cardiopulmonary bypass and in minimal oxygen delivery. Group 2 had lower minimum vascular resistance and greater diuresis during extracorporeal circulation and immediate postoperative period.

Conclusion: This study elucidates that both strategies of conduction of cardiopulmonary bypass are safe, and that the use of higher pump flow associated with the use of vasodilator drugs does not result in altered perfusion quality.

Keywords: Cardiopulmonary bypass, oxygen delivery, lactic acid, vasodilator agents.

INTRODUCCIÓN

La circulación extracorpórea (CEC) ha sido utilizada desde 1953 con el objetivo de ofrecer al paciente adecuada oxigenación y perfusión sistémica en procedimientos quirúrgicos.¹ Mientras que el consumo sistémico de oxígeno puede ser calculado a través del principio de Fick, el flujo de sangre adecuado para cada paciente se calcula a través del índice cardíaco (IC), siendo esa una relación entre el débito cardíaco y la superficie corporal. Bajo anestesia general, un individuo adulto presenta un IC entre 2,2 a 2,4 l/min/m², valor más utilizado por perfusionistas del todo el mundo como flujo ideal para la conducción de la CEC.^{3,4}

Entre los parámetros utilizados por los perfusionistas para la conducción de la CEC, el flujo de perfusión es uno de los principales.⁵ Se debe tener en cuenta, sin embargo, que el flujo ofertado por sí sólo no garantiza una perfusión tisular adecuada a todos los tejidos del organismo, el flujo depende de la presión y la resistencia. En CEC, este último parámetro está determinado por la resistencia arteriolar, o resistencia vascular periférica, la presión es determinada por la presión arterial (PA) del paciente, mientras que el flujo es el flujo de perfusión generado por la bomba.

El perfusionista puede manipular fácilmente el flujo de perfusión durante la CEC, así como la resistencia vascular periférica. En consecuencia, la PA también puede ser manipulada a través de estos cambios. La resistencia vascular periférica puede ser influenciada a través de la vasodilatación o vasoconstricción de las arteriolas, mediante la administración de drogas vasoactivas. Debido a estas posibilidades de manipulación del flujo de perfusión y de la resistencia arteriolar, el flujo y la presión arterial ideal en CEC, han sido objeto de amplias discusiones en la literatura. Actualmente, no hay consenso acerca de los rangos considerados ideales para la obtención de una buena perfusión tisular en CEC.⁴

Durante la CEC, la homeostasis del paciente está directamente ligada a una perfusión tisular adecuada y de buena calidad. Actualmente, existen marcadores indicativos de buena perfusión tisular, como el lactato sérico y la saturación venosa de O₂. Entre estos, el lactato ha demostrado ser el mejor parámetro para indicar una perfusión tisular adecuada en CEC. Además de este, la entrega de oxígeno (DO₂) es un buen parámetro a ser evaluado.^{1,4,6}

El debate actual en la literatura sobre el flujo de perfusión ideal y el uso de drogas vasoactivas para garantizar una perfusión tisular adecuada es común, en diferentes servicios de cirugía cardíaca. El estudio tuvo como objetivo comparar dos modos distintos de conducción de la CEC, en cuanto al flujo de perfusión y al uso o no, de drogas con efecto vasodilatador y evaluar los parámetros indicativos de calidad de las perfusiones realizadas.

MÉTODO

El estudio fue del tipo clínico retrospectivo cuantitativo y cualitativo. La muestra fue constituida por 70 pacientes adultos, de ambos sexos, sometidos a la cirugía cardíaca con el uso de CEC entre los años 2012 y 2017, por el mismo equipo, en el Hospital de Clínicas de la Unicamp (Campinas, São Paulo). De acuerdo con el modo de conducción de la CEC, se separaron dos grupos: en el Grupo 1: se incluyeron 39 pacientes con perfusiones con flujo de 2,4 l/min/m² y sin uso de drogas con efecto vasodilatador; y en el Grupo 2: se incluyeron 31 pacientes con perfusiones con flujo de 2,7 l/min/m² y uso de drogas con efecto vasodilatador.

TÉCNICA QUIRÚRGICA Y DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

A todos los pacientes se les administró anestesia general inhalatoria y endovenosa, fueron monitorizados con catéter de Swan-Ganz de débito continuo (Edwards Lifesciences, Irvine, EE.UU.), y presión arterial invasiva en la arteria radial izquierda. Se usó Metilprednisolona (15 mg/kg) en todos los pacientes al menos 30 minutos antes del inicio de la CEC.

Después de realizar de esternotomía mediana y preparadas las bolsas para canulación, los pacientes recibieron dosis de 200 UI/kg de heparina. Se administraron dosis adicionales para mantener el tiempo de coagulación activado mayor que 480 segundos durante la CEC. Posteriormente fue realizada la canulación arterial (aorta ascendente), y la venosa (aurícula derecha o venas cava superior e inferior). Se conectaron las cánulas a las líneas arterial y venosa del circuito. El cebado se constituyó de 1400 ml de suero fisiológico o ringer lactato, al que se añadieron ácido tranexámico (1250 mg), cefazolina (1000 mg), vitamina C (1000 mg), albúmina humana 20% (100 ml) inmediatamente antes del inicio de la CEC.

Se empleó un circuito de CEC con un oxigenador de membranas (Braille Biomédica, São José do Rio Preto, Brasil),

bomba de rodillo arterial, 3 bombas de rodillo aspiradoras, 1 bomba de rodillo para infusión de la solución cardiopléjica, filtro arterial de 40 µm y hemoconcentrador. Después del pinzamiento de la aorta, se administró una solución de cardiomioplejia sanguínea anterógrada como se describe anteriormente.⁷ La CEC fue conducida con flujo de perfusión de 2,4 o 2,7 l/min/m² e hipotermia leve (32 a 34 °C), monitoreada a través de un sensor nasofaríngeo. Los pacientes del Grupo 2 recibieron infusión continua de nitroprusiato de sodio así como incorporación de isoflurano al oxigenador durante la CEC. Se tomaron muestras de sangre (3 ml) para realizar exámenes de gasometría y de coagulación inmediatamente antes, al principio, cada 30 minutos de perfusión e inmediatamente al final de la CEC. Después del despinzamiento de la aorta y el restablecimiento de la frecuencia y el ritmo cardíaco adecuados y terminado el recalentamiento a 37 °C, se realizó la salida de CEC. La anticoagulación sistémica fue revertida con sulfato de protamina en la misma dosis de heparina utilizada durante el procedimiento y el tiempo de coagulación activado fue restablecido a los valores basales de cada paciente.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos fueron recolectados entre septiembre de 2017 y enero de 2018 directamente de las historias clínicas de los pacientes, disponibles a través del Servicio de Archivo Médico del Hospital de Clínicas de la Unicamp. Las variables de interés fueron recolectadas y organizadas en hojas de cálculo Excel para posterior análisis estadístico.

En el preoperatorio, se anotaron datos de: sexo, edad, peso y altura del paciente, así como datos clínicos (presencia o no de hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, etilismo, dislipidemia). También se realizaron exámenes de laboratorio preoperatorios, de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), hematocrito (Ht), hemoglobina (Hb), lactato sérico, creatinina, urea y plaquetas. Los parámetros de gasometría se analizaron en el aparato ABL 800 FLEX (Radiometer, Copenhague, Dinamarca). Durante la CEC, fueron anotados: tiempo de CEC, tiempo de pinzamiento, temperatura mínima, resistencia vascular máxima y mínima, presión arterial (PA), presión arterial de oxígeno (PaO₂), presión arterial de gas carbónico (PaCO₂), saturación arterial oxígeno (SaO₂), lactato sérico, diuresis, Ht, Hb, balance hídrico y uso de drogas vasoactivas. Además de estos, el flujo de perfusión medio también fue anotado, desestimándose el flujo en los primeros y últimos 5 minutos de CEC.

Los datos del postoperatorio inmediato analizados fueron: el sangrado, la diuresis, el balance hídrico, el lactato sérico máximo, la Hb mínima, conteo plaquetario mínimo, urea máxima, creatinina máxima y necesidad de diálisis. El tiempo de internación y muerte se siguió hasta 30 días después del procedimiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos cuantitativos fueron analizados por la prueba t de Student para muestras no pareadas. Las variables categóricas fueron analizadas con la prueba del chi-cuadrado. Las diferencias se consideraron significativas con el p <0,05. Se utilizó el paquete estadístico GraphPad Prism versión 5.0 para Windows (GraphPad Software, California, EE.UU.).

RESULTADOS

Los datos demográficos y preoperatorios de los pacientes se presentan en la Tabla 1. Los pacientes del Grupo 2 eran significativamente de edad mayor, mientras que los pacientes del Grupo 1 se presentaron con mayor hábito de tabaquismo. La FEVI y los niveles de Hb y Ht preoperatorios no fueron significativamente diferentes entre los grupos.

Tabla 1. Datos demográfico y preoperatorios del Grupo 1 y 2.

	Grupo 1 (n=39)	Grupo 2 (n=31)	p
Masculino	69%	58%	0,333
Edad	58 ± 11	66 ± 11	0,007
HAS	82%	74%	0,426
Tabaquismo	77%	42%	0,003
Etilismo	31%	19%	0,278
Dislipidemia	46%	45%	0,934
FEVI (%)	63,5 ± 11,5	59,4 ± 13,6	0,203
Hb (g/dL)	12,0 ± 2,1	11,4 ± 2,0	0,271
Ht (%)	37,1 ± 6,7	34,9 ± 6,4	0,159
Creatinina (mg/dL)	1,45 ± 1,69	1,16 ± 0,87	0,396
Urea (mg/dL)	44 ± 31	43 ± 41	0,878
Plaquetas (10 ³)	214 ± 88	215 ± 54	0,957

Los valores presentados son la média ± desviación estandar, la proporción de pacientes expresada en %. FEVI = Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HAS = Hipertensión arterial sistémica; Hb = hemoglobina; Ht = hematocrito.

El tipo de cirugía realizada no tuvo diferencias significativas entre los grupos, así como el balance hídrico intraoperatorio.

Tabla 2. Datos quirúrgicos e intraoperatorios del Grupo 1 y 2.

	Grupo 1 (n=39)	Grupo 2 (n=31)	P
Cirugía realizada			0,407
CRM	55%	39%	
RV	26%	23%	
DR	8%	10%	
CRM+RV	8%	10%	
Otra	3%	18%	
Balance hídrico (ml)	979 ± 1037	739 ± 2937	0,636
Uso conc. glóbulos	56%	68%	0,333
Uso conc. plaquetas	13%	45%	0,003
Sangramiento (ml)	540 ± 209	815 ± 439	<0,001

Los valores presentados son la media ± desviación estandar, la proporción de pacientes expresada en %. CRM = cirugía de revascularización miocárdica; CRM+RV = cirugía de revascularización miocárdica y reemplazo valvular; DR = doble reemplazo valvular; RV = reemplazo valvular.

Tabla 3. Datos del Grupo 1 y 2 relacionados a la circulación extracorpórea.

	Grupo 1 (n=39)	Grupo 2 (n=31)	p
Tiempo de CEC (min)	99 ± 37	97 ± 26	0,730
Tiempo de pinzamiento (min)	79 ± 32	68 ± 27	0,132
Temperatura mínima (°C)	32,7 ± 1,2	32,2 ± 1,5	0,161
Hb mínima (g/dl)	8,2 ± 0,9	7,7 ± 1,2	0,066
Lactato máximo (mmol/l)	3,5 ± 2,0	2,8 ± 1,0	0,102
Resistencia vascular máxima (dyn/s/cm5)	1490 ± 372	1314 ± 655	0,162
Resistencia vascular mínima (dyn/s/cm5)	782 ± 174	568 ± 175	<0,001
Uso de NPS	61,5%	100%	<0,001
Uso de isoflurano	0%	100%	<0,001
Flujo medio (l/min/m2)	2,43 ± 0,07	2,71 ± 0,11	<0,001
Diuresis (ml)	186 ± 242	66 ± 100	0,012
Balance hídrico (ml) vascular máxima (dyn/s/cm5)	2003 ± 1163	2309 ± 778	0,213
Variación de la PA (mmHg)	37 ± 14	33 ± 18	0,232
DO2 mínimo (ml O2/min/m2)	276 ± 31	294 ± 44	0,059
PaCO2 medio (mmHg)	38,9 ± 3,1	37,5 ± 2,5	0,034

Los valores presentados son la media ± desviación estandar, la proporción de pacientes expresada en %. CEC = circulación extracorpórea; DO² = entrega de oxígeno; Hb = hemoglobina; NPS = nitroprusiato de sodio; PA = presión arterial; PaCO² = presión arterial de gas carbónico.

El Grupo 2 presentó mayor sangrado y mayor uso de concentrado de plaquetas durante la cirugía (Tabla 2), sin embargo no presentó diferencias significativas en el uso de concentrados de hematíes.

Las variables evaluadas durante la circulación extracorpórea se presentan en la Tabla 3. El flujo medio y el uso de vasodilatadores (nitroprusiato de sodio e isoflurano) durante la CEC fueron significativamente diferentes entre los grupos. Además de estos, la resistencia vascular mínima, la diuresis y la PaCO² media también fueron significativamente diferentes.

Tabla 4. Datos posoperatorios del Grupo 1 y 2.

	Grupo 1 (n=39)	Grupo 2 (n=31)	P
Lactato máximo (mmol/l)	3,9 ± 2,6	4,4 ± 2,5	0,444
Hb mínimo (g/dl)	9,5 ± 2,5	9,1 ± 1,2	0,328
Plaquetas mínimas (103)	127 ± 75	133 ± 63	0,738
Urea máxima (mg/dl)	57 ± 29	64 ± 25	0,293
Creatinina máxima (mg/dl)	1,47 ± 1,19	1,58 ± 0,99	0,684
Diálisis	13%	7%	0,378
Sangramiento hasta 48h (ml)	651 ± 647	800 ± 576	0,321
Balance hídrico hasta 48h (ml)	2893 ± 2969	2065 ± 1899	0,189
Diuresis hasta 48h (ml)	4724 ± 2724	3102 ± 1766	0,006
Días de UTI (hasta 30 días)	6,8 ± 6,3	10,6 ± 9,6	0,053
Óbito (hasta 30 días)	2,6%	10,3%	0,178

Los valores presentados son la media ± desviación estandar, la proporción de pacientes expresada en %. Hb = hemoglobina; UTI = unidad de terapia intensiva

Los pacientes fueron evaluados en el postoperatorio inmediato hasta 48 horas, donde se observó que la diuresis después del procedimiento quirúrgico, fue significativamente mayor en el Grupo 1. El tiempo de internación en la unidad de terapia intensiva (UTI), y la ocurrencia de óbito hospitalario tuvo seguimiento de 30 días.

El Grupo 2 presentó significativamente mayor tiempo de UTI y mayor mortalidad en ese período (Tabla 4).

DISCUSIÓN

El índice cardiaco ha sido el principal parámetro de referencia utilizado para la conducción de la circulación extracorpórea.³ Valores de entre 2,2 a 2,4 l/min/m² son los más utilizados por los perfusionistas en todo el mundo, a pesar de que no existe consenso en la literatura sobre valores considerados ideales.⁴ Esto se debe al hecho de que sólo el mantenimiento de un cierto flujo arterial durante la CEC no garantiza una buena perfusión tisular. La presión arterial y la resistencia vascular periférica pueden influir sustancialmente en el flujo ofrecido al paciente. Incluso los cambios de calibre vascular de la microcirculación pueden determinar el mayor o menor flujo sanguíneo en determinado tejido.⁸ Además, el factor más importante para el análisis de la calidad de la oxigenación ofrecida al paciente es la DO₂, y todos aquellos que la determinan, como hematocrito, presión arterial de O₂ y la saturación de O₂, son importantes en el análisis de la perfusión tisular.

En CEC, el perfusionista puede promover la manipulación tanto de la presión arterial y de la resistencia vascular periférica, a través de la administración de sustancias vasoactivas. El mantenimiento de la PA en niveles más altos presenta ventajas, principalmente en pacientes de alto riesgo (hipertensos, ancianos y diabéticos), mientras que la PA a niveles más bajos resulta en menos traumatismo sanguíneo y menos complicaciones neurológicas.⁴

Las drogas vasoconstrictoras (metaraminol, fenilefrina y noradrenalina) han sido ampliamente utilizadas durante la CEC para elevación de la PA hasta niveles, considerados aceptables, por determinados equipos. Sin embargo, a pesar de varios estudios comparando procedimientos con niveles de PA bajos (40 - 50 mmHg) y altos (70 - 80 mmHg), no hay consenso en cuanto a los valores ideales.^{4,5} El uso de drogas con efecto vasodilatador en CEC (nitroprusiato de sodio y anestésicos volátiles, como isoflurano y sevoflurano), es menos frecuente entre los equipos de cirugía cardíaca.

La estrategia, en estos casos, es promover una vasodilatación periférica y, consecuentemente, menor resistencia vascular sistémica. De este modo, el flujo ofrecido por la bomba de CEC sería mejor distribuido por la microcirculación, a pesar de valores de PA bajos.^{9,10}

Los dos grupos evaluados en este estudio presentaron una diferencia significativa en cuanto al flujo de perfusión medio

adoptado ($p < 0,001$) y en cuanto al uso de drogas con efecto vasodilatador, como nitroprusiato de sodio ($p < 0,001$) e isoflurano ($p < 0,001$). El lactato sérico ($p = 0,102$), parámetro utilizado para evaluar la calidad de la perfusión tisular, y la DO₂, no fueron significativamente diferentes entre los grupos. Sin embargo, la DO₂ mínima en CEC presentó tendencia a presentar valores mayores en el Grupo 2 ($p = 0,059$), que puede ser comprobada en un nuevo estudio con una muestra mayor.

El flujo de perfusión mayor en el Grupo 2 no determinó diferencias significativas entre el balance hídrico en la CEC ($p = 0,213$), el uso de concentrado de hematíes ($p = 0,333$) y Hb ($p = 0,066$), evidenciando que no necesariamente se necesita más volumen en el circuito extracorpóreo, si el drenaje venoso es adecuado, para ofrecer un flujo mayor al paciente.

La estrategia de conducción de la CEC adoptada en el Grupo 2 puede haber sido responsable de la menor resistencia vascular mínima encontrada ($p < 0,001$), debido a el uso de vasodilatadores. Sin embargo, la variación de la PA en CEC, descrita como factores de riesgo para mayor mortalidad y predisposición a la insuficiencia renal aguda, no presentó diferencia entre los grupos ($p = 0,232$).¹¹ Esto demuestra una uniformidad en la presión arterial durante la CEC, que parece contribuir a un desenlace favorable a los pacientes de ambos grupos.

El mayor sangrado intraoperatorio observado en el Grupo 2 ($p < 0,001$) no resultó en alteración de Hb ($p = 0,328$), balance hídrico ($p = 0,189$) y sangrado postoperatorio ($p = 0,321$). El motivo del aumento del sangrado intraoperatorio puede ser explicado por el simple aumento del flujo arterial por la bomba de perfusión, llevando a un aumento del retorno de sangre al campo operatorio, lo que aumenta las posibilidades de sangrado.³

Los pacientes del Grupo 1 presentaron mayor diuresis durante la CEC ($p = 0,012$) y en el postoperatorio inmediato ($p = 0,006$). Una posible explicación para ello es la mayor resistencia vascular en los pacientes de ese grupo, por la no utilización de vasodilatadores. Dado que la alta resistencia determina una PA más elevada, la producción de orina es facilitada debido al mayor gradiente de filtración glomerular.^{12,13} A pesar de la reducción de la diuresis en CEC, los pacientes del Grupo 2 no tuvieron un aumento significativo de los valores de urea ($p = 0,293$) y creatinina sérica ($p = 0,684$) en el postoperatorio.

Esto se opone a la idea de determinados equipos que la diuresis elevada es necesaria para mantener buenos niveles de función renal del paciente.¹⁴ Aún en cuanto al postoperatorio, los grupos no presentaron diferencia significativa en cuanto al tiempo de internación en la UTI ($p=0,053$) y mortalidad dentro de 30 días ($p=0,178$), demostrando que los dos modos de conducción de la CEC son seguros y ofrecen resultados similares en cuanto a la recuperación postoperatoria de los pacientes.

CONCLUSIÓN

Este trabajo mostró que el uso de flujos de perfusión mayores que los recomendados en la literatura, asociado al uso de drogas con efecto vasodilatador, no altera factores como lactato sérico y oferta de oxígeno. Ninguna de las estrategias de conducción de la CEC se mostró superior a la otra en cuanto a la calidad de la perfusión en cirugías cardiovasculares de pacientes adultos o en el desenlace clínico de los pacientes.

El presente trabajo consiste en uno de los primeros estudios clínicos realizados en Brasil que evaluó la conducción y la calidad de la CEC. La continuación de este estudio, con el aumento del tamaño de la población, contribuirá a la obtención de muestras más homogéneas y a una mejor evaluación de los resultados, así como podrá suscitar actualización y discusiones de forma más científica entre los perfusionistas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thomassen SA, Larsson A, Andreassen JJ, Bundgaard W, Boegsted M, Rasmussen BS. Should blood flow during cardiopulmonary bypass be individualized more than to body surface area? *Perfusion*. 2011;26(1):45-50.
2. Fernandes P, MacDonald J, Cleland A, Walsh G, Mayer R. What is optimal flow using a mini-bypass system? *Perfusion*. 2010;25(3):133-7.

3. De Somer F. What is optimal flow and how to validate this. *J Extra Corpor Technol*. 2007;39(4):278-80.
4. Murphy GS, Hessel EA, Groom RC. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesth Analg*. 2009;108(5):1394-417.
5. Pappa MD, Theodosiadis NV, Paliouras D, Rallis T, Gogakos AS, Barbetakis N, et al. Advanced Perfusion Techniques – Flow versus Pressure. *Journal of Biomedicine*. 2017;2:20-4.
6. Ranucci M, Romitti F, Isgrò G, Cotza M, Brozzi S, Boncilli A, et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(6):2213-20.
7. Braile DM. Como eu faço: cardioplegia sanguínea isotérmica retrógrada de baixo volume. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 1992;7:221-9.
8. Holmgaard F, Vedel AG, Lange T, Nilsson JC, Ravn HB. Impact of 2 Distinct Levels of Mean Arterial Pressure on Near-Infrared Spectroscopy During Cardiac Surgery: Secondary Outcome From a Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg*. 2018.
9. Holmgaard F, Vedel AG, Ravn HB, Nilsson JC, Rasmussen LS. Impact of mean arterial pressure on sublingual microcirculation during cardiopulmonary bypass-Secondary outcome from a randomized clinical trial. *Microcirculation*. 2018;25(5):e12459.
10. Vedel AG, Holmgaard F, Rasmussen LS, Langkilde A, Paulson OB, Lange T, et al. High-Target Versus Low-Target Blood Pressure Management During Cardiopulmonary Bypass to Prevent Cerebral Injury in Cardiac Surgery Patients: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2018;137(17):1770-80.
11. Jinadasa SP, Mueller A, Prasad V, Subramaniam K, Heldt T, Novack V, et al. Blood Pressure Coefficient of Variation and Its Association With Cardiac Surgical Outcomes. *Anesth Analg*. 2018;127(4):832-9.
12. Guyton ACH, John E. *Tratado de Fisiologia Médica* 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017.p. 323
13. Souza MHL, Elias DO. *Fundamentos da Circulação Extracorpórea*. 2 ed. Rio de Janeiro; 2006.p.93.
14. Kanji HD, Schulze CJ, Hervas-Malo M, Wang P, Ross DB, Zibdawi M, et al. Difference between pre-operative and cardiopulmonary bypass mean arterial pressure is independently associated with early cardiac surgery-associated acute