



Análise dos efeitos do uso de furosemida em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas com o uso de circulação extracorpórea: uma revisão sistemática

Daniel Allen Queiroz Rocha^{a*}, Ana Maria Castro Ferreira^b, Élio Barreto de Carvalho Filho^b, Loredana Nilkenes Gomes da Costa^a

^aUniversidade Federal do Piauí – UFPI, Parnaíba, PI, Brasil

^bFaculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Histórico do Artigo:

Recebido em:

08/02/2020

Aceito em:

02/07/2020

Palavras-chave:

Circulação extracorpórea; cirurgia torácica; furosemida

Keywords:

Cardiopulmonary bypass; thoracic surgery; furosemide

RESUMO

A circulação extracorpórea (CEC) é utilizada como auxílio aos diversos tipos de cirurgias, principalmente cardíacas. Além da substituição da função cardiopulmonar, é responsável ainda, pelo controle dos balanços ácido-base e hidroeletrólíticos. O uso de diuréticos de alça são escolha da equipe cirúrgica, pois esses fármacos influenciam no débito urinário do paciente no pós-cirúrgico. A análise dos efeitos do uso de furosemida que possam influenciar no pós-operatório do paciente é o objetivo deste trabalho, de modo que haja informação direta às equipes e suas escolhas, apresentando benefícios ou efeitos adversos em seu uso. Trata-se então de uma revisão sistemática da literatura, que utilizou as bases de dados “PubMed”, “Cochrane” e “Bireme”; com os descritores “cardiopulmonary bypass”, “furosemide” e “thoracic surgery”, para a busca de artigos apenas na língua inglesa, entre o intervalo dos anos de 2007 a 2017. Na primeira etapa da busca foram encontradas 17 publicações, os autores fizeram a leitura completa, encontraram os que estavam presentes em mais de uma plataforma, e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram apenas 5 estudos que correspondiam aos objetivos propostos deste trabalho. No total dos artigos selecionados, foram analisados 4.845 pacientes. Dos cinco estudos, quatro foram classificados em dois tipos de categoria de acordo com o estágio da lesão renal, três por RIFLE, um AKIN, e um não apresentou critério de classificação. Os resultados obtidos apontam que ainda há uma escassez no estudo deste tipo de fármaco e que não há relação benéfica com seu uso, que este está associado principalmente a predisposição ao desenvolvimento de lesão renal. Em contrapartida, alguns estudos fora do intervalo selecionado, apresentaram um efeito reno-protetor associado. Com isto cabe a equipe cirúrgica uma análise sobre o paciente, identificando para cada indivíduo o melhor protocolo, a fim de garantir um melhor prognóstico.

Analysis of the effects of the use of furosemide in patients submitted to cardiac surgery with the use of cardiopulmonary bypass: a systematic review

ABSTRACT

Cardiopulmonary bypass (CPB) is used as an aid to various types of surgery, mainly cardiac. In addition to the replacement of cardiopulmonary function, it is also responsible for the control of acid-base and hydroelectrolytic balances. The use of loop diuretics is the choice of the surgical team, as these drugs influence the patient's urinary output after surgery. The analysis of the effects of using furosemide that can influence the patient's postoperative period is the objective of this work, so that there is direct information to the teams and their choices, presenting benefits or adverse effects in their use. It is, therefore, a systematic review of the literature, which used the databases “PubMed”, “Cochrane” and “Bireme”; with the descriptors “cardiopulmonary bypass”, “furosemide” and “thoracic surgery”, to search for articles in the English language only, between the years 2007 to 2017. In the first stage of the search, 17 publications were found, the authors did the full reading, found those that were present in more than one platform, and after applying the inclusion and exclusion criteria, only 5 studies remained that corresponded to the proposed objectives of this work. In the total of selected articles, 4,845 patients were analyzed. Of the five studies, four were classified into two types of category according to the stage of the kidney injury, three by RIFLE, one AKIN, and one did not meet the classification criteria. The results obtained indicate that there is still a shortage in the study of this type of drug and that there is no beneficial relationship with its use, which is mainly associated with the predisposition to the development of kidney injury. In contrast, some studies outside the selected range, showed an associated reno-protective effect. With this, the surgical team is responsible for analyzing the patient, identifying for each individual the best protocol in order to guarantee a better prognosis.

* Autor correspondente: allen.dqr@gmail.com (Rocha D.A.Q.)

1. Introdução

A circulação extracorpórea (CEC) constitui-se como um dos principais procedimentos para o auxílio dos diversos tipos de cirurgia cardíaca (1). A técnica consiste na substituição da função cardiopulmonar, fazendo com que haja uma simulação de aporte sanguíneo ao indivíduo, e é responsável ainda, pelos balanços ácido-base e os hidroeletrólíticos (2). Sendo assim, tem como finalidade a preservação funcional do coração, a integridade das estruturas celulares e do metabolismo. Realizado em máquina e em circuito fechado, o procedimento ainda se torna responsável por oferecer segurança à equipe cirúrgica e garantir a viabilidade da cirurgia por longos períodos (3,4).

No intuito da redução das complicações pós-operatórias, durante a cirurgia cardíaca, há a análises de vários parâmetros hemodinâmicos do paciente como gasometria, hematócrito, taxas de sódio e potássio, níveis de anticoagulação (5). Quando há um desequilíbrio nesses valores, são utilizados fármacos para o controle e correção dessas alterações, e entre eles, é feito o uso de diuréticos (6). Estes, geram desidratação, depleção de eletrólitos, hipocalcemia, hipocalcemia ou hiponatremia (7). Esses efeitos obtidos não são baseados na eficácia do medicamento, mas sim na resposta do paciente perante um desequilíbrio dos eletrólitos ou fluidos (8,9).

A furosemida, além da excreção da água, promove a indução de COX-2, que acarretam em um aumento da capacitância venosa por meio da vasodilatação, que reduz a pressão no ventrículo esquerdo, o que explicaria seu uso aplicado a danos como a insuficiência cardíaca (10,11,12). Seu uso anti-hipertensivo é atribuído quando há o aumento da excreção de sódio e da redução da vascularização do músculo liso, que quando sofre estímulo para vasoconstrição, o fármaco atua diminuindo a pressão sanguínea (13,14).

Há uma prática ao uso empírico de furosemida, já que seus efeitos são baseados de acordo com as características fisiológicas do indivíduo e fica a critério da equipe de perfusão a escolha de seu uso ou não. Porém, é necessário que se tenha o conhecimento sobre os efeitos que o fármaco pode acarretar ao paciente em seu pós-operatório. Diante do exposto, o interesse na busca da comparação dos efeitos de furosemida como fonte de informação às equipes de cirurgia, se fez necessário para o objetivo deste trabalho, de modo que por meio destas, seu uso não seja negligenciado.

2. Materiais e métodos

O estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com aspectos descritivos e qualitativos. A escolha da técnica foi devido ao fato desta permitir uma análise longa e detalhada sobre os estudos e autores que trabalham a temática deste trabalho, de modo a trazer evidências e novas informações que se adequem ao objetivo proposto. Embasados sobre o tema com o questionamento norteador do uso ou não uso do fármaco furosemida, comercialmente conhecido como Lasix, em cirurgias cardíacas, foram utilizadas 3 base de dados para a pesquisa do material: PubMed, Cochrane e Bireme, com os descritores em inglês “cardiopulmonary bypass”, “thoracic surgery” e “furosemide”.

Como critérios de inclusão foram selecionadas apenas artigos escritos na língua inglesa, publicados entre os anos de 2007 a 2017 e que tinham como assunto principal o uso de furosemida em cirurgias cardiovasculares e seus efeitos aos pacientes.

Foram excluídos então, trabalhos que não se encontravam na língua escolhida, publicados fora do período de análise do estudo, que não foram realizados em seres humanos, artigos de revisão, que o estudo não tivesse sido realizado em adultos e em

cirurgias que não fossem cardiovasculares.

Para a busca inicial, os autores se dividiram em dois grupos, o primeiro ficou responsável pela busca do material e aplicação dos critérios, e o segundo grupo fez a extração de dados e a revisão do material. Com o auxílio das palavras chaves nas plataformas, foram aplicados os critérios de inclusão. Na primeira etapa da seleção a leitura dos títulos resultaram em um total de 17 artigos, dos quais 13 foram encontrados na PubMed, 4 no Bireme e nenhum encontrado no Cochrane. Quatro artigos encontraram-se presentes em duas plataformas e foram excluídos. A partir disso, com a leitura na íntegra dos artigos e a aplicação dos critérios de exclusão, no final restaram um total de 5 estudos (Figura 1).

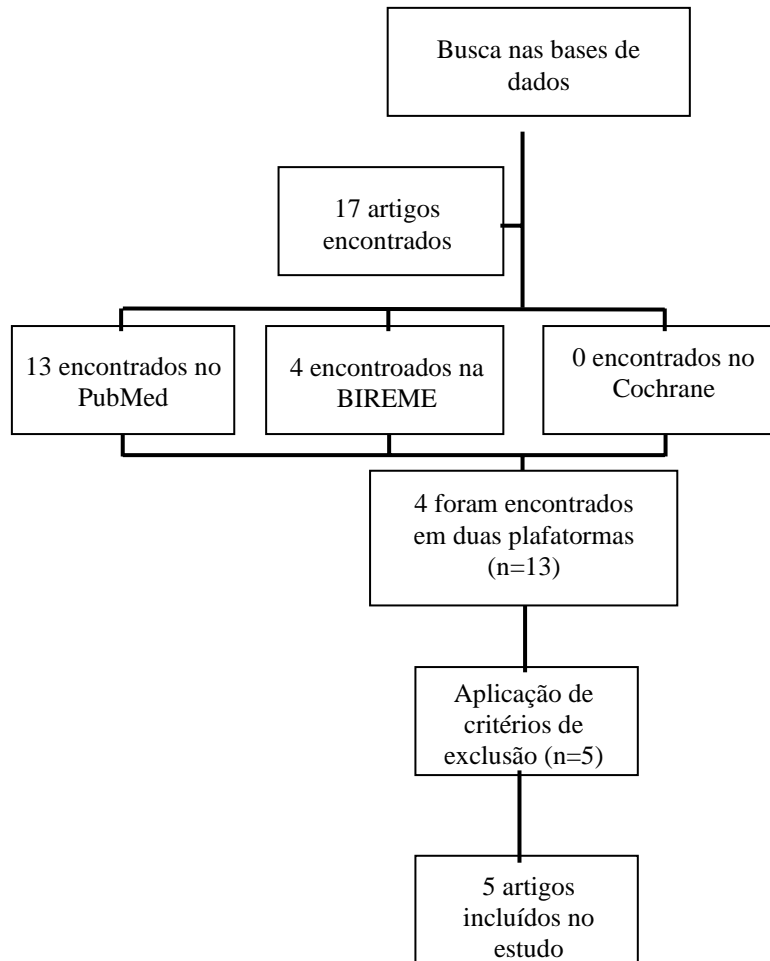


Figura 1. Fluxograma para obtenção de artigos a partir de critérios de inclusão e exclusão.

3. Resultados

O final da seleção resultou em cinco artigos, que foram listados na Tabela 1, e estão relacionados com os efeitos atribuídos aos pacientes com o uso de furosemida. Dentre os selecionados, apenas um se tratou de estudo clínico e os restantes são retrospectivos e com dados adquiridos a partir dos prontuários.

Três estudos basearam a correlação das lesões renais de acordo com o critério RIFLE, que corresponde aos três estágios da lesão: risco, injúria e falência renal, e o zero corresponde aos não portadores. A dose da administração de furosemida foi baseada de

acordo com o grupo em que o paciente se encontrava. Dos estudos restantes, apenas um utilizou o critério de classificação AKIN, que está relacionado com a rede de lesão renal aguda. A diferença entre os dois tipos de critérios, baseia-se principalmente no valor de creatinina, onde RIFLE leva em consideração os valores de creatinina basal, e AKIN não, se utilizada do valor obtido após 48h.

Tabela 1 – Tabela representativa das principais características encontradas nos estudos. NI: não informado SCLR: Sem classificação de lesão renal.

Autor	Objetivos dos estudos	Tamanho amostral e classificação quanto a lesão	Dose intravenosa	Tratamento	Resultados
Mahesh et al. (15)	Avaliação do efeito renoprotetor da infusão de furosemida	42 pacientes. SCLR.	4 mg/kg	Revascularização do miocárdio com cirurgias valvar.	Não houve diferença na incidência de disfunção renal entre os grupos mesmo com o aumento do débito urinário.
Haase-Fielitz et al. (16)	Investigar as características dos pacientes e seu tratamento hemodinâmico com a incidência de lesão aguda e cirurgia cardíaca.	282 pacientes. RIFLE.	RIFLE 0: 7,4 ± 12,3 mg/kg. RIFLE-R: 19,2±36,1 mg/kg. RIFLE-I: 23,1±30,9 mg/kg. RIFLE-F: 36,5±47,8 mg/kg.	Revascularização do miocárdio, cirurgia valvar, cirurgia em aorta.	O uso de furosemida e os vasopressores tinham influência nas lesões agudas
Kim et al. (17)	Identificação de fatores de risco para lesão renal aguda pós cirurgia cardíaca	737 pacientes. RIFLE.	RIFLE 0:0,19 mg/kg. RIFLE-R:0,37 mg/kg. RIFLE-I:0,49 mg/kg. RIFLE-F:0,61 mg/kg	Substituição de enxerto na aorta	Sugere-se que para diminuir o risco de lesão, se diminua a infusão de furosemida e diminua o tempo de cirurgia.
Parolari et al. (18)	Avaliação dos fatores de risco para lesão renal aguda no pós operatório	3219 pacientes. RIFLE.	1,004mg/kg por tempo de CEC	Cirurgia cardíaca em geral	Identificou-se a furosemida como fator de risco independente para lesão renal aguda
Vellinga et al. (19)	Identificação de fatores associados a lesão renal aguda pós cirurgia cardíaca	565 pacientes. AKIN	NI	Revascularização do miocárdio	Acredita-se que a transfusão intraoperatória e e infusão pós-operatória de diuréticos tenham influência na lesão renal.

Foi possível verificar que os artigos abordados, embora com diferença nos critérios incluídos, usam da creatinina para obtenção de valores do funcionamento renal do paciente.

4. Discussão

Nesta revisão sistemática foram abordados artigos sobre os efeitos do uso de furosemida em cirurgias cardíacas com o uso de circulação extracorpórea. Entre os estudos é possível observar que não há correlações positivas quanto ao uso do fármaco.

O estudo clínico foi realizado por Mahesh et al. (15). O trabalho foi a infusão contínua

de furosemida no pós-operatório. Mesmo com o aumento do débito urinário, não houve diminuição da lesão e nem da incidência de disfunção renal. Os níveis avaliados de creatinina no grupos com o uso do fármaco obtiveram uma maior tendência a atingir níveis máximos estabelecidos e uma menor depuração quando comparados ao grupo controle com infusão de solução salina. Devido a isso, acredita-se que a furosemida possa apresentar um efeito nefrotóxico ao paciente pós-cirurgia cardíaca (15).

Kim et al. (17) com análises de administração de furosemida de acordo com cada grupo RIFLE, constataram que a furosemida aumenta o risco de lesão renal e favorece o desenvolvimento de necrose tubular aguda. Em conjunto com outros fatores, sugere-se que durante o intra-operatório se consiga otimizar o débito cardíaco, que haja uma diminuição do tempo de cirurgia e do uso de furosemida, pois esses fatores influenciam no desenvolvimento de insuficiência renal (17).

Parolari et al. (18) avaliou a identificação de 15 preditores independentes de lesão renal aguda, alguns destes como idade, tempo de CEC e de cirurgia, uso de diurético e outros. O estudo visou esclarecer que o desenvolvimento principal das lesões é baseado na preparação dos pacientes para as cirurgias, com isto, identificou que a administração de furosemida foi um fator de risco associado (18). Vellinga et al. (19) que usou a classificação de AKIN, trabalhou com fatores modificáveis, semelhante ao estudo de Parolari et al. (2012), ambos abordam sobre a influência pré-operatória, neste estudo então é citado a transfusão e administração de diuréticos como fatores de risco, porém foca que são necessárias pesquisas futuras para melhorar os problemas pós-cirúrgicos (18,19).

Estudos anteriores aos anos estabelecidos nessa revisão podem refutar a hipótese estabelecida do não uso de diuréticos. Porém, há também contradições, onde apresentam apenas benefícios trazidos ao paciente com o uso. No estudo de Stanford-smith et al. (20) a furosemida apresenta um efeito protetor ao rim, através da redução do transporte de NaCl e do aumento do fluxo sanguíneo tubular que em consequência diminuiu a concentração de nefrotoxinas na circulação. Sirivella et al. (21), em contrapartida, afirma que o uso apenas de furosemida não seria suficiente para a completa proteção, seriam necessárias infusões contínuas e combinadas com manitol e dopamina, a fim de promover o reestabelecimento/restauração da produção de urina, da função renal e da redução de diálise no pós-operatório. Liss et al. (22) e Heyman et al. (23) refutam a hipótese de reoproteção, porém seus estudos foram aplicados em animais, e não seriam aplicados neste estudo, de acordo com os critérios de inclusão propostos.

Um efeito benéfico do fármaco ainda é afirmado por Provenchere et al. (24) que ressalta sua ação no ramo ascendente da alça de Henle que promove uma redução na gravidade da lesão renal promovida pela cirurgia, o que diverge dos estudos abordados nesta revisão sistemática.

Fisher et al. (25) e Pass et al. (26) acreditam que o uso do manitol em CEC não apresenta nenhum benefício, visto que o seu efeito nefrotóxico e a liberação de creatinina, pioram o estado pós-operatório e Lombardi et al. (27) acredita na hipótese de que a furosemida só seria prejudicial quanto aplicada em doses elevadas, o que causariam uma disfunção renal.

Lassnigg et al. (28) conclui que a infusão de furosemida em doses de 0,5 mg/kg/min foram prejudiciais a função renal no pós-operatório. A hipótese surgiu devido a uma consequência da ativação do sistema simpático e do sistema renina angiotensina causado pelo fármaco, que levaria a uma aumento da resistência vascular periférica. Ho & Sheridan (29) argumentam que mesmo a furosemida aplicada para prevenção com doses de 1 a 2,5mg/h, ou para insuficiência renal já estabelecida com aplicação de 600 a 3400mg/dia, o fármaco continua apresentando riscos e se torna ineficaz na aplicação para a doença.

Kron et al. (30) e Lodge et al. (31) afirmam que a disfunção renal é um resultado quase inevitável quando a cirurgia cardíaca faz uso de CEC, pois o bypass cardiopulmonar provoca efeitos negativos sobre a circulação renal, em consequência de seu fluxo não pulsátil, que leva a uma diminuição da pressão de perfusão renal. Porém, não há comprovação científica de que a alteração do fluxo pulsátil é causador de insuficiência renal no pós-operatório

5. Considerações Finais

Por mais que sejam apresentados efeitos adversos significativos, ainda há a escolha do uso de furosemida como diurético de alça em diversas equipes cirúrgicas ou de perfusão, que são utilizadas como protocolo para proteção renal. Com isto então, vale ressaltar e reafirmar que com a utilização de qualquer fármaco é possível obter reações benéficas ou adversas e ainda assim serem utilizados na prática. Cabe então a equipe reconhecer e se planejar a partir da individualidade de cada paciente e a criação de um protocolo pré-operatório baseado nessas informações, de modo que se possa minimizar quaisquer efeitos adversos que possam vir a comprometer o indivíduo em seu estado intra-operatório ou pós-operatório,

Com a grande relevância do tema em questão e a escassez de pesquisas mais atualizadas, sugere-se que haja um aumento do número de estudos, principalmente clínicos, onde se possa obter cada vez mais informações sobre os tipos de efeitos causados, e que esses possam abranger diversas áreas da saúde para que haja uma correlação com a circulação extracorpórea e com a cirurgia cardíaca, contribuindo tanto para o meio acadêmico e científico, como para a qualidade de vida dos indivíduos pós cirurgia.

6. Referências

1. Christensen MC, Krapf S, Kempel A, von Heymann C. Costs of excessive postoperative hemorrhage in cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2009; 138(3): 687-93.
2. Anderson RE, Brismar K, Barr G, Ivett T. Effects of cardiopulmonary bypass on glucose homeostasis after coronary artery bypass surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery* 2005; 28(3): 425-30.
3. Arora P, Kolli H, Nainani N, Nader N, Lohr J. Preventable risk factors for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2012; 26(4): 687-97.
4. Hausenloy DJ, Boston-Griffiths E, Yellon DM. Cardioprotection during cardiac surgery. *Cardiovascular research* 2012; 94(2): 253-65.
5. Dienstmann C, Caregnato RCA. Circulação extracorpórea em cirurgia cardíaca: um campo de trabalho para o enfermeiro. *Rev. SOBECC* 2013; 18 (1): 35-43.
6. Patel NN, D Angelini GD. Pharmacological strategies for the prevention of acute kidney injury following cardiac surgery: an overview of systematic reviews. *Current pharmaceutical design* 2014; 20(34): 5484-8.
7. Goldsmith SR, Gilbertson DT, Mackedanz SA, Swan SK. Renal effects of conivaptan, furosemide, and the combination in patients with chronic heart failure. *Journal of cardiac failure* 2011; 17(12): 982-9.
8. Brunton LL, Knollmann BC. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*. 13 ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2018.
9. Guyton AC, Hall JE, Guyton AC. *Tratado de fisiologia médica*. 11 ed. São Paulo: Elsevier; 2006.
10. Abbas AK, Kumar V, Fausto N, Aster JC. *Robbins e Cotran: Patologia-Bases patológicas das doenças. Doenças do sistema imune*. Guanabara Koogan; 2010.

11. Katzung BG, Zevallos HB, Hernández JL, Martínez ME, Ana maría Pérez Tamayo Ruiz (traducción.), Akporiaye ET, Aminoff MJ, Basbaum AI, Benowitz NL. *Farmacología básica y clínica*. McGraw-Hill Interamericana; 2010.
12. Klausner EA, Lavy E, Stepensky D, Cserepes E, Barta M, Friedman M, Hoffman A. Furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics following gastroretentive dosage form administration to healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2003; 43(7): 711-20.
13. Pugsley MK. The diverse molecular mechanisms responsible for the actions of opioids on the cardiovascular system. *Pharmacology & therapeutics* 2002; 93(1): 51-75.
14. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. *Expert opinion on drug safety* 2010; 9(2): 243-57.
15. Mahesh B, Yim B, Robson D, Pillai R, Ratnatunga C, Pigott D. Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial. *European journal of cardio-thoracic surgery* 2008; 33(3): 370-6.
16. Haase-Fielitz A, Haase M, Bellomo R, Calvazacca P, Spura A, Baraki H, Kutschka I, Albert C. Perioperative hemodynamic instability and fluid overload are associated with increasing acute kidney injury severity and worse outcome after cardiac surgery. *Blood purification* 2017; 43(4): 298-308.
17. Kim WH, Lee SM, Choi JW, Kim EH, Lee JH, Jung JW, Ahn JH, Sung KI, Kim CS, Cho HS. Simplified clinical risk score to predict acute kidney injury after aortic surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2013; 27(6): 1158-66.
18. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, Mazzanti V, Salis S, Sciacovelli C, Rossi F, Alamanni F, Monzino Research Group on Cardiac Surgery Outcomes. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *The Annals of thoracic surgery* 2012; 93(2): 584-91.
19. Vellinga S, Verbrugge W, De Paep R, Verpooten GA, Janssen van Doorn K. Identification of modifiable risk factors for acute kidney injury after cardiac surgery. *Neth J Med* 2012; 70(10): 450.
20. Stafford-Smith M. Evidence-based renal protection in cardiac surgery. In *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2005; 9(1): 65-76.
21. Sirivella S, Gielchinsky I, Parsonnet V. Mannitol, furosemide, and dopamine infusion in postoperative renal failure complicating cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2000; 69(2): 501-6.
22. Liss P. Effects of contrast media on renal microcirculation and oxygen tension. An experimental study in the rat. *Acta Radiologica. Supplementum* 1997; 409: 1-29.
23. Heyman SN, Rosen S, Epstein FH, Spokes K, Brezis ML. Loop diuretics reduce hypoxic damage to proximal tubules of the isolated perfused rat kidney. *Kidney international* 1994; 45(4): 981-5.
24. Provenchère S, Plantefeve G, Hufnagel G, Vicaut E, de Vaumas C, Lecharny JB, Depoix JP, Vrtovsnik F, Desmonts JM, Philip I. Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors, and effect on clinical outcome. *Anesthesia & Analgesia* 2003; 96(5): 1258-64.
25. Fisher AR, Jones P, Barlow P, Kennington S, Saville S, Farrimond J, Yacoub M. The influence of mannitol on renal function during and after open-heart surgery. *Perfusion* 1998; 13(3): 181-6.
26. Pass LJ, Eberhart RC, Brown JC, Rohn GN, Estrera AS. The effect of mannitol and dopamine on the renal response to thoracic aortic cross-clamping. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1988; 95(4): 608-12.
27. Lombardi R, Ferreiro A, Servetto C. Renal function after cardiac surgery: adverse effect of furosemide. *Renal failure* 2003; 25(5): 775-86.
28. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology* 2000; 11(1): 97-104.
29. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006; 333(7565): 420.
30. Kron IL, Joob AW, Van Meter C. Acute renal failure in the cardiovascular surgical patient. *The Annals of thoracic surgery* 1985; 39(6): 590-8.
31. Lodge AJ, Ündar A, Daggett CW, Runge TM, Calhoun JH, Ungerleider RM. Regional blood flow during pulsatile cardiopulmonary bypass and after circulatory arrest in an infant model. *The Annals of thoracic surgery* 1997; 63(5): 1243-50.