FLÁVIO HUMBERTO DE SOUSA NEVES

**Papel da compressão mecânica exercida pelo
coração sobre o pulmão na formação de atelectasias
após revascularização do miocárdio**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de: Anestesiologia

Orientador: Dr. Luiz Marcelo Sá Malbouisson

Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018, de 13 de outubro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Neves, Flávio Humberto de Sousa

Papel da compressão mecânica exercida pelo coração sobre o pulmão na formação de atelectasias após revascularização do miocárdio / Flávio Humberto de Sousa Neves. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia.

Orientador: Luiz Marcelo Sá Malbouisson.

Descritores: 1.Atelectasia pulmonar 2.Cirurgia torácica 3.Tomografia computadorizada espiral

USP/FM/DBD-189/12

Dedicatória

*Dedico esta tese aos meus pais, que me
ensinaram que o melhor caminho para
conquistar o sucesso é através do esforço e
da dedicação.*

Agradecimientos

Ao Dr. Luiz Marcelo, orientador e amigo, por todas as oportunidades proporcionadas em minha vida profissional e por me servir de modelo na carreira acadêmica.

Ao Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Júnior, grande exemplo de médico e pesquisador.

À Profa. Dra. Maria José Carmona, pelo incentivo à carreira acadêmica.

Ao Serviço de Anestesiologia e Terapia Intensiva Cirúrgica do InCor - HCFMUSP, pela ajuda na realização deste estudo.

Aos pacientes e seus familiares, por compreenderem a importância de sua participação no estudo.

NORMALIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1 Introdução	1
2 Objetivos	5
3 Métodos	7
3.1 Pacientes	8
3.2 Desenho do estudo	9
3.3 Protocolo de cuidados anestésico-cirúrgicos e pós-operatórios	10
3.4 Protocolo de estudo por tomografia computadorizada	13
3.4.1 Aquisição das tomografias computadorizadas	13
3.4.2 Avaliação do volume de gás, tecido e peso do parênquima pulmonar e do coração na imagem tomográfica localizada 1 cm acima do diafragma	14
3.4.3 Análise da aeração pulmonar de acordo com a distribuição dos coeficientes CT	18
3.4.4 Medida das distâncias da caixa torácica nos períodos pré e pós-operatórios	19
3.4.5 Medida do volume e do peso das protrusões cardíacas direita e esquerda na imagem tomográfica reconstruída 1 cm acima do diafragma e das pressões exercidas pela protrusões cardíacas sobre os segmentos pulmonares subjacentes	23
3.4.6 Quantificação da fração de parênquima pulmonar atelectasiado dos segmentos de parênquima pulmonar dependente subjacentes e não subjacentes ao coração	25
3.5 Análise Estatística	27
3.5.1 Cálculo amostral	27
3.5.2 Avaliação dos dados	27

4 Resultados	29
4.1 Dados hemodinâmicos e de oxigenação no período intra e pós-operatório	33
4.2 Avaliação das alterações da conformação da caixa torácica avaliadas nos períodos pré e pós-operatórios por meio de tomografia computadorizada	36
4.3 Avaliação do volume e peso do coração e das protrusões cardíacas direita e esquerda nos períodos pré e pós-operatório	38
4.4 Avaliação do volume de gás e tecido dos pulmões e da distribuição da aeração do parênquima pulmonar nos períodos pré e pós-operatórios	40
4.5 Medida das pressões exercidas pela protrusões cardíacas sobre os segmentos pulmonares subjacentes	43
4.6 Quantificação da fração de parênquima pulmonar atelectasiado dos segmentos de parênquima pulmonar dependente subjacentes e não subjacentes ao coração	45
5 Discussão	47
5.1 Relação entre o aumento do peso do coração e a formação de atelectasia nos lobos pulmonares inferiores	49
5.2 Considerações metodológicas	52
6 Conclusão	54
7 Referências	56

Listas

Abreviaturas e Siglas

A	Área
bpm	Batimentos por minuto
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CEC	Circulação Extracorpórea
cm	Centímetros
cmH ₂ O	Centímetros de água
CPB	Cardiopulmonary Bypass
CR	Creatinina
CRF	Capacidade Residual Funcional
CT	Computed Tomography
D	Direito
DM	Diabetes Mellitus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
E	Esquerdo
FC	Frequência Cardíaca
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
g	Grama
g.kg ⁻¹	Grama por quilo
Hb	Hemoglobina
h	Horas
IC	Índice Cardíaco
ICU	Intensive Care Unit
IRVS	Índice de Resistência Vascular Sistêmica

IRVP	Índice de Resistência Vascular Pulmonar
IS	Índice Sistólico
Kg/cm ²	Quilogramas por centímetro quadrado
l.min ⁻¹ .m ²	Litros por minuto por metro quadrado
mAs	MiliAmperes
mg	Miligrama
mg.kg ⁻¹	Miligramas por quilograma
μg.kg ⁻¹ .min	Microgramas por quilo por minuto
mL	Mililitros
mL.kg ⁻¹	Mililitros por quilo
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercúrio
mpm	Movimentos por minuto
P	Peso
PAM	Pressão Arterial Média
PAPm	Pressão de Artéria Pulmonar Média
POAP	Pressão de Oclusão de Artéria Pulmonar
PVC	Pressão Venosa Central
TC	Tomografia Computadorizada
UH	Unidades Hounsfield
UI.kg ⁻¹	Unidades Internacionais por quilo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VNI	Ventilação Não-Invasiva

Figuras

Figura 1 -	Delineamento manual do coração (região de interesse contornada pela linha branca) e dos pulmões direito e esquerdo (regiões de interesse contornadas pelas linhas vermelhas).....	15
Figura 2 -	Medidas das distâncias torácicas sagitais direita e esquerda	20
Figura 3 -	Medida da distância torácica esternovertebral	21
Figura 4 -	Medida da distância torácica transversa máxima.....	22
Figura 5 -	Quantificação do volume e do peso das protrusões cardíacas direita e esquerda (identificadas em amarelo) e da pressão (flechas vermelhas) exercida sobre os segmentos pulmonares subjacentes. Em azul estão delineadas as superfícies para realizar o cálculo das pressões exercidas pelas protrusões cardíacas sobre os pulmões.....	23
Figura 6 -	Segmentos dos lobos inferiores submetidos (regiões em verde) à compressão induzida pelas protrusões cardíacas (segmentos cardíacos em amarelo) e não-submetidos (livres) da compressão cardíaca (segmentos pulmonares em azul)	26

Tabelas

Tabela 1 -	Dados demográficos e clínicos dos pacientes.....	31
Tabela 2 -	Dados relacionados ao tempo de CEC, duração da cirurgia, volume total de diurese e volume infundido no intra-operatório	32
Tabela 3 -	Dados hemodinâmicos durante a cirurgia e nas primeiras 24 horas de pós-operatório	34
Tabela 4 -	Volumes do coração e das protrusões cardíacas direita e esquerda no pré e pós-operatório	38
Tabela 5 -	Volumes de gás e tecido e peso do parênquima pulmonar nos períodos pré e pós-operatórios.....	40
Tabela 6 -	Avaliação do peso do parênquima pulmonar e da distribuição da aeração pulmonar nos períodos pré e pós-operatórios.....	42

Gráficos

Gráfico 1 -	Comportamento da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$35
Gráfico 2 -	Distâncias pulmonares céfalo-caudais direita e esquerda medidas no período pré-operatório (barras brancas) e no período pós-operatório (barras pretas). Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão36
Gráfica 3 -	Distâncias sagital torácica direita (painel A), sagital torácica esquerda (painel B), torácica transversa máxima (painel C) e esterno-vertebral (painel D) medidas a cada 2 centímetros em relação à carina nos sentidos cefálico e caudal nos períodos pre-operatório (bolas brancas) e pós-operatório (bolas pretas). Dados expressos como média $\pm$ desvio padrão37
Gráfico 4 -	Peso total do coração e das protrusões cardíacas direita (PCD) e esquerda (PCE) avaliados nos períodos pré (barras brancas) e pós-operatório (barras pretas). As barras de erro representam desvio padrão. NS – não significativo39
Gráfico 5 -	Pressões exercidas pelas protrusões cardíacas direita (PCD) e esquerda (PCE) sobre os segmentos pulmonares subjacentes avaliadas nos períodos pré (barras brancas) e pós-operatório (barras pretas). As barras de erro representam desvio padrão. NS – não significativo44
Gráfico 6 -	Fração de parênquima pulmonar atelectasiado nos segmentos pulmonares subjacentes e não-subjacentes às protrusões cardíacas direita (painel esquerdo) e esquerda (painel direito) nos períodos pré (barras brancas) e pós-operatório (barras pretas). As barras de erro representam desvio padrão. NS – não significativo46

Resumo

Neves FHS. *Papel da compressão mecânica exercida pelo coração sobre o pulmão na formação de atelectasias após revascularização do miocárdio* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 62p.

Introdução: A hipoxemia é uma complicação frequente no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica (RM) com circulação extracorpórea (CEC), normalmente decorrente da formação de atelectasia pulmonar. O presente estudo visa investigar o papel do coração na perda de aeração dos lobos pulmonares inferiores. **Métodos:** Dezesete pacientes sem disfunção cardíaca foram submetidos a tomografia computadorizada (TC) pré e pós-operatória em apnéia após expiração normal. A massa cardíaca, a pressão exercida pelas protrusões cardíacas direita e esquerda sobre os segmentos pulmonares subjacentes a elas e a fração de tecido pulmonar atelectasiado dos mesmos segmentos e dos segmentos não subjacentes foram avaliados nos cortes tomográficos 1 cm acima do diafragma. **Resultados:** A massa cardíaca sofreu um aumento de 32% ($117 \pm 31\text{g}$ vs. $155 \pm 35\text{g}$; $p < 0,001$) no pós-operatório, levando a um aumento nas pressões exercidas pelas protrusões cardíacas direita ($2,2 \pm 0,6 \text{ g.cm}^{-2}$ vs $3,2 \pm 1,2 \text{ g.cm}^{-2}$; $p < 0,05$) e esquerda ($2,4 \pm 0,7 \text{ g.cm}^{-2}$ vs. $4,2 \pm 1,8 \text{ g.cm}^{-2}$; $p < 0,001$) sobre os segmentos pulmonares subjacentes. A fração média de tecido atelectasiado direita e esquerda abaixo das protrusões aumentou substancialmente no pós-operatório (6,7% para 32,9% e 6,2% para 29%, respectivamente; $p < 0,001$). Este aumento foi menos pronunciado nas áreas não subjacentes (direito: 0,7% para 10,8%, esquerdo 1,5% para 12,6%; $p < 0,001$). **Conclusão:** A pressão exercida pelo coração sobre os pulmões aumentou no período pós-operatório, contribuindo de forma importante para a formação de atelectasias nos segmentos pulmonares subjacentes.

Descritores: 1. Atelectasia pulmonar 2. Cirurgia torácica 3. Tomografia computadorizada espiral

Summary

Neves FHS. *Role of the mechanical compression exerted by the heart on the lungs in atelectasis formation after myocardial revascularization* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2012. 62p.

Introduction: Atelectasis is a major cause of hypoxemia after on-pump coronary artery bypass grafting (CABG). General anesthesia, use of high inspiratory oxygen concentration and cardiopulmonary bypass (CPB) are implicated in the genesis of atelectasis. However, the contribution of pressure exerted by the heart to collapse the underlying lung is unknown. The objective of this study was to evaluate the role of heart-induced pulmonary compression after on-pump CABG. **Methods:** Seventeen patients without cardiac dysfunction underwent pre and postoperative thoracic computed tomography (CT) in apnea conditions after a normal expiration. The cardiac mass, the pressure exerted on the lungs by the right and left heart segments and the collapsed lung fraction of lower lobe segments below and outside of the heart limits were evaluated in a CT section 1 cm above the diaphragm. **Results:** Cardiac mass increased by 32% ($117 \pm 31\text{g}$ vs. $155 \pm 35\text{g}$; $p < 0.001$) postoperatively, leading to an increase in the pressures exerted by right ($2.2 \pm 0.6 \text{ g.cm}^{-2}$ vs. $3.2 \pm 1.2 \text{ g.cm}^{-2}$; $p < 0.05$) and left heart segments ($2.4 \pm 0.7 \text{ g.cm}^{-2}$ vs. $4.2 \pm 1.8 \text{ g.cm}^{-2}$; $p < 0.001$) on the lungs. The median fraction of collapsed right (6.7% to 32.9%; $p < 0.001$) and left (6.2% to 29%; $p < 0.001$) lung parenchyma segments beneath the heart greatly increased postoperatively, while it was less important outside of the heart limits, (right: 0.7% to 10.8; $p < 0.001$ and left: 1.5% to 12.6%; $p < 0.001$). **Conclusion:** The pressure exerted by the heart on the lungs increased postoperatively, importantly contributing to collapse the subjacent pulmonary segments.

Descriptors: 1. Pulmonary atelectasis 2. Thoracic surgery 3. Tomography, spiral computed

1 Introdução

O comprometimento das trocas gasosas é um evento frequentemente observado no pós-operatório imediato de pacientes submetidos a cirurgias de grande porte, sob anestesia geral e ventilação mecânica, sendo descrito na literatura médica especializada desde os primórdios da introdução da anestesia geral ⁽¹⁾. Em 1963, Bendixen et al. descreveram uma queda progressiva de aproximadamente 20% na pressão parcial de oxigênio arterial concomitante à redução de 15% na complacência pulmonar, na oxigenação arterial e na complacência do sistema respiratório, levando ao aumento da fração de *shunt* intrapulmonar em 18 pacientes sem doença pulmonar prévia, submetidos à cirurgia abdominal e sob ventilação mecânica ⁽²⁾. A partir destas observações iniciais, estes autores propuseram o desenvolvimento de atelectasias pulmonares que promovem o desacoplamento da relação ventilação-perfusão durante o ato operatório, causando prejuízos às trocas gasosas mesmo nos dias que se seguem à cirurgia, particularmente naqueles submetidos a operações do sistema cardiovascular ^(3, 4). Em algumas séries, autores têm descrito que a incidência de hipoxemia pós-operatória em pacientes submetidos a cirurgias cardiovasculares varia de 50% a 100% ⁽⁵⁻¹⁰⁾.

Alguns mecanismos têm sido propostos para explicar a gênese da hipoxemia pós-operatória nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extra-corpórea (CEC), principalmente a formação de atelectasias ⁽¹⁰⁻¹²⁾ e o desenvolvimento de edema interstício-alveolar de alta

permeabilidade devido à resposta inflamatória sistêmica desencadeada pelo trauma anestésico-cirúrgico e pela CEC ^(13, 14). Os mecanismos propostos como responsáveis pela formação de atelectasias, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, são: compressão dos lobos inferiores induzida pelo deslocamento cefálico do diafragma relaxado sob o peso das vísceras abdominais ^(11, 15); manipulação das estruturas intra-torácicas pelo cirurgião, levando à compressão direta dos pulmões; uso de frações inspiratórias elevadas de oxigênio ⁽¹⁶⁾; interrupção da ventilação mecânica e desconexão do tubo traqueal do circuito do ventilador artificial para facilitar a exposição das estruturas intra-torácicas.

Apesar do entendimento dos mecanismos fisiológicos relacionados ao desenvolvimento de atelectasias em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com uso de CEC, pouco é conhecido sobre o papel do coração e das estruturas mediastinais na gênese do colapso pulmonar nesta população.

Em pacientes portadores de cardiomegalia, alguns autores relataram que o coração aumentado de tamanho estava associado à compressão de brônquios fonte ^(17, 18) e redução da ventilação do lobo inferior esquerdo ^(19, 20). Posteriormente, Malbouisson et al. demonstraram aumento do peso do coração e da pressão exercida pelo coração sobre os lobos pulmonares subjacentes em pacientes com SDRA, contribuindo para a formação de atelectasias dos segmentos pulmonares subjacentes localizados imediatamente abaixo do coração ⁽²¹⁾. Em virtude da intervenção cirúrgica e do processo inflamatório relacionado, é possível que alterações estruturais

na caixa torácica e no mediastino, assim como edema tecidual e desenvolvimento de disfunção transitória do miocárdio possam contribuir para aumento das pressões exercidas pelo coração e estruturas mediastinais sobre os segmentos de pulmão subjacente, o que poderia contribuir de maneira importante para a formação de atelectasias pós-operatórias^(22, 23). Por meio de tomografia computadorizada (TC) helicoidal com reconstrução volumétrica, é possível quantificar distâncias, volumes de tecido e gás e peso do parênquima pulmonar assim como volume e peso de estruturas sólidas ou preenchidas por fluidos como o coração, o que permitiria quantificar a pressão induzida pelo coração sobre os segmentos pulmonares subjacentes⁽²⁴⁻²⁶⁾.

2 Objetivos

O objetivo deste estudo foi avaliar a contribuição da compressão mecânica induzida pelo coração sobre os segmentos pulmonares subjacentes na formação de atelectasia no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com uso de CEC por meio de tomografia computadorizada.

3 Métodos

Após a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e a obtenção do consentimento escrito pós-informado, vinte pacientes com indicação de cirurgia para revascularização do miocárdio com CEC foram selecionados para inclusão no estudo.

3.1 Pacientes

Os critérios de inclusão foram: 1) indicação de cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC; 2) ausência de insuficiência cardíaca esquerda, definida como fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 50%, estimada por ecocardiografia ou ventriculografia.

Os critérios de exclusão foram: 1) presença de doença pulmonar obstrutiva crônica com necessidade de oxigênio ou insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica; 2) congestão pulmonar pré-operatória; 3) necessidade de oxigênio suplementar pré-operatório; 4) índice de massa corpórea maior que 30 kg/cm²; 5) politransfusão, definida como necessidade de transfusão de mais que 3 unidades de qualquer hemocomponente; 6) insuficiência respiratória pós-operatória; 7) necessidade de dobutamina no 1º pós-operatório na dose maior que 15

$\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}$, uso de fármaco vasopressor em qualquer dose ou necessidade de assistência ventricular mecânica intra ou pós-operatória.

3.2 Desenho do estudo

No dia anterior à cirurgia, após a explicação do estudo aos pacientes e obtenção do termo de consentimento pós-informado, os pacientes selecionados foram transportados para realização de TC helicoidal pré-operatória. As TCs foram obtidas em condição de pausa expiratória após uma expiração normal. Para alcançar essa exata condição respiratória, cada paciente foi treinado a realizar apnéia, após uma expiração normal durante 15 segundos necessários para obtenção das imagens da TC. Esse exercício foi repetido pelo menos 10 vezes após a assinatura do termo de consentimento. O mesmo exercício foi realizado mais duas vezes na sala de radiologia, antes da realização da TC. O objetivo dessa manobra era obter as imagens de TC em condição respiratória próxima à capacidade residual funcional (CRF).

No primeiro dia pós-operatório, uma segunda tomografia computadorizada, em torno de 24 horas após a admissão à UTI, foi realizada, desde que os pacientes se encontrassem hemodinamicamente estáveis, extubados e sem necessidade de ventilação não-invasiva (VNI).

Em cada paciente, uma gasometria arterial pré-operatória foi obtida no momento da admissão à sala de operações. Gasometrias arteriais foram

colhidas após a intubação, após a saída de CEC, e na UTI pós-operatória, nos seguintes momentos: admissão, 12 horas e 24 horas. Em cada momento, a fração inspirada de oxigênio foi registrada, conforme ajuste do ventilador e nos pacientes em uso de oxigênio com FiO_2 conhecida⁽²⁷⁾.

Os parâmetros hemodinâmicos durante o estudo foram obtidos de maneira padronizada, usando cateter de artéria pulmonar e monitor hemodinâmico, que permitiam a mensuração contínua do débito cardíaco. Essas medidas foram realizadas após a indução anestésica, após a saída de CEC e na UTI pós-operatória, nos seguintes momentos: admissão, 12 horas e 24 horas de chegada à UTI.

3.3 Protocolo de cuidados anestésico-cirúrgicos e pós-operatórios

No dia da cirurgia, cada paciente recebeu $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ de midazolam por via oral até o máximo de 15 mg, 30 minutos antes da admissão na sala de cirurgia. A monitorização hemodinâmica consistiu de eletrocardiograma contínuo (ECG) de 05 cabos (derivações DII e V5), capnografia, oximetria de pulso, temperatura esofágica e pressão arterial invasiva. A anestesia foi induzida com fentanil $10 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$, etomidato $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ e pancurônio $0,1$ a $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ e mantida com isoflurano inalatório e doses suplementares de fentanil e pancurônio. Durante a CEC, a hipnose foi mantida por meio de doses suplementares de midazolam. Após indução anestésica, um cateter

de artéria pulmonar (CCO/SvO₂, VIPTMTD cateter - Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) foi inserido através da veia jugular interna direita. Para todos os pacientes, o volume corrente foi ajustado em 8 mL.kg⁻¹, de acordo com o peso ideal ⁽²⁸⁾ e a frequência respiratória foi ajustada para manter a PaCO₂ entre 35 e 45 mmHg. O tempo inspiratório foi de 33% do tempo total do ciclo respiratório e uma fração inspirada de oxigênio de 0,60 foi mantida durante todo o procedimento. Pressão positiva expiratória final (PEEP) de 05 cm/H₂O foi aplicada após intubação orotraqueal e mantida durante todo o procedimento.

Após a abertura do tórax e dissecação das estruturas vasculares, foi administrado heparina 500 UI.kg⁻¹ e inseridas cânulas cirúrgicas na aorta e nas veias cavas superior e inferior. A circulação extracorpórea foi realizada usando circuito de extracorpórea e oxigenador de membrana (Braile, São José do Rio Preto, Brasil), preenchido com 1.500 ml de solução de Ringer Lactato, manitol 1 g.kg⁻¹ e heparina 10.000 UI. Como rotina, a ventilação pulmonar foi parada imediatamente após o início da CEC, para facilitar a exposição cirúrgica das estruturas intratorácicas. Após o final da revascularização do miocárdio e imediatamente antes de reiniciar a ventilação mecânica, manobras de expansão pulmonar com 30 cmH₂O de pressão durante 20 segundos foram aplicadas para reverter o colapso pulmonar relacionado à manipulação intratorácica, à desconexão do circuito respiratório e à pausa ventilatória. Fármacos vasoativos e inotrópicos foram infundidos, quando julgado necessário, ao final da CEC.

Após a cirurgia, os pacientes foram transportados para a UTI de pós-operatório. Após a reconexão ao ventilador mecânico na UTI, uma segunda manobra de expansão pulmonar com 30 cmH₂O de pressão, durante 15 segundos, foi realizada e foi mantido PEEP de 5 cmH₂O. Os pacientes permaneceram sem sedação e, tão logo conscientes, foram extubados, desde que seguissem os seguintes critérios: 1) estabilidade hemodinâmica (definida como pressão arterial média maior ou igual a 70 mmHg, saturação venosa central maior que 70%, frequência cardíaca menor que 120 bpm, sem sinais de isquemia miocárdica); 2) adequada função pulmonar (PaO₂ > 80 mmHg e PaCO₂ < 45 mmHg e FiO₂ < 0,4, frequência respiratória espontânea menor que 30 mpm, volume corrente maior que 05 mL.kg⁻¹); 3) força muscular preservada (ventilação espontânea, habilidade de sustentar a cabeça elevada por mais de 5 segundos); 4) consciência (habilidade em obedecer comandos verbais) e 5) ausência de complicações cirúrgicas.

Após a extubação, os pacientes receberam oxigênio sob cateter nasal objetivando manter a oximetria de pulso superior a 92%. Não foi aplicado suporte ventilatório não-invasivo após a extubação até o momento da TC pós-operatória.

3.4 Protocolo de estudo por tomografia computadorizada

3.4.1 Aquisição das tomografias computadorizadas

Cada paciente foi transportado ao departamento de radiologia por um médico participante do estudo. No primeiro dia pós-operatório, os pacientes foram monitorizados durante o transporte e na sala de tomografia computadorizada usando ECG, oximetria de pulso e pressão arterial invasiva com o monitor de transporte Philips M3 (Philips, Eindhoven, Holanda).

Foram realizadas aquisições tomografias volumétricas helicoidais do tórax com um tomógrafo Toshiba. As exposições foram feitas a 120 kV e 250 mAs, o tempo de rotação foi de 1 segundo, colimação 10 mm e *pitch* de 1. As imagens contínuas axiais foram reconstruídas usando o algoritmo de reconstrução do equipamento de tomografia computadorizada, com espessura de 10 mm, a partir dos dados volumétricos. As imagens foram registradas em uma janela para parênquima pulmonar (largura da janela = 1400 UH e centro da janela = -700 UH).

As imagens tomográficas volumétricas foram reconstruídas de maneira contígua com espessura de 1 cm e foram gravadas no sistema de armazenamento de imagem do hospital e recuperadas em um computador pessoal compatível com a plataforma IBM-PC para posterior análise. A análise das imagens de tomografia computadorizada foi feita usando um

programa especialmente concebido para medir distâncias, áreas, volumes e coeficientes de atenuação à passagem dos raios X pelo tecido em unidades Hounsfield nas imagens reconstruídas de tomografias volumétricas (Osiris 4.19, Hospital Universitário de Geneva, Geneva, Suíça).

3.4.2 Avaliação do volume de gás, tecido e peso do parênquima pulmonar e do coração na imagem tomográfica localizada 1 cm acima do diafragma

Nas imagens tomográficas localizada 1 cm acima do diafragma obtidas nos períodos pré e pós-operatório, foram calculados os volumes de gás, tecido e total e o peso dos pulmões esquerdo e direito, que foram manualmente delineados como mostrados na figuras 1.

Figura 1 - Delineamento manual do coração (região de interesse contornada pela linha branca) e dos pulmões direito e esquerdo (regiões de interesse contornadas pelas linhas vermelhas)

O volume total dos pulmões direito e esquerdo foram computados como o número total de vóxeis (unidade elementar volumétrica da tomografia computadorizada cujas distâncias são conhecidas para cada estudo tomográfico) nas regiões de interesse delineadas manualmente (linhas vermelhas na figura 1). Os volumes de gás e tecido no parênquima

pulmonar foram medidos conforme o método descrito por Puybasset e colaboradores ⁽²⁹⁻³¹⁾, baseado na correlação linear entre o coeficiente de atenuação de um determinado material aos raios X (coeficiente CT) e a densidade física ⁽²⁴⁾. O coeficiente CT, caracterizando cada vóxel, é definido como o coeficiente de atenuação dos raios X pelo material estudado menos o coeficiente de atenuação dos raios X pela água dividido pelo coeficiente de atenuação dos raios X pela água, expresso em unidades Hounsfield (UH). Por convenção, o coeficiente CT da água é 0 UH e o coeficiente CT de gás é -1000 UH. Um vóxel pulmonar caracterizado por uma densidade radiológica de -500 UH é considerado como sendo constituído de 50% de gás e 50% de tecido. Um vóxel caracterizado por uma densidade radiológica de -200 UH é considerado como constituído de 20% de gás e 80% de tecido. Usando essa análise, é possível computar o volume de gás e de tecido presentes no pulmão. No coração e estruturas mediastinais (região de interesse contornada pela linha branca na figura 1), dada a ausência de gás, o volume total dos vóxels foi igual ao volume de tecido da região de interesse.

Inicialmente, os vóxels dentro de uma região de interesse com coeficiente CT entre -1200 UH e +200 UH foram distribuídos em 1200 compartimentos com intervalo de 1 UH. Para cada compartimento com um número de vóxels conhecido, o volume total, o volume de gás e o volume de tecido foram computados usando as fórmulas seguintes:

- (1) Volume do vóxel = (área do pixel) x espessura da seção, sendo que a área do pixel é fornecida para cada estudo tomográfico.

- (2) Volume total do compartimento = número de vóxeis x volume do voxel para cada faixa de coeficiente CT.
- (3) Volume de gás = $(- \text{coeficiente CT} / 1000) \times \text{volume total do compartimento}$, se o compartimento considerado tem densidade radiológica entre -1000 UH e 0 UH, (3') volume de gás = 0, se o compartimento considerado tem coeficiente CT maior 0 UH e (3'') volume de gás = volume total do compartimento, se o compartimento considerado tem coeficiente CT menor que -1000 UH.
- (4) Volume de tecido = $(1000 + \text{coeficiente CT} / 1000) \times \text{volume total do compartimento}$, se o compartimento considerado tem densidade radiológica entre -1000 UH e 0 UH, (4') volume de tecido = número de vóxeis x volume do voxel, se o compartimento considerado tem coeficiente CT maior 0 UH e (4'') volume de tecido = 0, se o compartimento considerado tem coeficiente CT menor que -1000 UH.
- (5) Peso do parênquima pulmonar = volume de tecido, se o compartimento considerado tem coeficiente CT menor que 0 UH e (5') peso do parênquima pulmonar = $(1000 + \text{coeficiente CT} / 1000) \times \text{volume total do compartimento}$, se o compartimento considerado tem coeficiente CT maior que 0 UH.

O volume total de gás, de tecido e o peso do parênquima pulmonar de uma determinada região de interesse foram computados somando os volumes e o peso respectivos dos compartimentos analisados nessa região.

A capacidade residual funcional, o volume de tecido pulmonar total e o volume pulmonar total foram computados somando os volumes parciais de gás, tecido e o volume total de todos os compartimentos contidos no pulmão.

O volume de tecido mensurado a partir de tomografia computadorizada representa a soma dos volumes do parênquima pulmonar, sangue e seus elementos figurados e água extravascular pulmonar.

3.4.3 Análise da aeração pulmonar de acordo com a distribuição dos coeficientes CT

Paralelamente à determinação dos volumes de gás e tecido do pulmão, a tomografia computadorizada permite estudar o parênquima pulmonar em função do seu grau de aeração. Esse tipo de análise permite classificar o parênquima pulmonar de acordo com seu coeficiente.

- (1) Região com parênquima pulmonar hiperinsuflado: coeficientes CT compreendidos entre -1000 UH e -900 UH.
- (2) Região com parênquima pulmonar normalmente aerado: coeficientes CT compreendidos entre -900 UH e -500 UH.
- (3) Região com parênquima pulmonar mal aerado: coeficientes CT compreendidos entre -500 UH e -100 UH.
- (4) Região com parênquima pulmonar atelectasiado (atelectasiado): coeficientes CT compreendidos entre -100 UH e +100 UH.

Esses limites indicam que a “região hiperinsuflada” contém mais de 90% de gás, a “região normalmente aerada”, entre 50% e 90% de gás, a “região mal aerada”, entre 50% e 10% e a “região não aerada ou atelectasiada”, menos de 10% de gás ^(32, 33). Contudo, para evitar erros de análise do tamanho das regiões pulmonares quanto ao grau de aeração, foi considerado o peso ao invés do volume total da região. Isto se deve ao problema causado pela variação do volume de gás em cada região e que poderia artificialmente reduzir a fração de parênquima pulmonar pela baixa quantidade de gás nas zonas pouco e não-aeradas.

3.4.4 Medida das distâncias da caixa torácica nos períodos pré e pós-operatórios

As distâncias da caixa torácica nos períodos pré e pós-operatório foram avaliadas mensurando os seguintes parâmetros: 1) distâncias pulmonares céfalo-caudais direita e esquerda; 2) distâncias sagitais torácicas direita e esquerda; 3) distância torácica esterno-vertebral e 4) distância torácica transversa máxima. As distâncias pulmonares céfalo-caudais foram computada como a distância em centímetros desde o aparecimento da cúpula diafragmática até o aparecimento do ápice pulmonar nas imagens tomográficas volumétricas bilateralmente. Para a determinação das distâncias torácicas sagitais, esterno-vertebral e transversa máxima, devido à variabilidade interpessoal das distâncias da

caixa torácica, foi inicialmente considerado o nível da carina. Num segundo momento foram realizadas medidas 2, 4 e 6 cm acima e 2 e 4 cm abaixo da mesma. As figuras 2, 3 e 4 mostram os pontos de referência utilizados, sendo que a altura utilizada foi o corte logo acima do início da cúpula diafragmática. Todas as análises foram realizadas com a ferramenta de medida de distâncias lineares do programa Osiris 4.19. O resultado foi expresso em centímetros.

Figura 2 - Medida das distâncias torácicas sagitais direita e esquerda

A medida das distâncias torácicas sagitais direita e esquerda foi feita traçando-se uma linha no ponto de maior distância ântero-posterior dos limites internos dos hemitórax direito e esquerdo como mostrado na figura 2.

Figura 3 - Medida da distância torácica esternovertebral

A distância torácica esternovertebral foi medida traçando-se uma linha que vai do esterno até o início do corpo vertebral correspondente.

Figura 4 - Medida da distância torácica transversa máxima

A distância torácica transversa máxima foi medida de um lado ao outro da caixa torácica, escolhendo-se a de maior valor.

3.4.5 Medida do volume e do peso das protrusões cardíacas direita e esquerda na imagem tomográfica reconstruída 1 cm acima do diafragma e das pressões exercidas pela protrusões cardíacas sobre os segmentos pulmonares subjacentes

Figura 5 - Quantificação do volume e do peso das protrusões cardíacas direita e esquerda (identificadas em amarelo) e da pressão (flechas vermelhas) exercida sobre os segmentos pulmonares subjacentes. Em azul estão delineadas as superfícies para realizar o cálculo das pressões exercidas pelas protrusões cardíacas sobre os pulmões

De maneira a poder avaliar a pressão exercida pelo coração sobre os pulmões, foram inicialmente definidas as protrusões cardíacas direita e esquerda como as áreas cardíacas que repousam sobre o parênquima pulmonar quando o paciente está em posição supina. Os limites internos destas regiões cardíacas foram obtidos após ter sido traçada uma linha de referência que vai da borda esternal até a face lateral do corpo vertebral. Em um segundo tempo, foram manualmente delineados os segmentos de coração compreendidos entre este limite interno e os limites laterais direitos e esquerdos da silhueta cardíaca (regiões da silhueta cardíaca delineadas em amarelo mostradas na figura 5). Para cada uma das protrusões direita e esquerda, foram calculados o volume e massa cardíaca (tecidos cardíacos + sangue) conforme equações descritas acima e a pressão exercida pelo coração sobre os segmentos pulmonares foi computada dividindo-se o peso das protrusões cardíacas direita e esquerda pelas superfícies subjacentes às protrusões cardíacas respectivas marcadas em azul e medidas em centímetros (figura 5). As pressões exercidas pelo coração sobre os segmentos pulmonares direito e esquerdo estão expressas em gramas/cm^2 .

3.4.6 - Quantificação da fração de parênquima pulmonar atelectasiado dos segmentos de parênquima pulmonar dependente subjacentes e não subjacentes ao coração

Para quantificar a contribuição da pressão exercida pelo coração sobre os segmentos de lobo inferior subjacente e não subjacente ao coração (identificados na figura 6 como as áreas delineadas em verde e azul), respectivamente do lado direito e esquerdo, a fração de parênquima pulmonar atelectasiado foi calculada como o peso do parênquima pulmonar atelectasiado em cada uma destas regiões de interesse dividido pelo peso total do parênquima pulmonar de cada região de interesse e multiplicado por 100.

Figura 6 - Segmentos dos lobos inferiores submetidos (regiões em verde) à compressão induzida pelas protrusões cardíacas (segmentos cardíacos em amarelo) e não-submetidos (livres) da compressão cardíaca (segmentos pulmonares em azul)

3.5 Análise estatística

3.5.1 Cálculo amostral

Uma amostra de pelo menos 17 pacientes seria necessária para encontrar o aumento do colapso pulmonar pós-operatório de 15% comparado com as TC pré-operatórias, considerando um desvio padrão de 10% pelo teste pareado de T Student, com um valor p menor que 0,05 e um poder de estudo de 0,9. O tamanho da amostra foi calculado utilizando o programa G*Power versão 3 (Heinrich-Heine-universitat Dusseldorf, Dusseldorf, Germany).

3.5.2 Avaliação dos dados

As análises estatísticas foram realizadas usando os programas estatísticos STATA SE 12.0 (StataCorp, College Station, Texas, EUA) e SPSS 16 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). A distribuição normal dos dados foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O comportamento temporal dos dados hemodinâmicos e outras variáveis fisiológicas foram analisados ao longo do tempo por meio de análise de variância de uma via para medidas repetidas, seguidos pelo teste de Bonferroni quando necessário. As distâncias torácicas céfalo-caudais direita e esquerda, foram

comparadas no pré e pós-operatório através do teste t de Student pareado enquanto que distâncias sagitais torácicas direita e esquerda, distância torácica esterno-vertebral e a distância torácica transversa máxima obtidas medidas nas tomografias pré e pós-operatórias foram comparadas por meio de análise de variância de duas vias para medidas repetidas, seguido pelo teste de Bonferroni quando indicado. Os dados volumétricos, de peso pulmonar foram comparados entre os períodos pré e pós-operatórios por meio de teste t de Student pareado. Como a fração de parênquima pulmonar atelectasiado nos segmentos pulmonares subjacentes e não-subjacentes ao coração à direita e à esquerda apresentavam uma distribuição não normal, a comparação entre os momentos pré e pós-operatórios e entre os segmentos subjacentes e não subjacentes ao coração foi realizada por meio do teste de Wilcoxon. Todos os dados estão apresentados como média $\pm$ SD, valores medianos (min-máx) ou conforme descrito quando apresentado de outro modo. O nível de significância foi fixado em 5%.

4 Resultados

Foram excluídos da análise final, 3 pacientes dos 20 selecionados, devido a má qualidade da tomografia pós-operatória (presença de artefatos de movimento).

As características demográficas dos 17 pacientes estudados estão apresentadas na Tabela 1. A média de idade foi 63 ± 9 anos, com um peso de 77 ± 12 kg. A média de duração da cirurgia foi 420 ± 47 minutos e a média de duração da CEC foi 90 ± 20 minutos (Tabela 2). Os pacientes receberam 4.227 ± 1.039 ml de solução cristalóide, 909 ± 202 ml de solução de hidroxietilamido a 6% durante o período intra-operatório e o volume de diurese intra-operatório foi 1.016 ± 562 ml. Do total de líquido infundido durante a cirurgia, 2.433 ± 1.806 ml foram administrados durante a CEC. O volume de sangramento estimado foi 345 ± 248 ml e nove pacientes receberam uma unidade de concentrado de hemácias. A dobutamina foi infundida em 15 pacientes para facilitar o desmame da CEC, sendo empregada em dose média de $8 \pm 3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}$. Todos os pacientes evoluíram com estabilidade hemodinâmica no pós-operatório imediato, permitindo a suspensão dos fármacos vasoativos nas primeiras 24 horas. O tempo médio para extubação foi 435 ± 182 minutos. A infusão de fluidos (cristaloides e coloides) no pós-operatório foi 1.550 ± 257 ml.

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos dos pacientes

Pacientes	Idade (anos)	Sexo	Alt. (cm)	Peso (kg)	FEVE (%)	Hb (g/dl)	Cr (g/dl)	Reoperação	HAS	DM
1	48	M	162	66	62	14,7	0,9	N	N	N
2	50	M	175	78	55	13,7	0,8	N	S	S
3	51	F	185	112	50	12,9	1,3	N	S	S
4	62	M	170	70	73	14	1,1	N	S	N
5	77	M	171	90	70	13,7	0,9	N	S	S
6	65	M	170	72	57	14,5	1	N	S	S
7	57	M	170	81	50	14,6	0,8	N	S	S
8	49	M	154	74	55	13	1,1	N	S	N
9	74	F	180	89	50	13,4	1,2	S	S	S
10	73	M	165	75	78	13,5	0,9	N	S	S
11	61	F	164	62	50	15,8	0,9	N	N	N
12	72	M	165	83	55	11,2	1,3	N	S	N
13	61	M	172	72	60	14,9	1	S	S	N
14	71	M	172	74	69	16,2	1,1	N	S	N
15	52	M	158	63	58	13,6	1	N	S	N
16	70	M	153	70	57	12,8	1,3	N	S	N
17	56	F	167	70	70	15,9	1,2	N	N	N

Legenda: FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo, Hb – hemoglobina; Cr – creatinina; DM – diabetes mellitus; HAS - hipertensão arterial sistêmica; N – não e S – sim.

Tabela 2 - Dados relacionados ao tempo de CEC, duração da cirurgia, volume total de diurese e volume infundido no intra-operatório

Pacientes	Duração da CEC (minuto)	Tempo de cirurgia (minutos)	Diurese intra-operatória (ml)	Volume infundido de cristaloides (ml)	Volume infundido de coloides (ml)
1	110	450	1.500	3.000	1.000
2	96	390	800	4.500	0
3	100	360	500	3.000	1.000
4	125	370	500	4.500	1.000
5	100	330	1.500	2.000	1.000
6	142	350	1.500	4.500	1.000
7	82	315	1.400	4.000	0
8	80	350	2.000	4.700	1.000
9	75	330	1.000	3.000	0
10	45	375	1.400	5.600	1.000
11	110	360	450	6.000	0
12	90	415	2.000	5.500	0
13	50	325	300	4.000	1.000
14	95	318	800	4.500	0
15	93	420	1.000	4.000	0
16	78	360	1.200	4.500	0
17	100	360	400	4.600	0

4.1 Dados hemodinâmicos e de oxigenação no período intra e pós-operatório

A Tabela 3 mostra o comportamento temporal dos dados hemodinâmicos, desde a indução da anestesia até 24 horas após a admissão à UTI, assim como a Tabela 4 mostra os dados respiratórios, desde a indução da anestesia até 48 horas do pós-operatório.

Como pode ser observado na Tabela 3, durante todo o período de observação, o índice cardíaco permaneceu acima de $2,5 \text{ l.min}^{-1}.\text{m}^2$. A pressão de artéria pulmonar atingiu seu valor máximo após a CEC ($27 \pm 7 \text{ mmHg}$), retornando aos valores normais, contudo sem alterações estatisticamente significativas. A média da pressão de oclusão da artéria pulmonar permaneceu abaixo de 18 mmHg , durante todo o estudo, apesar da infusão de fluidos realizadas no perioperatório. Houve aumento significativo da frequência cardíaca e redução nos valores do índice de resistência vascular sistêmica após a saída de CEC, que persistiram até o final do período de estudo. Não foram observadas variações significativas na pressão venosa central, no índice de resistência vascular pulmonar e no índice sistólico.

Tabela 3 - Dados hemodinâmicos durante a cirurgia e nas primeiras 24 horas de pós-operatório

	Após indução	Após CEC	Admissão UTI	UTI 12h	UTI 24h	valor p
FC (bpm)	69 ± 20	98 ± 17*	98 ± 20*	95 ± 16*	98 ± 15*	< 0,001
PAM (mmHg)	74 ± 9	66 ± 8*	84 ± 15	76 ± 9	81 ± 9	< 0,001
PAPm (mmHg)	25 ± 6	27 ± 7	25 ± 7	23 ± 7	23 ± 6	NS
PVC (mmHg)	14 ± 6	16 ± 6	14 ± 5	11 ± 4	12 ± 4	NS
POAP (mmHg)	16 ± 4	17 ± 5	15 ± 5	14 ± 5	15 ± 4	NS
IC (L.min⁻¹.m²)	2,5 ± 0,8	3,9 ± 1,4*	3,2 ± 1,1*	3,3 ± 0,9*	3,9 ± 0,7*	0,003
IS (mL.m⁻²)	38 ± 12	40 ± 13	34 ± 13	35 ± 11	41 ± 10	NS
IRVS (din.s.cm⁻⁵.m²)	2090 ± 667	1255 ± 627*	1944 ± 676	1707 ± 442*	1499 ± 323*	<0,001
IRVP (din.s.cm⁻⁵.m²)	312 ± 220	225 ± 158	239 ± 129	241 ± 124	168 ± 93	NS

Legenda: FC – frequência cardíaca; PAM – pressão arterial média; PAPm – pressão de artéria pulmonar média; PVC - pressão venosa central. POAP- pressão de oclusão de artéria pulmonar. IC - índice cardíaco; IS - índice sistólico; IRVS - índice de resistência vascular sistêmica; IRVP- índice de resistência vascular pulmonar. Os dados estão expressos como média ± desvio padrão. * significa p < 0,05 em comparação com o momento após indução.

Todos os pacientes apresentavam-se hemodinamicamente estáveis no pós-operatório imediato, evoluindo com desmame dos fármacos inotrópicos e vasoativos nas primeiras 24 horas.

Analisando o comportamento dos parâmetros de oxigenação, observa-se uma queda na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ após a indução anestésica, que culmina no pós-CEC, seguido de uma melhora progressiva nas 12 horas seguintes (Gráfico 1). Porém, não houve retorno aos valores pré-indução, permanecendo os mesmos 26,1% e 17,7% menores com 24 horas e 48 horas, respectivamente ($p < 0,05$).

Gráfico 1 - Comportamento da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

Legenda: * significa $p < 0,05$ em relação aos valores pré-operatórios.
significa $p < 0,05$ em relação ao momento pós-CEC.

4.2 Avaliação das alterações da conformação da caixa torácica avaliadas nos períodos pré e pós-operatórios por meio de tomografia computadorizada

Os parâmetros relativos às dimensões da caixa torácica (distâncias torácicas céfalo-caudais direita e esquerda, distâncias sagitais torácica direita e esquerda, distância torácica esterno-vertebral e a distância torácica transversa) encontram-se representadas nos Gráficos 2 e 3. Não houveram alterações significativas nas dimensões avaliadas entre os períodos pré e pós-operatório, como pode ser observado nos Gráficos 2 e 3.

Gráfico 2 - Distâncias pulmonares céfalo-caudais direita e esquerda medidas no período pré-operatório (barras brancas) e no período pós-operatório (barras pretas). Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão

Gráfico 3 - Distâncias sagital torácica direita (painel A), sagital torácica esquerda (painel B), torácica transversa máxima (painel C) e esterno-vertebral (painel D) medidas a cada 2 centímetros em relação à carina nos sentidos cefálico e caudal nos períodos pré-operatório (bolas brancas) e pós-operatório (bolas pretas). Dados expressos como média $\pm$ desvio padrão

4.3 Avaliação do volume e peso do coração e das protrusões cardíacas direita e esquerda nos períodos pré e pós-operatório

Quando comparados os volumes cardíacos pré e pós-operatórios, nota-se um aumento significativo do volume total, assim como das protrusões cardíacas direita e esquerda.

Tabela 4 - Volumes do coração e das protrusões cardíacas direita e esquerda no pré e pós-operatório

Volume		Média $\pm$ DP	Valor de p
Total (mL)	Pré	115,79 $\pm$ 31,4	< 0,05
	Pós	154,16 $\pm$ 38,1	
Protrusão C. Direita (mL)	Pré	44,02 $\pm$ 9,94	< 0,05
	Pós	58,46 $\pm$ 9,54	
Protrusão C. Esquerda (mL)	Pré	74,47 $\pm$ 19,2	< 0,05
	Pós	99,04 $\pm$ 33,42	

Legenda: Pré - período pré-operatório; Pós - período pós-operatório e NS – não significativo.

O mesmo padrão de variação é observado quando são comparados os pesos do coração e das protrusões cardíacas direita e esquerda antes e após a cirurgia, conforme mostrado no gráfico 4, no qual observa-se um aumento significativo no peso cardíaco total, o qual está diretamente relacionado a um aumento predominante da protrusão cardíaca esquerda.

Gráfico 4 - Peso total do coração e das protrusões cardíacas direita (PCD) e esquerda (PCE) avaliados nos períodos pré (barras brancas) e pós-operatório (barras pretas). As barras de erro representam desvio padrão. NS – não significativo.

4.4 Avaliação do volume de gás e tecido dos pulmões e da distribuição da aeração do parênquima pulmonar nos períodos pré e pós-operatórios

Como observado na tabela 5, houve uma redução nos volumes de gás dos pulmões direito e esquerdo, enquanto houve um aumento nos volumes de tecido de ambos os pulmões. Não foram observadas alterações significativas no volume total.

Tabela 5 - Volumes de gás e tecido e peso do parênquima pulmonar nos períodos pré e pós-operatórios

Volumes pulmonares		Volume $\pm$ DP (ml)	Valor de p
Volume tecido pulmão D	Pré	34,86 $\pm$ 9,66	< 0,05
	Pós	51,37 $\pm$ 15,82	
Volume tecido pulmão E	Pré	33,78 $\pm$ 29,81	< 0,05
	Pós	53,58 $\pm$ 14,96	
Volume gás D	Pré	79,80 $\pm$ 28,3	< 0,05
	Pós	53,88 $\pm$ 28,2	
Volume gás E	Pré	82,64 $\pm$ 30,04	< 0,05
	Pós	59,84 $\pm$ 30,13	
Volume pulmão D	Pré	114,71 $\pm$ 33,97	NS
	Pós	105,29 $\pm$ 39,11	
Volume pulmão E	Pré	116,43 $\pm$ 35,02	NS
	Pós	113,61 $\pm$ 33,58	

Legenda: Pré - período pré-operatório; Pós - período pós-operatório; NS – não significativo e DP – desvio padrão.

A tabela 6 mostra o comportamento da distribuição da aeração nos períodos pré e pós-operatórios. Como pode ser observado, houve uma redução do peso do parênquima pulmonar normalmente aerado em ambos os pulmões, enquanto que houve um significativo aumento do peso do parênquima atelectasiado e pouco-aerado nos pulmões direito e esquerdo. Além disto pode ser também observado um aumento do peso total de ambos os pulmões em comparação com as medidas obtidas no período pré-operatório.

Tabela 6 - Avaliação do peso do parênquima pulmonar e da distribuição da aeração pulmonar nos períodos pré e pós-operatórios

Peso pulmonar		Peso $\pm$ DP (gramas)	Valor de p
Peso tecido atelectasiado D	Pré	4,23 $\pm$ 6,0	< 0,05
	Pós	20 $\pm$ 11,45	
Peso tecido atelectasiado E	Pré	3,23 $\pm$ 3,35	< 0,05
	Pós	23 $\pm$ 16,48	
Peso normo-aerado D	Pré	22,8 $\pm$ 7,4	< 0,05
	Pós	18,3 $\pm$ 8,0	
Peso normo-aerado E	Pré	22,5 $\pm$ 8,4	< 0,05
	Pós	18 $\pm$ 7,5	
Peso pouco-aerado D	Pré	8 $\pm$ 5,0	< 0,05
	Pós	13 $\pm$ 3,7	
Peso pouco-aerado E	Pré	8,5 $\pm$ 6,5	< 0,05
	Pós	12,7 $\pm$ 5,7	
Peso tecido hiperinflado D	Pré	0,41 $\pm$ 0,72	NS
	Pós	0,12 $\pm$ 0,25	
Peso tecido hiperinflado E	Pré	0,49 $\pm$ 0,93	NS
	Pós	0,22 $\pm$ 0,45	
Peso pulmão D	Pré	34,9 $\pm$ 9,7	< 0,05
	Pós	51,6 $\pm$ 15,8	
Peso pulmão E	Pré	33,8 $\pm$ 8,9	< 0,05
	Pós	54 $\pm$ 15,0	
Peso total do pulmão (D+E)	Pré	68,7 $\pm$ 13,6	< 0,05
	Pós	105,7 $\pm$ 26,6	

Legenda: Pré – período pré-operatório; Pós - período pós-operatório; NS – não significativo e DP – desvio padrão.

4.5 Medida das pressões exercidas pela protrusões cardíacas sobre os segmentos pulmonares subjacentes

Como mostrado no gráfico 5, houve um significativo aumento das pressões exercidas pela protrusões cardíacas direita e esquerda sobre os segmentos pulmonares subjacentes no período pós-operatório em relação às pressões respectivas avaliadas no período pré-operatório. Não foram observadas diferenças significativas entre as pressões exercidas pelas protrusões direita e esquerda sobre os segmentos pulmonares subjacentes quando comparadas no período pré-operatório. Contudo, a pressão exercida pela protrusão esquerda foi significativamente maior que a direita no primeiro dia pós-operatório.

Gráfico 5 - Pressões exercidas pelas protrusões cardíacas direita (PCD) e esquerda (PCE) sobre os segmentos pulmonares subjacentes avaliadas nos períodos pré (barras brancas) e pós-operatório (barras pretas). As barras de erro representam desvio padrão. NS – não significativo

4.6 - Quantificação da fração de parênquima pulmonar atelectasiado dos segmentos de parênquima pulmonar dependente subjacentes e não subjacentes ao coração

No gráfico 6, observa-se um aumento significativo da fração de parênquima pulmonar atelectasiado (porcentagem de peso de parênquima pulmonar atelectasiado em relação ao peso total na região estudada), quando comparados os períodos pré-operatório e pós-operatório nas regiões subjacente e não-subjacente às protrusões cardíacas direita e esquerda. Entretanto, a fração de parênquima pulmonar atelectasiado dos segmentos pulmonares subjacentes às protrusões cardíacas aumentou de maneira mais acentuada no período pós-operatório que a fração de parênquima pulmonar atelectasiado dos segmentos pulmonares não subjacentes ($p < 0,001$).

Gráfico 6 - Fração de parênquima pulmonar atelectasiado nos segmentos pulmonares subjacentes e não-subjacentes às protrusões cardíacas direita (painel esquerdo) e esquerda (painel direito) nos períodos pré (barras brancas) e pós-operatório (barras pretas). As barras de erro representam desvio padrão. NS – não significativo

5 Discussão

Os principais achados deste estudo foram: 1) aumento do volume e peso do coração e das protrusões cardíacas; 2) aumento das pressões exercidas pela protrusões cardíacas sobre os segmentos pulmonares subjacentes, e 3) aumento significativo da fração de parênquima pulmonar atelectasiado nos segmentos pulmonares subjacentes às protrusões cardíacas e não subjacentes no período pós-operatório.

A ocorrência de atelectasias após a indução anestésica é uma complicação amplamente descrita desde a década de sessenta ⁽²⁾, com incidência de até 90% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC ⁽¹²⁾. Posteriormente, com o avanço nas técnicas de imagem, alguns pesquisadores passaram a utilizar a tomografia computadorizada no estudo das alterações morfológicas pulmonares resultantes da anestesia geral, observando a presença de áreas de densidade aumentada nas regiões pulmonares dependentes ^(34, 35).

Três mecanismos básicos são citados como causa da formação de atelectasia: (1) compressão; (2) absorção e (3) perda do surfactante ⁽³⁶⁾.

Com relação ao mecanismo de compressão, dois fatores são mencionados como responsáveis: alteração da caixa torácica, devido ao relaxamento da musculatura intercostal e alteração da motilidade diafragmática, durante a ventilação mecânica com pressão positiva ⁽¹⁵⁾. Um terceiro fator foi postulado como responsável pela formação de atelectasia por compressão por Malbouisson et al., que observaram, em estudo em

pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), um aumento do peso cardíaco que seria responsável pela maior incidência de atelectasia no lobo inferior esquerdo ⁽²¹⁾.

A formação de atelectasias também é uma causa importante de falência respiratória no pós-operatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea ^(11, 12).

Estudos anteriores descreveram uma compressão das estruturas pulmonares por uma área cardíaca aumentada em crianças com cardiopatia congênita ^(17, 18).

No presente estudo, além dos mecanismos descritos anteriormente, observa-se um padrão semelhante ao descrito por Malbouisson et al. ⁽²¹⁾, com predomínio de áreas atelectasiadas nas regiões pulmonares dependentes, logo abaixo do coração.

5.1 Relação entre o aumento do peso do coração e a formação de atelectasia nos lobos pulmonares inferiores

O aumento no volume cardíaco faz com que uma maior porção dos lobos inferiores fique localizada embaixo dele e o aumento concomitante do peso faz com que ocorra um aumento na pressão exercida pelo mesmo.

Em 1975, Balibrea et al., através da análise microscópica da estrutura do miocárdio de 18 cães submetidos à circulação extracorpórea com parada cardíaca anóxica, descreveram a presença de edema intersticial nos

mesmos. Posteriormente, outros estudos confirmaram a ocorrência de edema cardíaco após cirurgia com CEC, sendo este relacionado à cardioplegia e ao uso de soluções cristalóides como prime do circuito extracorpóreo, assim como ao tempo de anóxia⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

A análise da variação do peso das protrusões cardíacas, através do teste t para medidas repetidas, mostrou um aumento significativo do peso da protrusão cardíaca esquerda pré e pós ($78,63 \pm 18,8$ g, IC 95% 68,95 – 88,31 x $98,82 \pm 29,9$ g, média $\pm$ DP, IC 95% 83,41 – 114,22; $p = 0,007$) e do peso da protrusão cardíaca direita pré e pós ($44,52 \pm 9,93$ g, IC 95% 26,03 - 58,26 x $54,99 \pm 11,14$ g, IC 95% 35 - 71,18; $p = 0,03$), assim como do peso total do coração ($116,96 \pm 31,04$ g, IC 95% 100,98 – 132,94 x $154,92 \pm 38,8$, IC 95% 136,98 – 172,85; $p < 0,05$). O aumento da protrusão cardíaca esquerda mostrou-se mais expressivo que da protrusão cardíaca direita. Isso pode ser explicado pelo fato de a maior parte do peso do coração ser representada por ela.

O aumento no peso cardíaco foi acompanhado por um aumento proporcional do volume, que seguiu o mesmo padrão quando comparado o volume total e das protrusões cardíacas separadamente, com aumento significativo do volume da protrusões cardíacas e do volume total do coração.

Houve uma alteração em todos os pesos pulmonares no pós-operatório, com aumento no peso total e de cada pulmão.

A análise de cada peso separadamente mostra um aumento significativo no peso de pulmão atelectasiado e pouco aerado,

acompanhado de uma redução no peso de pulmão normoaerado ($p < 0,05$). Houve também uma redução no peso de pulmão hiperinflado, mas esta não foi estatisticamente significativa.

Essas alterações são explicadas pelo aumento nas áreas de atelectasia nas áreas dependentes, causando a redução observada de tecido normoaerado. O aumento no peso pulmonar está relacionado ao edema causado pela circulação extracorpórea que, pela reação inflamatória desencadeada quando do contato do sangue com a superfície não endotelizada do circuito da CEC, leva à liberação de mediadores inflamatórios, causando aumento da permeabilidade capilar pulmonar, promovendo extravasamento de líquido para o interstício ^(22, 23).

O aumento observado da pressão de cada protrusão cardíaca sobre o lobo pulmonar adjacente estaria relacionado a uma predominância de atelectasia na área de pulmão abaixo do coração e, para confirmar essa hipótese, foram comparadas as porcentagens de tecido atelectasiado subjacente e não subjacente a cada protuberância cardíaca. Essa análise demonstrou um aumento no período pós-operatório da fração de tecido atelectasiado mais acentuado nas regiões subjacentes às protrusões cardíacas, principalmente à esquerda. Este resultado pode ser explicado pelo fato de a protrusão cardíaca esquerda possuir maior volume e peso, consequentemente gerando maior pressão sobre o tecido subjacente.

A conformação da caixa torácica não sofreu alteração significativa, de forma que não estaria relacionada às alterações dos volumes pulmonares no período pós-operatório.

Esses resultados encontram-se de acordo com os estudos citados anteriormente, onde demonstrou-se que a massa cardíaca, através da pressão exercida pela mesma sobre o parênquima pulmonar, leva a uma alteração na sua morfologia, causando alteração na distribuição de gás nos alvéolos ^(17, 18, 21).

5.2 Considerações Metodológicas

A acurácia das medidas tomográficas depende de alguns fatores: (1) delineação precisa da estrutura estudada, (2) presença de um efeito volumétrico parcial, que ocorre quando os segmentos cefálico e caudal da estrutura encontram-se parcialmente presentes e (3) artefatos de movimento relacionados aos movimentos respiratórios e aos batimentos cardíacos.

Os artefatos causados pelos movimentos respiratórios foram abolidos realizando-se as tomografias ao final da expiração normal, solicitando-se ao paciente que permanecesse em apnéia por 15 segundos. O efeito do volume residual foi minimizado limitando-se os cortes tomográficos a uma espessura de 1mm. A mesma metodologia foi utilizada por Breiman et al.⁽⁴¹⁾.

Apesar da alta acurácia dessa técnica, alguns aspectos devem ser levados em consideração. Os cortes tomográficos foram realizados em um período de apnéia de 15 segundos, o que diminui o efeito causado pela movimentação pulmonar, o mesmo não ocorrendo com a movimentação cardíaca. Dependendo do momento da aquisição das imagens, o peso, o

volume e as distâncias do coração sofrem variações, de forma que essas medidas representam uma média dos valores reais.

A pressão exercida pelo coração sobre as porções inferiores dos pulmões foi calculada dividindo-se o peso da porção cardíaca estudada pela área pulmonar subjacente, o que não leva em consideração as alterações dinâmicas do órgão, assim como as alterações sofridas pelo pulmão causadas pela ventilação mecânica com pressão positiva, o que torna essa pressão variável de acordo com o momento estudado. Para o cálculo da pressão sobre os lobos não subjacentes, foram selecionadas regiões no mesmo nível dos lobos subjacentes por estarem submetidas à mesma pressão transpulmonar e pleural, tendo como diferencial entre elas somente a pressão exercida pelas protrusões cardíacas.

Deve-se mencionar também a variação no formato cardíaco, que difere conforme o segmento estudado. Para a realização do estudo, porém, esses fatores não foram considerados.

6 Conclusão

Este estudo mostra que as alterações da morfologia cardíaca induzidas pela cirurgia cardíaca com CEC, particularmente à esquerda, aumentam a pressão exercida pelo coração sobre os pulmões, contribuindo de maneira significativa para a formação de atelectasia pulmonares dependentes observadas no período pós-operatório.

7 Referências

1. Pasteur W. Active lobar collapse of the lung after abdominal operations. *lancet*. 1910;2:1080-3.
2. Bendixen HH, Hedley-Whyte J, Laver MB. Impaired Oxygenation in Surgical Patients during General Anesthesia with Controlled Ventilation. A Concept of Atelectasis. *N Engl J Med*. 1963;269:991-6. Epub 1963/11/07.
3. Bendixen HH. Atelectasis and Shunting. *Anesthesiology*. 1964;25:595-6.
4. Vargas FS, Cukier A, Terra-Filho M, Hueb W, Teixeira LR, Light RW. Influence of atelectasis on pulmonary function after coronary artery bypass grafting. *Chest*. 1993;104(2):434-7.
5. Xue FS, Huang YG, Tong SY, Liu QH, Liao X, An G, et al. A comparative study of early postoperative hypoxemia in infants, children, and adults undergoing elective plastic surgery. *Anesthesia and analgesia*. 1996;83(4):709-15. Epub 1996/10/01.
6. Xue FS, Li BW, Zhang GS, Liao X, Zhang YM, Liu JH, et al. The influence of surgical sites on early postoperative hypoxemia in adults undergoing elective surgery. *Anesthesia and analgesia*. 1999;88(1):213-9. Epub 1999/01/23.
7. Sia S, D'Andrea V, Mamone D, Pagnotta L, Verre M. [Early postoperative hypoxemia: incidence and effectiveness of oxygen administration]. *Minerva anesthesiologica*. 1994;60(11):657-62. Epub 1994/11/01. Ipossiemia postoperatoria precoce: incidenza ed efficacia della somministrazione di ossigeno.

8. Moller JT, Johannessen NW, Berg H, Espersen K, Larsen LE. Hypoxaemia during anaesthesia: an observer study. *Br J Anaesth*. 1991;66(4):437-44.
9. Szeles TF, Yoshinaga EM, Alencar W, Brudniewski M, Ferreira FS, Auler Jr JOC, et al. Hypoxemia after Myocardial Revascularization: Analysis of Risk Factors. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008;58(2):124-36.
10. Rodrigues RR, Sawada AY, Rouby JJ, Fukuda MJ, Neves FH, Carmona MJ, et al. Computed tomography assessment of lung structure in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(6):598-605. Epub 2011/04/27.
11. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tyden H, Thelin S, Hedenstierna G. Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology*. 1997;87(5):1153-63. Epub 1997/11/20.
12. Tenling A, Hachenberg T, Tyden H, Wegenius G, Hedenstierna G. Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1998;89(2):371-8. Epub 1998/08/26.
13. Auler-Junior JO, Saldiva PH. Pulmonary structure and extravascular lung water after cardiopulmonary bypass. *Braz J Med Biol Res*. 1986;19(6):707-14. Epub 1986/01/01.
14. Boldt J, Zickmann B, Dapper F, Hempelmann G. Does the technique of cardiopulmonary bypass affect lung water content? *Eur J Cardiothorac Surg*. 1991;5(1):22-6. Epub 1991/01/01.
15. Froese AB, Bryan AC. Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology*. 1974;41(3):242-55. Epub 1974/09/01.

16. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hogman M, Hedenstierna G. Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general anesthesia. *Anesthesiology*. 1995;82(4):832-42.
17. Corr L, McCarthy PA, Lavender JP, Hallidie-Smith KA. Bronchial compression by an enlarged left atrium in infants; a cause of hypovascularity of the left lung. *Pediatr Radiol*. 1988;18(6):459-63. Epub 1988/01/01.
18. Dailey ME, O'Laughlin MP, Smith RJ. Airway compression secondary to left atrial enlargement and increased pulmonary artery pressure. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1990;19(1):33-44. Epub 1990/03/01.
19. Wiener CM, McKenna WJ, Myers MJ, Lavender JP, Hughes JM. Left lower lobe ventilation is reduced in patients with cardiomegaly in the supine but not the prone position. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(1):150-5. Epub 1990/01/01.
20. Alexander MS, Peters AM, Cleland JP, Lavender JP. Impaired left lower lobe ventilation in patients with cardiomegaly. An isotope study of mechanisms. *Chest*. 1992;101(5):1189-93. Epub 1992/05/01.
21. Malbouisson LM, Busch CJ, Puybasset L, Lu Q, Cluzel P, Rouby JJ. Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. CT Scan ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(6):2005-12.
22. Clermont G, Vergely C, Jazayeri S, Lahet JJ, Goudeau JJ, Lecour S, et al. Systemic free radical activation is a major event involved in myocardial oxidative stress related to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2002;96(1):80-7. Epub 2001/12/26.

23. Murphy GJ, Angelini GD. Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality? *J Card Surg.* 2004;19(6):481-8. Epub 2004/11/19.
24. Mull RT. Mass estimates by computed tomography: physical density from CT numbers. *Am J Roentgenol.* 1984;143(5):1101-4.
25. Malbouisson LM, Preteux F, Puybasset L, Grenier P, Coriat P, Rouby JJ. Validation of a software designed for computed tomographic (CT) measurement of lung water. *Intensive care medicine.* 2001;27(3):602-8. Epub 2001/05/18.
26. Lu Q, Malbouisson LM, Mourgeon E, Goldstein I, Coriat P, Rouby JJ. Assessment of PEEP-induced reopening of collapsed lung regions in acute lung injury: are one or three CT sections representative of the entire lung? *Intensive care medicine.* 2001;27(9):1504-10. Epub 2001/10/31.
27. O'Donohue WJ, Jr., Baker JP. Controlled low-flow oxygen in the management of acute respiratory failure. *Chest.* 1973;63(5):818-21. Epub 1973/05/01.
28. Robinson JD, Lupkiewicz SM, Palenik L, Lopez LM, Ariet M. Determination of ideal body weight for drug dosage calculations. *Am J Hosp Pharm.* 1983;40(6):1016-9. Epub 1983/06/01.
29. Puybasset L, Cluzel P, Chao N, Slutsky AS, Coriat P, Rouby JJ, et al. A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 1):1644-55.
30. Vieira SR, Puybasset L, Richecoeur J, Lu Q, Cluzel P, Gusman PB, et al. A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 1):1571-7.

31. Vieira SR, Puybasset L, Lu Q, Richecoeur J, Cluzel P, Coriat P, et al. A scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury. Significance of the lower inflection point detected on the lung pressure-volume curve. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1612-23. Epub 1999/05/06.
32. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman L. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1701 - 11.
33. Gattinoni L, Presenti A, Torresin A, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, et al. Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. *J Thorac Imaging*. 1986;1(3):25-30. Epub 1986/07/01.
34. Brismar B, Hedenstierna G, Lundquist H, Strandberg A, Svensson L, Tokics L. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation--a proposal of atelectasis. *Anesthesiology*. 1985;62(4):422-8. Epub 1985/04/01.
35. Strandberg A, Tokics L, Brismar B, Lundquist H, Hedenstierna G. Atelectasis during anaesthesia and in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1986;30(2):154-8. Epub 1986/02/01.
36. Magnusson L, Spahn DR. New concepts of atelectasis during general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2003;91(1):61-72. Epub 2003/06/25.
37. Balibrea JL, Bullon A, de la Fuente A, de la Alarcon A, Farinas J, Collantes P, et al. Myocardial ultrastructural changes during extracorporeal circulation with anoxic cardiac arrest and its prevention by coronary perfusion. Experimental study. *Thorax*. 1975;30(4):371-81. Epub 1975/08/01.

38. Foglia RP, Steed DL, Follette DM, DeLand E, Buckberg GD. Isotrogonic myocardial edema with potassium cardioplegia. J Thorac Cardiovasc Surg. 1979;78(2):217-22. Epub 1979/08/01.
39. Salerno TA, Wasan SM, Charrette EJ. Prospective analysis of heart biopsies in coronary artery surgery. Ann Thorac Surg. 1979;28(5):436-9. Epub 1979/11/01.
40. Goto R, Tearle H, Steward DJ, Ashmore PG. Myocardial oedema and ventricular function after cardioplegia with added mannitol. Can J Anaesth. 1991;38(1):7-14. Epub 1991/01/01.
41. Breiman RS, Beck JW, Korobkin M, Glenny R, Akwari OE, Heaston DK, et al. Volume determinations using computed tomography. AJR Am J Roentgenol. 1982;138(2):329-33. Epub 1982/02/01.