

Circulação Extracorpórea: Prevenção e Manuseio de Complicações*

José Otávio Costa Auler Júnior, TSA¹, Sílvia Chiaroni²

Auler Jr JOC, Chiaroni S - Circulação Extracorpórea: Prevenção e Manuseio de Complicações

UNITERMOS - CIRURGIA, Cardíaca: circulação extracorpórea

Auler Jr JOC, Chiaroni S - Extracorporeal Circulation: Complications' Prevention and Management

KEY WORDS - SURGERY, Cardiac: extracorporeal circulation

O desenvolvimento da circulação extracorpórea (CEC) tem exercido importante papel no progresso da cirurgia cardíaca. O desvio de sangue do coração e dos pulmões para uma máquina que drena todo o retorno venoso e bombeia o sangue oxigenado de volta para o sistema arterial torna possível todos os tipos de cirurgia cardíaca. A CEC também facilita a realização de alguns procedimentos complexos, como a correção de aneurismas de aorta torácica, ressecção de carcinomas renais, tratamento de aneurismas neurobasilares, transplante de pulmões e tromboendarterectomias de artérias pulmonares. A CEC pode também ser utilizada em transplante de fígado, na insuficiência respiratória aguda, como medida de proteção pulmonar, na hipertensão pulmonar aguda do recém-nascido, em angioplastia de pacientes de alto risco e em assistência ventricular.

Idealmente, para realizar as funções do coração e dos pulmões, a CEC deve atingir vários objetivos, com mínimos riscos. Sua principal proposta é manter a perfusão tecidual, preservando a hemostasia. Todos os circuitos extracorpóreos que retornam o sangue do paciente devem dispor do dispositivo gerador de fluxo, cujo mecanismo pode ser baseado em vários princípios de movimentação de fluidos como deslocamento positivo, aceleração centrífuga e pulsação elétrica e pneumática. Bombas de deslocamento positivo têm sido amplamente utilizadas desde quando foram propostas por Gibbon¹. O segundo tipo de bomba utilizada em CEC é a centrífuga ou dependente de resistência. Este sistema confere energia cinética ao fluido através da rotação de um cone de impulsão. O uso da bomba centrífuga foi proposto em 1976 e desde então sua aceitação vem aumentando.

Os outros componentes do circuito da CEC são: o oxigenador, o trocador de calor, as cânulas e o sistema de administração de solução cardioplégica.

A função dos organizadores é realizar a troca gasosa. Os oxigenadores usados em CEC são classificados em dois tipos: de bolhas e de membranas. É sabido que a CEC desencadeia resposta inflamatória que pode levar à disfunção de órgãos no pós-operatório. Os dois tipos de oxigenadores podem gerar essa resposta². No entanto, os oxigenadores de bolhas provocam maior dano aos elementos figurados do sangue, podem levar à formação de microêmbolos de gás^{3,4} e geram maior resposta inflamatória quando comparados aos oxigenadores de membranas. Os oxigenadores de bolhas parecem ativar mais intensamente o sistema complemento e o seqüestro de leucócitos nos pulmões⁵. Outro estudo demonstrou aumento dos níveis de moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1) no sangue durante o uso de oxigenadores de bolhas, quando comparados aos de membrana⁶.

A CEC pode determinar vários efeitos indesejáveis. Alguns são tão previsíveis que medidas profiláticas são tomadas como rotina; outros são imprevisíveis e podem causar lesões orgânicas de diferentes intensidades, modificando o prognóstico.

O objetivo deste estudo é discutir as complicações e medidas de prevenção de complicações durante a CEC. Para facilitar o entendimento, o assunto será dividido em três partes:

- Complicações relacionadas à canulização da aorta e da artéria femoral;
- Inflamação e outras complicações relacionadas à exposição do sangue à superfície não endotelial dos circuitos extracorpóreos;
- Medidas para reduzir a reação inflamatória sistêmica relacionada à CEC e outras complicações.

COMPLICAÇÕES RELACIONADAS À CANULIZAÇÃO ARTERIAL

Para realizar as funções de bombear sangue e de troca gasosa, a CEC requer drenagem venosa através de uma ou de duas cânulas inseridas em veia de grande calibre como a cava ou a femoral. Após a realização da troca gasosa no oxig

* Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP

1. Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da USP

2. ME₃ do Centro de Treinamento da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da USP

Apresentado em 13 de março de 2000

Aceito para publicação em 27 de abril de 2000

Correspondência para Dr. José Otávio Costa Auler Júnior
Av. Dr. Enéas de Carvalho, 44 - Cerqueira César
05403-900 São Paulo, SP

© 2000, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

genador o sangue é bombeado de volta para o sistema arterial, através de artéria calibrosa. Geralmente, a cânula é posicionada na aorta ascendente ou na artéria femoral e, quando na aorta ascendente, a inserção da cânula pode causar alguns problemas que necessitam de pronto reconhecimento e tratamento.

Posicionamento da Cânula

A cânula má posicionada na aorta pode gerar fluxo no sentido da artéria inominada ou da artéria carótida comum esquerda. As conseqüências imediatas deste evento são: fluxo cerebral excessivo e hipoperfusão sistêmica. Eventualmente a ponta da cânula pode ser inserida na camada íntima ou no sentido da valva aórtica. Queda inexplicável na pressão arterial ou altas pressões nas linhas conectadas ao sistema de sangue arterial estão presentes em posicionamento inadequado da cânula. No caso de perfusão seletiva da artéria inominada é possível observar mudanças unilaterais da cor da pele da face. Em geral a cânula aórtica mal posicionada provoca hipotensão persistente, que não melhora com os tratamentos habituais, como vasoconstritores e aumento do fluxo da bomba de CEC ^{7,8}.

Dissecção Arterial

É um evento catastrófico que pode ocorrer em qualquer momento durante a CEC. Hipotensão inexplicável durante a CEC, sem resposta a manobras habituais, com redução do retorno venoso ao reservatório, podem indicar dissecção arterial. Às vezes o cirurgião percebe algum sinal de dissecção se esta envolver a parede anterior da aorta. Dependendo do local, não é possível visualizar os sinais de dissecção ⁹. Se o diagnóstico for feito durante a CEC, o tratamento deve começar imediatamente. Em geral é instituída hipotermia profunda, para proteger órgãos vitais, enquanto o cirurgião tenta reparar o local do início da dissecção. Em algumas situações, outro local de canulização é preparado durante a hipotermia e, às vezes, a CEC chega a ser interrompida momentaneamente.

Embolia Aérea

Não necessariamente relacionada com a inserção da cânula, a embolia aérea pode ocorrer com certa frequência durante a CEC. Se for com pequenas quantidades de ar, o diagnóstico e o tratamento podem ser tardios. Embolia aérea macroscopicamente visível pode ser catastrófica e muitas vezes fatal. As bolhas de ar promovem bloqueio mecânico dos vasos no cérebro e, portanto, geram diferentes graus de isquemia e infarto. Os sobreviventes apresentam alta incidência de seqüelas neurológicas permanentes.

As principais causas de embolia aérea estão ligadas à distração em situações de baixo nível de sangue no reservatório, inversão do fluxo para o ventrículo esquerdo ou para a aorta, contração inesperada do coração ainda aberto com aorta

sem pinçamento e retirada de ar do coração de forma inadequada antes de restabelecer a circulação.

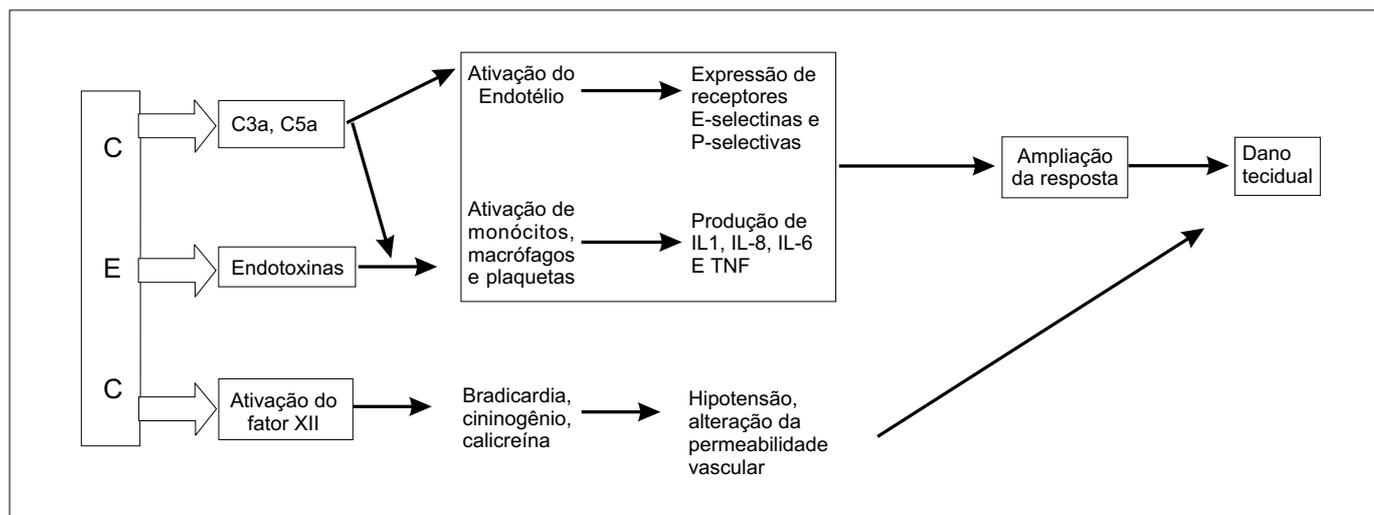
O tratamento de grande embolia aérea durante a CEC requer parada imediata da máquina, para encontrar alguma falha do equipamento (desconexões, inversão do sentido dos roletes), acentuada posição de céfalo-declive, iniciar manobras para remover o ar do coração e, quando reiniciar os batimentos, comprimir as carótidas por 30 a 45 segundos; a aorta deve ser aberta para a drenagem de bolhas do leito vascular cerebral. Mills e col ¹⁰ sugerem ainda a conexão da cânula da aorta à cânula da veia cava superior para instalar a perfusão retrógrada temporária (fluxo de 1 a 2 L.min⁻¹ por 1 a 2 minutos em hipotermia de 20 °C), otimizando a drenagem das bolhas. A CEC deve ser reiniciada em hipotermia; a pressão arterial deve ser mantida elevada, podendo-se usar vasopressores; a ventilação deve ser feita com oxigênio a 100%. Glicocorticóides e fenitoína são propostas como parte do tratamento ¹¹. Alguns estudos mostram recuperação da injúria neurológica quando são utilizadas câmaras hiperbáricas de oxigênio como parte do tratamento ¹².

RESPOSTA INFLAMATÓRIA E OUTRAS COMPLICAÇÕES RELACIONADAS À EXPOSIÇÃO DO SANGUE À SUPERFÍCIE NÃO-ENDOTELIAL DO CIRCUITO EXTRACORPÓREO

A cirurgia cardíaca com CEC está associada à ativação da inflamação, gerando resposta de fase aguda, que lembra em algumas ocasiões infecção grave, durante o período de pós-operatório imediato ¹³. As manifestações clínicas são complexas e incluem sangramento, lesão de isquemia e reperfusão em diferentes órgãos, levando à febre, infecção, hipotensão, vasodilatação e falência de múltiplos órgãos. Os efeitos deletérios da CEC estão provavelmente relacionados com a exposição do sangue à superfície não endotelial, incorporação de substâncias anormais durante a CEC e ação de forças de cisalhamento, como a compressão dos roletes de aspiração e de propulsão. Essa forma de resposta inflamatória global envolve o que é chamado de sistema de amplificação humoral (Quadro I).

O sistema de amplificação humoral compreende respostas individuais e de intensidade variável, que incluem a cascata de coagulação, a cascata da calicreína, o sistema fibrinolítico e a ativação do sistema complemento. A cascata da coagulação é ativada imediatamente após o início da CEC pelo contato do sangue com a superfície não endotelial do circuito da CEC. A ativação do fator de Hageman (XII) leva a ativação da cascata da calicreína e do cininogênio para começar a coagulação pela via intrínseca. A ativação da via extrínseca é feita pela expressão dos fatores teciduais pela lesão tecidual e pelos monócitos. A ativação do fator de Hageman (XII) também leva à produção de bradicinina, que está relacionada com alterações da permeabilidade vascular e dilatação das arteríolas pré-capilares. Níveis elevados de bradicinina têm sido demonstrados durante a circulação extracorpórea ¹⁴.

Quadro I - Mecanismos de Resposta Inflamatória Durante a CEC



O consumo de elementos do sistema complemento foram demonstrados por Parker e col em 1972¹⁵. Desde então, vários estudos tentam demonstrar a correlação entre a resposta inflamatória sistêmica durante a CEC e a ativação do sistema complemento. Embora a ativação do sistema complemento esteja demonstrada na cirurgia cardíaca sem CEC, a magnitude da ativação parece ser muito maior em procedimentos com a CEC. É interessante notar a relação entre a morbidade após a CEC e a ativação do complemento. De fato, as anafilotoxinas C5a e C3a têm efeitos fisiopatológicos semelhantes àqueles observados no quadro clínico de pacientes submetidos a grandes cirurgias com ou sem CEC^{16,17}.

As P-selectinas são proteínas reservadas em vacúolos no citoplasma do endotélio. Este, quando ativado pelo C5a, pode rapidamente expressar P-selectinas em sua superfície. No início da CEC, os neutrófilos se aderem às P-selectinas, ativam-se e liberam radicais livres e proteases. Mais tardiamente o endotélio expressa E-selectina, ICAM (molécula de adesão intercelular) e outros receptores. Ocorre amplificação da resposta inflamatória, com adesão e ativação de outros grupos celulares (monócitos, macrófagos, plaquetas e neutrófilos) ativação do complemento e indução da produção de citocinas¹⁸.

A adesão dos neutrófilos ao endotélio tem grande importância na lesão de reperfusão vista após a CEC. Em órgãos reperfundidos, como o coração e os pulmões, a lesão endotelial que promove adesão de neutrófilos é especialmente amplificada. Os neutrófilos apresentam três proteínas primárias de adesão de superfície ou integrinas. Dentre elas, a CD11b tem o receptor endotelial específico ICAM. Este receptor específico permite que os neutrófilos se liguem ao endotélio da região de lesão tecidual ou de inflamação para realizar a primeira etapa de migração para o interstício¹⁹. Integrinas específicas têm sido demonstradas como responsáveis pela lesão de reperfusão do coração e dos pulmões após a CEC^{20,21}.

Monócitos também são ativados na resposta inflamatória durante a CEC. Os monócitos expressam o fator de necrose tumoral (TNF), tanto na ferida cirúrgica quanto no circuito de perfusão. O TNF é pró-coagulante e inicia a ativação da via extrínseca da coagulação. Monócitos também produzem várias citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias durante a cirurgia. A concentração plasmática de várias citocinas atinge valor máximo várias horas após a CEC²². Citocinas são peptídeos semelhantes aos hormônios pois, uma vez produzidas e liberadas por suas células de origem, são transportadas para partes mais distantes do corpo, onde interferem na função de outras células. Muitas citocinas estão sendo identificadas e incluem TNF, as interleucinas, os interferons e vários fatores de crescimento. As interleucinas facilitam a comunicação entre leucócitos e funcionam como proteínas reguladoras de vários aspectos da atividade inflamatória de todo o organismo.

Estudos recentes testaram a importância da via da L-arginina-óxido-nítrico nas reações inflamatórias durante a CEC²³. Matheis e col²⁴ sugeriram que o óxido-nítrico (NO) pode estar envolvido na lesão de reperfusão do miocárdio durante a CEC. É certo que a CEC produz inflamação e lesão das células epiteliais dos brônquios. O papel do NO na lesão pulmonar após a CEC ainda vem sendo estudado. Delgado e col²⁵ demonstraram aumento significativo da atividade da NO-sintase independente do cálcio nos pulmões de seres humanos após a CEC.

A liberação de endotoxina (lipopolissacáride) durante a CEC está associada a reduções no fluxo mesentérico e facilitação da passagem de substâncias do trato gastrointestinal para a corrente sanguínea. As concentrações de endotoxina sistêmica elevam-se a partir do início da CEC, e aumentam ainda mais após a liberação da pinça da aorta²⁶. A endotoxina é um potente gerador de reações inflamatórias, e está relacionada à produção de citocinas, complemento e ativação de neutrófilos, monócitos e plaquetas.

Uma vez instalada, a resposta inflamatória pós-CEC pode se manifestar com diferentes intensidades, por períodos que podem variar de horas a dias. Vários órgãos podem apresentar sinais de disfunção causada por lesão de reperfusão e agravada por resposta inflamatória. Os pulmões, o cérebro e os rins são considerados como os alvos primários dos mediadores da inflamação liberados durante a CEC, mas acredita-se atualmente que estes compostos possam afetar também o coração. Num estudo experimental, Shandelya e col²⁷ mostraram intensa deterioração da função miocárdica após isquemia, utilizando um modelo de coração de rato isolado. O papel dos neutrófilos e do complemento na patogênese da disfunção cardíaca foi demonstrado por esses autores. A cascata da inflamação pode ser perpetuada por vários fatores incluindo a produção de citocinas (TNF, interleucinas, interferons), ativação endotelial expressa pela ativação de neutrófilos, aumento da produção e da liberação do óxido nítrico via sintase independente de cálcio, sob a influência das endotoxinas e citocinas^{17, 28}.

Embora a maior parte dos estudos tenha relacionado a reação inflamatória observada no período pós-operatório com a exposição do sangue à superfície não-endotelial dos circuitos da CEC, esta síndrome pode estar relacionada à cascata de eventos. Recentemente, Fransen e col compararam a resposta inflamatória após cirurgia cardíaca em dois grupos de pacientes, com e sem CEC. Mostraram que a resposta inflamatória aguda encontrada na revascularização do miocárdio é o resultado do trauma cirúrgico e/ou anestésico, e não da CEC propriamente. O mesmo estudo, porém, demonstrou que a ativação de neutrófilos é aumentada apenas no grupo de CEC²⁹.

MEDIDAS QUE DIMINUEM A RESPOSTA INFLAMATÓRIA RELACIONADA À CEC E OUTRAS COMPLICAÇÕES

Apesar dos progressos na segurança da CEC, seu uso ainda está associado a significativas morbidade e mortalidade. A reação inflamatória é o mais importante dos eventos. Uma vez desencadeada, a resposta inflamatória pode ser limitada por substâncias antiinflamatórias. Em alguns casos, a resposta inflamatória pode ser de grande magnitude, caracterizada por disfunção aguda de órgãos, principalmente dos pulmões, com várias manifestações clínicas³⁰.

Várias medidas têm sido tomadas na tentativa de reduzir a reação inflamatória e, conseqüentemente, a magnitude da disfunção de órgãos. Entre medidas protetoras podemos citar: atenuação da ativação do complemento reduzindo a ativação de neutrófilos, depleção de leucócitos, revestimento dos circuitos de CEC com heparina, esterilização pré-operatória dos intestinos³¹⁻³³.

Agentes Farmacológicos

Glicocorticóides

Atualmente, vários grupos envolvidos com cirurgia cardíaca, utilizam glicocorticóides de rotina, acreditando na diminuição da intensidade da resposta inflamatória devido à CEC. Em 1979, Niazi e col³⁴ demonstraram melhor desempenho hemodinâmico pós-operatório no grupo que recebeu metilprednisolona, 30 mg.kg⁻¹ 45 minutos antes da CEC, num estudo controlado em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC. A partir de então, outros estudos demonstraram que glicocorticóides administrados antes da CEC atenuam a ativação dos neutrófilos e do complemento, mas não previnem o aumento dos níveis séricos de endotoxina³⁵.

Heparina

A superfície não-endotelial da CEC e o trauma cirúrgico oferecem substrato para a estimulação de agentes pró-coagulantes em cirurgia cardíaca. Para prevenir a formação de coágulos nos circuitos da CEC, altas doses de heparina são usadas. A heparina atua aumentando a ação da antitrombina III sobre a trombina, para prevenir a formação do coágulo durante a CEC, mas não bloqueia a formação da trombina. A geração da trombina durante a CEC é indesejável porque excesso de trombina pode predispor a algum grau de formação de coágulo. Esta coagulação subclínica pode aumentar o consumo de proteínas da coagulação, causando sangramento pós-operatório. O desenvolvimento de trombos durante a CEC pode estar relacionado com a maior incidência de acidente vascular cerebral e de lesões neurológicas agudas. A trombina também está envolvida na ativação de plaquetas, neutrófilos e monócitos, participando da ativação inflamatória da CEC³⁶. Outro aspecto do efeito protetor da heparina é a produção do fator tecidual inibidor (FTI). O FTI parece ser o principal agente controlador da coagulação mediada pelo fator tecidual, e a liberação deste fator pela heparina parece ser dose dependente³⁷. Considerando o papel central da heparina no controle da formação da trombina e na liberação do FTI a partir do endotélio durante a CEC, o uso de outros tipos de anti-coagulantes e de circuitos revestidos com heparina para substituir a ação da heparina devem ser bem discutidos³⁸.

Aprotinina

Vários estudos estão sendo feitos para elucidar os efeitos antiinflamatórios dos inibidores de protease durante a CEC. Os inibidores de protease têm sido usados em muitos pacientes para reduzir a magnitude do sangramento devido à excessiva fibrinólise que ocorre durante a CEC. Reduções substanciais da perda sangüínea têm sido descritas em vários estudos envolvendo aprotinina. Aprotinina inibe tanto a plasmina como a calicreína, mas as doses inibidoras da calicreína são maiores do que as da plasmina. Desta forma é razoá-

vel supor que elevadas doses de aprotinina exerceriam atividade antiinflamatória, incluindo inibição da ativação do complemento e a redução da liberação de citocinas e da ativação de proteases séricas³⁶.

O frasco de aprotinina tem 50 ml, com 70 mg ou 500.000 UIK (unidades inibidoras da calicreína), e é administrada por acesso venoso central. Aplica-se dose teste de 10.000 UIK diluído em 10 ml e aguarda-se por 10 minutos. A dose de ataque é de 2.000.000 UIK na indução da anestesia em 20 a 30 minutos, seguida de infusão contínua 500.000 UIK/h até a CEC; durante a CEC adiciona-se 2.000.000 UIK ao perfusato; reiniciar a infusão contínua após a CEC, depois da protamina até o fechamento do tórax. Estudos demonstram que não há diferença significativa entre a perda sangüínea que se obtém com o esquema acima e o esquema chamado *meia-dose*, em que a droga é administrada nas mesmas etapas descritas, mas sempre com a metade da dose (indução: 1.000.000 UIK; infusão contínua: 250.000 UIK/h; CEC: 1.000.000 UIK; infusão contínua após CEC: 250.000 UIK)³⁷.

Hipotermia

Tradicionalmente, os grupos que trabalham com cirurgia cardíaca usam a hipotermia (28 a 30 °C) com o objetivo de ajustar o metabolismo e o consumo de oxigênio ao baixo fluxo gerado durante a CEC. Recentemente alguns grupos relatam vantagens da normotermia durante a CEC. Em dois grupos de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, Menasché e col³⁹ compararam os efeitos da CEC com normotermia e com hipotermia na ativação de neutrófilos e na produção de citocinas. Hipotermia durante a CEC resulta em menores níveis de ICAM e de receptor antagonista de interleucina I, um marcador da produção de citocina, e de elastase plasmática, um marcador de desgranulação de neutrófilos, quando comparados à normotermia.

Hemofiltração

A hemofiltração tem sido amplamente utilizada em cirurgia cardíaca para reduzir o volume de fluido que é adicionado ao oxigenador, principalmente em pacientes com disfunção renal, durante e ao final da CEC. Recentemente, vários estudos demonstraram a melhora do perfil hemodinâmico, dos parâmetros da coagulação e do tempo para a extubação em crianças submetidas à hemofiltração ao final da CEC⁴⁰. Baixos níveis de mediadores da inflamação após a CEC em pacientes submetidos à hemofiltração, quando comparados ao grupo controle, também foram verificados⁴¹.

CONCLUSÕES

É sabido que a CEC provoca resposta inflamatória generalizada que é mediada por ativação de neutrófilos e de sua adesão ao endotélio e a subsequente liberação de produtos citotóxicos. Esta resposta inflamatória pode causar disfunção de órgãos de diferentes magnitudes. O parênquima pulmonar parecia ser o principal alvo de todos os mediadores da in-

flamação. Atualmente admite-se também os efeitos adversos da resposta inflamatória ao miocárdio.

Medidas profiláticas para diminuir o dano provocado pelo amplo espectro de substâncias liberadas têm sido propostas pela literatura. Embora grande parte dessas medidas sejam consideradas especulativas, algumas são usadas de rotina ou ainda estão sendo investigadas. Glicocorticóides, aprotinina, hipotermia, hemofiltração, circuitos revestidos com heparina e oxigenadores de membrana têm sido recomendados pela literatura.

Estratégias futuras devem controlar a produção de compostos específicos classificados como desencadeantes de resposta inflamatória: anafilatoxinas derivadas do complemento; mediadores: citocinas, moléculas de adesão; e efetores: trombina, óxido nítrico, leucotrienos e enzimas proteolíticas.

REFERÊNCIAS

- Gibbon JH - Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery. Arch Surg, 1937;34: 1105-1131.
- Moat NE, Shore DF, Evans TW - Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory proteins. Eur J Cardiothorac Surg, 1993;7: 563-573.
- Pearson DT - Gas exchange: bubble and membrane oxygenators. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1990;2:313-319.
- Boers M, Van den Dungen JM, Karliczeck GF et al - Two membrane oxygenators and a bubbler: a clinical comparison. Ann Thorac Surg, 1983;35:455-462.
- Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV et al - Complement activation during cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg, 1986;91:252-258.
- Gillinov AM, Bator JM, Zehr KJ et al - Neutrophil adhesion molecule expression during cardiopulmonary bypass with bubble and membrane oxygenators. Ann Thorac Surg, 1993;56: 847-853.
- Sudhaman DA - Accidental hyperperfusion of the left carotid artery during CPB. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1991;5:100-101.
- Watson BG - Unilateral cold neck. A new sign of misplacement of the aortic cannula during cardiopulmonary bypass. Anaesthesia, 1983;38:659-661.
- Murphy DA, Craver JM, Jones EL et al - Recognition and management of ascending aortic dissection complicating cardiac surgical operations. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983;85: 247-256.
- Mills NL, Ochsner JL - Massive air embolism during cardiopulmonary bypass: causes, prevention and management. J Thorac Cardiovasc Surg, 1980;80:708-717..
- Bayindir O, Paker T, Akpınar B et al - Case 6 - 1991: A 58-year-old man had a massive air embolism during cardiopulmonary bypass [clinical conference]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1991; 5:627-634.
- Armon C, Deschamps C, Adkinson C et al - Hyperbaric treatment of cerebral air embolism sustained during an open heart surgical procedure. Mayo Clin Proc, 1991;66:565-571.
- Butler J, Rucker GM, Westaby S - Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg, 1993;55:552-559.
- Ellison N, Behar M, MacVaugh H III et al - Bradykinin, plasma protein fraction and hypotension. Ann Thorac Surg, 1980;29: 15-19.

15. Parker DJ, Cantrell JW, Karp RB et al - Changes in serum complement and immunoglobulins following cardiopulmonary bypass. *Surgery*, 1972;71:824-827.
16. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH et al - Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1983;86:845-857.
17. Fosse E, Mollnes TE, Ingvaldsen B - Complement activation during major operations without cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1986;93:860-866.
18. Boyle Jr EM, Pohlman TH, Johnson MC et al - Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg*, 1997;63:277-294.
19. Carlos TM, Harlan JM - Membrane proteins involved in phagocyte adherence to endothelium. *Immunol Rev*, 1990;114:5-28.
20. Dreyer WJ, Michael LH, Nguyen T et al - Neutrophil-mediated pulmonary injury in a canine model of cardiopulmonary bypass: evidence for a CD18-dependent mechanism. *Circulation*, 1992;86:(Suppl I):1629.
21. Wilson I, Gillinov AM, Curtis WE et al - Inhibition of neutrophil adherence improves post-ischemic ventricular performance of the neonatal heart. *Circulation*, 1993;88:372-379.
22. Downing SW, Edmunds Jr LH - Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1992;54:1236-1243.
23. Ruvolo G, Greco E, Speziale G et al - Nitric oxide formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1994;57:1055-1057.
24. Matheis G, Sherman MP, Buckberg GD et al - Role of l-arginine-nitric oxide pathway in myocardial reoxygenation injury. *Am J Physiol*, 1992;262:H616-H620.
25. Delgado R, Rojas A, Galaria LA et al - Calcium-independent nitric oxide synthase activity in human lung after cardiopulmonary bypass. *Thorax*, 1995;50:403-404.
26. Jansen NJG, van Oeveren W Gu YJ et al - Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1992;54:744-748.
27. Shandelya SML, Kuppusamy P, Weisfeldt ML et al - Evaluation of the role of polymorphonuclear leukocytes on contractile function in myocardial reperfusion injury: evidence for plasma-mediated leukocyte activation. *Circulation*, 1993;87:536-546.
28. Hall RI, Smith SM, Rucker G - The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic and pharmacological considerations. *Anesth Analg*, 1997;85:766-782.
29. Fransen E, Maessen J, Dentener M et al - Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation. *Chest*, 1998;113:1290-1295.
30. Moat NE, Shore DF, Evans TW - Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory proteins. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1993;7: 563-573.
31. Johnson D, Thompson D, Hurst T et al - Neutrophil mediated acute lung injury after extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994;107:1193-1202.
32. Redmond JM, Gillinov AM, Stuart RS et al - Heparin-coated bypass circuits reduce pulmonary injury. *Ann Thorac Surg*, 1993;56:474-479.
33. Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M et al - Can selective digestive decontamination avoid the endotoxemia, and cytokine activation promoted by cardiopulmonary bypass? *Crit Care Med*, 1993;21:1684-1691.
34. Niazi Z, Flodin P, Joyce L et al - Effects of glucocorticoids in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Chest*, 1979;76:262-268.
35. Andersen LW, Baek L, Thomsen BS et al - Effect of methylprednisolone on endotoxemia and complement activation during cardiac surgery. *J Cardiothorac Anesth*, 1989;3: 544-549.
36. Boldt J, Osmer C, Schindler E et al - Circulating adhesion molecules in cardiac operations: influence of high dose aprotinin. *Ann Thorac Surg*, 1995;59:100-105.
37. Rich JB - The efficacy and safety of aprotinin use in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 1998; 66:S6-S11..
38. Edmunds LH - Why cardiopulmonary bypass makes patient sick: strategies to control the blood-synthetic surface interface. *Adv Card Surg*, 1995;6:131-167.
39. Broze GJ - Tissue factor pathway inhibitor and the current concept of blood coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1995;6:(Suppl):S7-S13.
40. Cardigan RA, Mackie IJ, Machin SJ - Hemostatic endothelial interactions: a potential anticoagulant role of the endothelium in the pulmonary circulation during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1997;11:329-336.
41. Menasché P, Peynet J, Lariviere J et al - Does normothermia during cardiopulmonary bypass increase neutrophil-endothelium interactions? *Circulation*, 1994;90:II 275-279.
42. Elliot MJ - Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric open heart operations. *Ann Thorac Surg*, 1993;56:1518-1522.
43. Journois D, Pouard P, Greeley WJ et al - Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Anesthesiology*, 1994;81:1181-1189.