

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Revisão Bibliográfica

Cirurgia de *bypass* coronário sem circulação extra-corpórea: evolução e aplicação

Rui Pedro Monteiro da Costa

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

2016

ORIENTADOR: Prof. Dr. Humberto José da Silva Machado

Resumo

Antecedentes A cirurgia de *bypass* coronário sem circulação extra-corpórea apresenta-se como uma solução viável na cirurgia de revascularização cardíaca, que atualmente ganha peso na comunidade cirúrgica.

Objetivos O principal objetivo desta revisão foi compreender a evolução da aplicação da cirurgia de *bypass* sem circulação extra-corpórea, avaliando as suas vantagens e desvantagens. O objetivo secundário foi determinar grupos em que os benefícios desta técnica se sobrepusessem a potenciais desvantagens.

Métodos Foi feita uma revisão do estado da arte da cirurgia de *bypass* coronário sem circulação extra-corpórea com recurso a análise de publicações científicas, esclarecendo o seu relevo na cirurgia cardíaca.

Resultados A cirurgia de *bypass* coronário sem circulação extra-corpórea apresenta melhor prognóstico relativamente à ocorrência de acidente vascular cerebral, inflamação, hemorragia e lesão renal no pós-cirúrgico, assim menor período de internamento hospitalar. Por outro lado, a melhor manipulação cardíaca da cirurgia convencional, possibilitada pela cardioplegia, permite uma maior patência dos excertos, conduzindo a uma revascularização mais eficaz. Observou-se a existência de grupos específicos de doentes de alto risco associados a doença multivaso e diabetes, doença renal crónica, doença aórtica, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ou gravidez que beneficiam largamente desta técnica cirúrgica.

Conclusões A cirurgia de *bypass* coronário sem circulação extra-corpórea revela-se como uma técnica imprescindível para o cirurgião cardíaco e o seu potencial benéfico é grande. A experiência da cirúrgica apresenta-se como um dos fatores mais relevantes para o sucesso desta abordagem. Tendo em conta os seus riscos e benefícios, conclui-se que a cirurgia de *bypass* coronário sem circulação extra-corpórea apresenta resultados vantajosos para um grande número de doentes, apresentando maior impacto em alguns grupos específicos. Reconhece-se ainda assim, no entanto a necessidade de aprofundar a investigação do tema.

Palavras-chave: revascularização miocárdica, circulação extra-corpórea, *off-pump*.

Abstract

Background Coronary bypass surgery without extracorporeal circulation is presented as a viable solution in cardiac bypass surgery and currently is gaining weight in the surgical community.

Objectives The main objective of this review was to understand the evolution of the implementation of bypass surgery without extracorporeal circulation, assessing its advantages and disadvantages. The secondary objective was to determine groups in which the benefits of this technique could overlap the potential disadvantages.

Methods A state of the art review of coronary bypass surgery without extracorporeal circulation was performed using scientific publications analysis for clarification of its importance in cardiac surgery.

Results Coronary bypass surgery without extracorporeal circulation shows better prognosis in respect to the occurrence of stroke, inflammation, bleeding and renal injury in post-surgical and is associated with a shorter period of hospitalization. On the other hand, best cardiac manipulation, enabled by cardioplegia in the conventional surgery, allows a better patency of the grafts leading to a more effective revascularization. It was found specific high-risk patients groups' associated with multivessel disease and diabetes, chronic kidney disease, aortic disease, heart failure with a significant reduced ejection fraction or pregnancy that largely benefit from this surgical technique.

Conclusions The coronary bypass surgery without extracorporeal circulation has proved to be an indispensable technique for cardiac surgeons and its potential benefit is immense. The surgical experience is presented as one of the most important factors for the success of this approach. Taking into account its risks and benefits, coronary bypass surgery without extracorporeal circulation has advantageous results for a large number of patients, with even greater emphasis in some specific groups. Nevertheless, it is recognized the need for further research.

Keywords: Myocardial revascularization, extracorporeal circulation, off-pump.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Humberto Machado, por toda a sua orientação, disponibilidade e amizade que tornaram este projeto possível.

Aos meus pais Luísa e José, por todo o apoio, princípios e exigência que me fizeram vingar em todo o meu percurso.

À minha irmã Inês e ao meu cunhado André, pela sua amizade e bons momentos.

À minha avó Sebastiana, que nunca deixará de acreditar em mim.

A todos os Bartolos, pela amizade e apoio neste percurso universitário.

Ao Reinado, por todos estes anos recheados dos melhores momentos.

Finalmente à Mariana, porque esteve e estará sempre do meu lado, por um apoio incondicional, uma paciência inigualável, amizade única e muito mais.

Índice

| | |
|---|-----|
| Resumo | II |
| Abstract | III |
| Agradecimentos | IV |
| Índice | V |
| Lista de abreviaturas | VI |
| Introdução | 1 |
| Objetivos | 2 |
| Material e métodos | 2 |
| Relevância clínica | 2 |
| Resultados | 3 |
| Discussão | 4 |
| 1. <i>Aterosclerose e doença coronária</i> | 4 |
| 2. <i>Cirurgia de revascularização cardíaca</i> | 6 |
| 3. <i>Cirurgia de revascularização cardíaca sem circulação extra-corpórea</i> | 8 |
| 3.1 Eficácia da revascularização | 11 |
| 3.2 AVC | 11 |
| 3.3 Hemorragia e transfusão | 12 |
| 3.4 Lesão renal | 12 |
| 3.5 Resposta inflamatória | 13 |
| 3.6 Grupos específicos | 14 |
| Conclusões | 16 |
| Referências bibliográficas | 17 |

Lista de abreviaturas

AVC – Acidente vascular cerebral

BCP – *Bypass* Cardiopulmonar

CI – Cardiopatia isquêmica

CEC – Circulação extra-corpórea

CBC – Cirurgia de *bypass* coronário

CRC – Cirurgia de revascularização cardíaca

DCA – Doença coronária aterosclerótica

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

ICP – Intervenção coronária percutânea

RC – Revascularização cardíaca

SCA – Síndrome coronário agudo

SRIS – Síndrome de resposta inflamatória sistêmica

Introdução

A doença coronária aterosclerótica (DCA) é uma das doenças crônicas mais prevalentes sendo causa líder de morbimortalidade cardiovascular nos países desenvolvidos (Carmona *et al.* 2016; Kuss *et al.* 2010). A fisiopatologia da cardiopatia isquêmica (CI) está intimamente relacionada com a doença coronária e o condicionamento que esta impõe às necessidades metabólicas miocárdicas. A extensão e gravidade da doença coronária tem impacto na sua forma de apresentação que se pode traduzir em: angina estável, angina instável, enfarte agudo do miocárdio sem ou com supradesnivelamento do segmento ST e nos casos mais graves morte súbita. Como referido, a sua elevada incidência mundial incita a investigação científica na melhoria dos tratamentos adotados e na pesquisa de novas terapias. Atualmente, no tratamento da doença cardíaca isquêmica, as diferentes abordagens contemplam uma avaliação e redução dos fatores de risco, tratamento farmacológico com múltiplos grupos de fármacos e a revascularização cardíaca. A última compreende dois procedimentos distintos contemplando a intervenção coronária percutânea e a cirurgia de *bypass* coronário (Kasper *et al.* 2015).

O objetivo primordial de todas as cirurgias de revascularização é a realização de um procedimento de baixa morbidade e mortalidade, que a longo prazo melhore a sobrevida, reduza a sintomatologia e dispense a necessidade de novo procedimento de revascularização (Carmona *et al.* 2016).

A técnica de eleição para a cirurgia de revascularização miocárdica permanece a cirurgia de *bypass* coronário (CBC) com circulação extra-corpórea (CEC), sendo esta abordagem a mais utilizada mundialmente. No entanto, quando é evitado o *bypass* cardiopulmonar (BCP), são aceites potenciais benefícios em termos de mortalidade e proteção do órgão alvo. A CBC sem CEC tem sido um tema controverso e alvo de debate, principalmente no que diz respeito à técnica e aos seus resultados (Sepehrpour *et al.* 2016; Carmona *et al.* 2016; Sellke & Ruel 2010).

Nas últimas duas décadas observou-se um decréscimo na relevância da cirurgia de *bypass* coronário (CBC) em contexto de enfarte agudo do miocárdio (EAM), uma vez que o avanço das terapêuticas trombolíticas e da intervenção coronária percutânea (ICP) veio apresentar uma solução significativamente menos invasiva e com resultados excelentes. Apesar destes adventos médicos, por vezes estas técnicas não só não apresentam os resultados esperados, como podem originar complicações (angina pós-enfarte), o que expõem a CBC como recurso importante neste grupo de doentes (Fattouch *et al.* 2009).

Muitos estudos sugerem que a CBC sem CEC necessita de menos recursos, menor tempo de internamento e está associada a menor morbidade e hemorragia no intra-operatório.

Objetivos

Os objetivos desta revisão são reavaliar a aplicabilidade da cirurgia de *bypass* coronário sem circulação extra-corpórea, as suas vantagens, desvantagens, resultados e benefícios grupo-específicos.

Material e métodos

Foi feita uma revisão do estado da arte da cirurgia de *bypass* coronário sem circulação extra-corpórea, recorrendo à análise de publicações científicas para esclarecimento da sua importância e relevo na cirurgia cardíaca. Os motores de pesquisa mais utilizados foram *Pubmed* e *Google Scholar*.

Relevância clínica

O ressurgimento da cirurgia de *bypass* coronário sem circulação extra-corpórea incitou nova investigação sobre os limites da sua aplicabilidade. Os potenciais benefícios para o doente tornam imprescindível um olhar mais profundo sobre esta técnica nos contornos da cirurgia cardíaca.

Resultados

A CBC sem CEC é mais eficaz na diminuição número de complicações no período pós-cirúrgico; menor ocorrência de AVC e risco de mortalidade associado, menor taxa transfusional, menor reação inflamatória geral, recuperação mais rápida do doente e menor tempo de internamento. A recuperação do músculo cardíaco ocorre também mais prontamente neste tipo de cirurgia.

Os resultados são nitidamente superiores em determinados grupos de doentes: com patologia aórtica, com diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, diabéticos com doença multivaso e doentes renais crónicos.

A cirurgia *off-pump* apresenta uma eficácia de revascularização miocárdica e patência do enxerto inferiores à cirurgia convencional. A conversão de urgência para a última esta associada a maior morbimortalidade.

Discussão

1. Aterosclerose e doença coronária

A disfunção endotelial tem sido descrita como sendo o passo inicial do desenvolvimento da lesão aterosclerótica. A aterosclerose é um processo inflamatório ativo que consiste na maior deposição de lipoproteínas oxidadas em conjunto com outros elementos celulares (células músculo liso, células espongiformes) na camada íntima das artérias que, ao ligarem-se a componentes da matriz celular, sedimentam o seu crescimento e permanência. Estes componentes formam as chamadas placas de ateroma e podem ter diferentes níveis de fibrose. A formação da placa está associada a uma desregulação da resposta inflamatória endotelial, bem como a um processo de deposição de cálcio que leva a alterações do fluxo sanguíneo. A doença aterosclerótica avançada é um estado inflamatório não resolvido, no qual a vulnerabilidade da placa é a condição que determina a sintomatologia. A rutura da placa e a formação de trombo no local são os dois eventos responsáveis pela maioria dos eventos clínicos relacionados com a doença: enfarte agudo do miocárdio (EAM), angina instável, acidente vascular cerebral e morte súbita (Kasper *et al.* 2015; Linton *et al.* 2000).

Embora qualquer artéria possa ser afetada, as artérias coronárias epicárdicas constituem uma das principais localizações da doença aterosclerótica, tal como as artérias cerebrais e a aorta. Os principais fatores de risco associados são disfunção lipídica (elevados níveis plasmáticos de lipoproteínas de baixa densidade e baixos níveis de lipoproteínas de alta densidade), tabagismo, doença hipertensiva, diabetes melitos e obesidade.

A doença aterosclerótica coronária culmina na lesão isquémica do miocárdio. Esta lesão ocorre com a diminuição do fluxo sanguíneo observado nas artérias coronárias pela trombose oclusiva aguda do lúmen, o que provoca um desequilíbrio entre as necessidades musculares cardíacas e a capacidade da resposta arterial (Linton *et al.* 2000). As manifestações clínicas da DCA em função da sua extensão e gravidade são a angina estável, a angina instável, o enfarte agudo do miocárdio sem e com supradesnivelamento do segmento ST e, nos casos mais graves, a morte súbita (Kasper *et al.* 2015).

Epidemiologicamente, a CI representa uma das mais relevantes patologias a nível mundial no que diz respeito à morbimortalidade cardiovascular, relacionando-se com um elevado peso económico. Nos Estados Unidos, a CI é a doença crónica grave mais comum com maior potencial de mortalidade com cerca de 13 milhões de doentes diagnosticados. É crucial compreender que o número de mortes associado à CI tem vindo a diminuir, fruto de um conjunto de políticas e ações que permitiram o diagnóstico precoce, melhor acompanhamento e

tratamento e, sobretudo uma maior consciência e educação populacional relativamente aos fatores de risco modificáveis (Kasper *et al.* 2015).

A angina estável representa a mais prevalente manifestação da doença arterial coronária crónica, causada por um episódio transitório de isquemia miocárdica. Nas populações ocidentais, a incidência anual desta doença nos homens entre os 45 e 65 anos é de aproximadamente 1%, sendo a sua incidência ligeiramente superior nas mulheres antes dos 65 anos. A fator idade por si só representa um fator de risco *major*, com uma incidência de 4% na faixa etária dos 75-84 anos para ambos os sexos. A taxa de mortalidade anual associada a esta doença está entre 1.2% e 2.4% sendo a incidência da mortalidade cardíaca de entre 0.6% e 1.4%, e a incidência de EAM não fatal de 0.6% (Montalescot *et al.* 2013).

Os síndromes coronários agudos (SCA) representam um outro grupo da CI, compostos pela angina instável, EAM sem e com supradesnivelamento do segmento ST. A angina instável é definida como a ocorrência de um episódio de isquemia miocárdica em repouso ou em exercício mínimo, na ausência de necrose dos cardiomiócitos, sendo apenas a apresentação clínica que a diferencia da angina estável (Roffi *et al.* 2015; Kasper *et al.* 2015). A distinção entre o diagnóstico de angina instável e EAM sem supradesnivelamento ST baseia-se na elevação dos biomarcadores de necrose miocárdica no último que traduz pior prognóstico. A distinção entre os dois últimos SCA é feita pela eletrocardiografia e avaliação da existência de supradesnivelamento do segmento ST. O EAM com supradesnivelamento do segmento ST constitui o SCA de maior risco prognóstico e é despoletado por uma interrupção abrupta do fluxo coronário associado a sintomas de isquemia miocárdica (Steg *et al.* 2012; Kasper *et al.* 2015).

De um modo geral, o tratamento da CI é constituído por três grandes pilares: correção dos fatores de risco modificáveis, tratamento farmacológico e a revascularização cardíaca (Kasper *et al.* 2015; Montalescot *et al.* 2013; Roffi *et al.* 2015; Steg *et al.* 2012). A hiperlipidemia, hipertensão, tabagismo, doença pré-diabética e obesidade constituem os fatores de risco modificáveis que devem ser sempre identificados e corrigidos durante o acompanhamento destes doentes, sendo a sua importância no tratamento inquestionável (Kasper *et al.* 2015; Montalescot *et al.* 2013).

A terapia farmacológica é a primeira linha de tratamento na maioria dos casos, cada vez mais eficaz e com maior alternativa entre fármacos e em combinações. Os objetivos variam consoante a gravidade da doença, podendo ser direcionado apenas para o tratamento sintomático da isquemia ou, por outro lado, para eventuais causas como é o caso da terapia antiplaquetária e anticoagulante, anti-hipertensiva, antilipídicos e antidiabéticos (Kasper *et al.* 2015; Roffi *et al.* 2015; Steg *et al.* 2012; Montalescot *et al.* 2013).

A revascularização cardíaca surge como última recurso no tratamento da CI, contemplando a ICP e a CBC.

A ICP é o procedimento de revascularização coronária mais efetuado atualmente, sendo realizadas 1 milhão de intervenções anualmente a nível mundial, o que corresponde ao dobro dos restantes procedimentos de revascularização. A ICP constitui um procedimento pouco invasivo e com excelentes resultados que pode ter origem num cateterismo cardíaco diagnóstico. No caso de necessidade de intervenção, o cateter colocado na artéria doente tem como objetivo fazer passar um fio guia para posterior orientação dos balões de angioplastia, permitindo assim a revascularização (Kasper *et al.* 2015; Roffi *et al.* 2015; Miyahara *et al.* 2008).

A CBC constitui a última linha de tratamento por ser a opção terapêutica mais invasiva e que comporta mais riscos para o doente. As duas principais técnicas cirúrgicas, a cirurgia de *bypass* coronário com recurso a circulação extra-corpórea ou também designada *on-pump*, e a cirurgia de *bypass* coronário sem circulação extra-corpórea ou *off-pump*. Estas duas técnicas tem sido vastamente debatidas nas últimas duas décadas no que diz respeito aos seus resultados, tornando a sua investigação extensa e a um ritmo que parece não abrandar devido à importância e ao impacto que pode ter na abordagem dos doentes.

Uma outra técnica tem surgido como possível solução para complementar as lacunas das duas anteriores. A cirurgia *on-pump beating heart* parece ser fruto de uma junção das duas técnicas apresentando resultados promissores (Miyahara *et al.* 2008).

2. Cirurgia de revascularização cardíaca

O procedimento cirúrgico de revascularização cardíaca (RC) foi introduzido em meados dos anos 50, tendo evoluído ao longo de 60 anos de experiência como técnica cirúrgica. René Favaloro é considerado o pai da cirurgia de revascularização cardíaca, não por ter sido o primeiro a executar o procedimento, mas sim por apresentar uma reprodutibilidade de resultados que permitiram validar esta técnica e expôr a sua importância e impacto nos doentes (Head *et al.* 2013).

A cirurgia de revascularização miocárdica reduz a mortalidade nos doentes com doença coronária extensa. A técnica mais comumente usada, a cirurgia de *bypass* coronário *on-pump* está associada a uma mortalidade peri-operatória de 2%, no entanto o enfarte miocárdico, o acidente vascular cerebral (AVC) e a falência renal aguda estão associados a uns adicionais 5 a 7% nestes doentes (Lamy *et al.* 2012). A adição de 1-2% de morbilidade está também associada à hemorragia, complicações pulmonares e infeções da ferida operatória no período precoce de risco (3 meses) (The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2014).

A CBC tem como objetivo primário a revascularização das artérias coronárias que apresentem estenose luminal com comprometimento do fluxo sanguíneo, reduzindo assim a

viabilidade do miocárdio. Para obter uma revascularização eficaz é fundamental compreender que a viabilidade do *bypass* está intimamente associada às características do vaso anastomosado, à área correspondente do miocárdio, às condições cirúrgicas e à experiência do cirurgião. As características da artéria abordada também são de elevada importância para um bom prognóstico cirúrgico (The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2014).

Atualmente, o procedimento de RC é uma opção terapêutica amplamente utilizada, tendo já provado a sua eficácia e benefícios comparativamente a terapias farmacológicas isoladas (Head *et al.* 2013). Diversos estudos compararam as várias opções terapêuticas para os doentes com doença coronária. Concluiu-se que nos doentes submetidos a CRC, a mortalidade cardíaca aos dez anos, bem como a ocorrência de angina e enfarte agudo do miocárdio eram significativamente menores (The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2014).

A cirurgia de CBC pode ser executada com ou sem BCP, a última conhecida como cirurgia *beating heart* ou *off-pump*. Graças à habilidade cirúrgica e aos avanços tecnológicos que permitem a imobilização parcial do campo cirúrgico a tratar, a CBC pode ser realizada com sucesso em qualquer vaso coronário no coração a bater (Ozulku *et al.* 2016). Porém, apesar deste avanço, parte da morbidade da RC está associada à circulação extracorporeal e à clampagem da aorta para o acesso do BCP, o que realça a importância da alternativa cirúrgica *off-pump* (The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2014).

No caso dos doentes com doença coronária estável, a vantagem da CBC como terapia inicial foi observada através de uma meta-análise que mostrou superioridade no aumento da sobrevivência, em particular nos doentes com doença na porção proximal da artéria descendente anterior esquerda. Foi também constatado que esta opção terapêutica beneficiava sobretudo os doentes com sintomatologia mais grave e com função ventricular esquerda diminuída (The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2014).

Uma outra possível indicação para a realização de CBC contempla os doentes com enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, nos quais a anatomia coronária não permita ICP, exista uma grande área de miocárdio em risco e a artéria relacionada com o enfarte se mostre patente. Também nos doentes em choque cardiogénico com anatomia coronária desfavorável à ICP, a CBC deve ser considerada (The Task Force on Myocardial

Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2014; Fattouch *et al.* 2009).

Por outro lado, a CBC frequentemente não é a opção terapêutica indicada e os seus benefícios não se encontram comprovados no caso de doentes com EAM com supradesnivelamento do segmento ST em que a ICP não foi eficaz, quando a oclusão coronária é incompatível com ICP e na presença de sintomas refratários à ICP, visto que na maioria destes casos, o tempo necessário para a reposição cirúrgica da reperfusão cardíaca é demasiado demorada e os riscos inerentes a este procedimento estão aumentados (The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2014).

O período de risco precoce depois de uma CBC compreende os primeiros 3 meses e é multifatorial, depende da técnica cirúrgica aplicada e das comorbilidades do doente (Ozulku *et al.* 2016; Puskas *et al.* 2009). No que diz respeito aos resultados de uma CBC, um importante indicador a ter em consideração será a eficácia da revascularização, podendo esta ser definida segundo os seguintes parâmetros: o tamanho do vaso, a extensão e gravidade da lesão, a carga isquémica provocada pela lesão e a viabilidade território do miocárdio associado ao vaso. Na prática cirúrgica usa-se uma definição anatómica da eficácia de revascularização que se traduz para todos os vasos epicárdicos num comprimento igual ou superior a 1.5 mm, nos quais existia uma redução de diâmetro igual ou superior a 50%, em pelo menos uma imagem angiográfica (The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2014).

3. Cirurgia de revascularização cardíaca sem circulação extra-corpórea

Ao abordar esta técnica cirúrgica é inevitável a comparação com o método convencional, este paralelismo torna-se necessário para compreender as potenciais vantagens e a extensão da sua futura aplicabilidade, ainda que em grupos específicos.

As comorbilidades associadas ao BCP criaram a necessidade de desenvolver uma técnica para solucionar esta questão, ressurgindo em 1990 a CBC sem CEC. Esta técnica pode ser encontrada na literatura como tendo sido alvo de investigação entre os anos 60 e 70, contudo o advento do BCP veio revolucionar a CRC. No entanto, nas duas últimas décadas foi possível observar uma tendência crescente na adoção da CBC sem CEC no mundo da cirurgia cardíaca aumentando exponencialmente a investigação sobre a sua importância e aplicabilidade. O BCP está associado a elevada morbidade devido à sua natureza não fisiológica. O contacto dos componentes sanguíneos com a superfície do circuito, a manipulação arterial inerente ao *bypass*,

e a lesão de reperfusão são os principais fatores desencadeantes de uma resposta inflamatória no pós-operatório. Entretanto, estas não são as únicas desvantagens visto que, associado ao BPC está ainda a presença de um fluxo sanguíneo não pulsátil, hipotermia, a própria duração do BCP, hipoperfusão e a potencial formação de microêmbolos de origem gasosa, fatores que contribuem para a lesão do miocárdio e AVC (Edwards & Huang 2010; Tintoiu *et al.* 2016).

A complexidade do procedimento cirúrgico pode surgir como um obstáculo mesmo para os cirurgiões mais experientes, tendo no entanto evidência de bons resultados no cirurgião treinado. Como se trata de um procedimento sem cardioplegia, o posicionamento do órgão alvo e a sua estabilização são princípios-chave que devemos ter em mente para um resultado ótimo de revascularização. O facto de estarmos perante uma cirurgia sem cardioplegia constitui um desafio para o anestesista, visto que as mudanças frequentes no posicionamento da mesa operatória e do próprio coração causam variações hemodinâmicas que devem ser prontamente corrigidas, sendo um procedimento altamente exigente no que respeita à monitorização cardíaca (Tintoiu *et al.* 2016).

Em relação a preservação do miocárdio durante o procedimento, a CBC sem CEC apresenta-se como técnica capaz de manter a circulação coronária evitando a isquemia miocárdica global e pós-cirúrgica associadas à cirurgia convencional, eventos que contribuem para a morbidade e disfunção ventricular esquerda pós-operatória. Na avaliação da contractilidade cardíaca, através ecocardiografia transesofágica e com recurso ao *Wall motion Score index* observou-se uma diferença estatística positiva relevante no movimento da parede cardíaca em dois períodos (2 e 4 horas) na cirurgia *off-pump* comparativamente à cirurgia *on-pump* (Fattouch *et al.* 2009). Este dados comprovam que a recuperação do músculo cardíaco na CBC sem CEC ocorre mais prontamente, muito provavelmente devido à melhor irrigação do tecido muscular durante o período intra-operatório e à ausência de cardioplegia (Fattouch *et al.* 2009).

No que diz respeito ao pós-operatório precoce e tardio deste tipo de cirurgia, pode-se observar na literatura números e conclusões muito díspares. As principais variáveis avaliadas após uma cirurgia cardíaca são: mortalidade, eventos cardiovasculares *major* (isquemia miocárdica, EAM e AVC), arritmias de novo - fibrilação auricular, hemorragia e taxa transfusional, insuficiência renal, disfunção neurológica e tempo de internamento (Tintoiu *et al.* 2016).

A estratificação dos doentes antes de uma cirurgia cardíaca permite prever a maior ocorrência de eventos cardíacos *major* e morte nos grupos de alto risco. Uma ferramenta validada para diversos tipos de cirurgia cardíaca é o EuroSCORE II, um método que calcula a mortalidade operatória prevista nos doentes submetidos a cirurgia cardíaca (Nashef *et al.* 1999). Na tentativa de validar o EuroSCORE II para a CBC sem CEC, Borde *et al.* concluíram que este teve capacidade de prever mortalidade nesta técnica cirúrgica, calculando um risco de

mortalidade de 2.03%, valor próximo dos 2.39% de mortalidade global observada. Uma das complicações da cirurgia *off-pump* é quando, em situação de emergência, se converte para cirurgia *on-pump* e, por isso, durante todas as CBC sem CEC, o BCP deve estar imediatamente pronto para ser utilizado (Wang *et al.* 2015; Borde *et al.* 2015). As principais causas para conversão da CBC sem CEC para CBC com CEC relacionam-se com complicações hemodinâmicas, arrítmicas e do acesso cirúrgico. A conversão de urgência para cirurgia *on-pump* ocorreu em 6.53% dos doentes devido sobretudo a complicações hemodinâmicas, especificamente durante o enxerto da artéria oblíqua marginal (Borde *et al.* 2015). De facto, a taxa de conversão para a cirurgia convencional com recurso ao BCP ronda os 3% a 8% (Lamy *et al.* 2012; Edgerton *et al.* 2003; Salve *et al.* 2015; Bakaeen *et al.* 2014). Curiosamente, a conversão por sua vez está associada a uma maior mortalidade (entre 6% a 15%) e uma incidência significativamente superior de complicações pós-cirúrgicas (Edgerton *et al.* 2003; Salve *et al.* 2015; Sellke *et al.* 2005). Considerando a conversão como uma variável significativa que contribui para a mortalidade, a inclusão desta no EuroSCORE II é útil na estratificação dos doentes de alto risco, nos quais um score alto pode ser um preditor *major* de conversão intraoperatória para CBC com CEC (Borde *et al.* 2015).

Os cuidados com os doentes no pós-cirúrgico da CBC sem CEC são muito semelhantes aos da cirurgia convencional. Observou-se que nos doentes sujeitos a CBC sem CEC o período de internamento geral hospitalar era inferior, havia menor recurso a ventilação mecânica e apresentavam melhor preservação das funções neurocognitivas (Al-Ruzzeah *et al.* 2006; Renner *et al.* 2013). O estabelecimento de um plano de intervenção multidisciplinar peri-operatório permitem colocar o doente num modelo de *ultra fast track*. A anestesia *ultra fast-track* com extubação ainda no bloco é um procedimento possível e de baixo risco. A extubação imediata no pós-cirúrgico permite reduzir a necessidade de cuidados hospitalares, previne o trauma da via aérea e pulmonar, melhora o *output* cardíaco pela respiração espontânea e diminui o stresse do doente. Deste modo, este modelo aplicado ao doente *off-pump* parece estar associada a uma recuperação mais rápida e a um menor número de dias de internamento com diminuição das comorbilidades associadas (Bainbridge & Cheng 2015; Hemmerling *et al.* 2013).

A mortalidade precoce ou tardia tem um elevado peso na validação de qualquer técnica cirúrgica, sendo sem dúvida um dos seus principais pilares. Desanimadoramente, algumas investigações mostram resultados desfavoráveis em relação à cirurgia *off-pump*. De facto, a literatura mais recente tem vindo a demonstrar um perfil idêntico no que respeita à mortalidade a curto e médio prazos, e nenhuma das técnicas cirúrgicas pode ser enaltecida como significativamente superior relativamente à demais (Lamy *et al.* 2012; Lamy *et al.* 2013; Sellke *et al.* 2005; Møller *et al.* 2010; Kirmani *et al.* 2016).

3.1 Eficácia da revascularização

A eficácia de revascularização do procedimento é citada como uma das grandes desvantagens da CBC sem CEC em diversos estudos, sendo descrita como significativamente inferior em comparação a outras técnicas e estando associada a resultados inferiores de patência do enxerto, a curto e longo prazos (Wang *et al.* 2015; Edwards & Huang 2010; The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2014). Através de angiografia, Al-Ruzzeh *et al.* avaliaram a patência dos enxertos na CBC sem CEC comparando com um grupo sujeito a CBC com CEC, não encontrando significado estatístico entre os valores nos dois grupos (Al-Ruzzeh *et al.* 2006). De forma concordante, a medida da reserva do fluxo coronário é usada como técnica para avaliar a patência dos enxertos (artéria mamária interna ou veia safena) na CBC. Ozulku *et al.* analisaram prospectivamente esta medida em dois grupos de doentes submetidos a CRC aos 6 e 12 meses de seguimento. Nos doentes submetidos a CBC com CEC, apesar de um efeito desfavorável inicial, não foram encontradas diferenças significativas nesta medida em relação aos doentes submetidos a CBC sem CEC (Ozulku *et al.* 2016). De certa forma, os resultados inferiores da patência do enxerto parecem manter esta técnica em segundo plano, apesar dos seus potenciais benefícios. Na literatura é sugerido que a sua realização deve apenas ser feita por profissionais de elevada experiência permitindo assim um nível de eficácia de revascularização desejável, idêntico ao obtido na cirurgia convencional (Ozulku *et al.* 2016; Liu *et al.* 2016). De facto, devido às características da técnica, a CBC sem CEC apresenta alguns desafios na mobilização cardíaca podendo apresentar piores resultados em função da área a abordar (Carmona *et al.* 2016).

Atualmente existem simuladores e modelos animais que permitem desenvolver esta técnica cirúrgica capacitando os cirurgiões não habilitados para este tipo complexo de cirurgia. Apesar de estes modelos serem de elevada importância no processo de aprendizagem, a experiência em cirurgia cardíaca é uma mais-valia nas situações mais complexas independentemente da técnica de cirurgia realizada (Liu *et al.* 2016).

3.2 AVC

A menor incidência de AVC em doentes sujeitos a CBC sem CEC é um dos grandes benefícios desta técnica (Afilalo *et al.* 2012; Brizzio *et al.* 2010; Nishiyama *et al.* 2009; Kirmani *et al.* 2016). Brizzio *et al.* dedicaram-se a investigar a mortalidade associada ao AVC na CBC sem CEC. Genericamente, os resultados do pós-operatório eram significativamente melhores relativamente à cirurgia convencional, particularmente observaram a menor ocorrência de AVC.

Um dos valores mais significativos que apresentaram foi a redução em 84% no risco de mortalidade associado ao AVC pós-cirúrgico (Brizzio *et al.* 2010). Relativamente ao padrão temporal do AVC, Nishiyama *et al.* avaliaram-no na CBC sem CEC e CBC com CEC e concluíram que os doentes que eram sujeitos à primeira técnica cirúrgica apresentaram um risco significativamente inferior de AVC precoce pós-cirúrgico, contudo a ocorrência AVC no período tardio não apresentou significância estatística (Nishiyama *et al.* 2009).

3.3 Hemorragia e transfusão

A diminuição da hemorragia e necessidade transfusional surgem na literatura como potenciais benefícios da CBC sem CEC (Lamy *et al.* 2012; Sellke *et al.* 2005; Chen & Hsu 2016; Brinkman *et al.* 2015; Dhurandhar *et al.* 2015; Paparella *et al.* 2015). De facto, o perfil menos invasivo do procedimento e a menor necessidade de recorrer a agentes anticoagulantes parece justificar as menores perdas. Jeng-Wei Chen e Ron-Bin Hsu conduziram um estudo com o objetivo de avaliar a taxa de transfusão sanguínea na CBC sem CEC em função da experiência do cirurgião. Os autores chegaram à conclusão que a última estava associada a uma redução de necessidade transfusional em 33% (Chen & Hsu 2016). A experiência do cirurgião revela-se novamente como um fator *major* no sucesso do procedimento cirúrgico onde profissionais com maior experiência obtiveram valores de necessidade transfusional muito inferiores aos restantes. Ainda relativamente à necessidade transfusional, Paparella *et al.* compararam os resultados nos dois tipos de cirurgia em doentes com anemia perioperatória e mais uma vez observou-se uma menor taxa transfusional e menor período de internamento na unidade de cuidados intensivos (Paparella *et al.* 2015). Desta forma, em vários estudos a menor necessidade de transfundir parece ser sistematicamente um resultado positivo associado à cirurgia *off-pump*.

3.4 Lesão renal

A função renal constitui um dos temas debatidos na literatura da cirurgia cardíaca. A incidência de lesão renal aguda constitui uma frequente e perigosa complicação da cirurgia cardíaca, associada a elevada morbimortalidade. O potencial efeito deletério do BCP para o rim evidencia a necessidade de investigar se a cirurgia *off-pump* pode contornar este inconveniente. Apesar de contornar o BCP, a CBC se CEC não demonstrou nenhum benefício na redução da lesão renal aguda, lesão renal aguda com necessidade de diálise ou aumento da sobrevida a longo prazo (Mazzone *et al.* 2016). De forma concordante, em dois outros estudos, não foi observada nenhuma diferença estatística significativa no que diz respeito à ocorrência de lesão

renal aguda nem em relação à necessidade de diálise no pós-cirúrgico em doentes sem disfunção renal prévia (Shroyer *et al.* 2010; Hynes *et al.* 2016)

3.5 Resposta inflamatória

De um modo geral, a síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS) apresenta-se ainda hoje como um obstáculo inerente à cirurgia cardíaca. Aparentemente, a CBC sem CEC não é capaz de ultrapassar totalmente esta condição, no entanto parece apresentar um perfil diferente comparativamente à cirurgia convencional. Biglioli *et al.* dedicaram-se a comparar o efeito inflamatório, homeostático e o stresse oxidativo na CBC sem CEC comparativamente com a cirurgia convencional. Concluíram que a grande vantagem da nova técnica estava associada a um conjunto restrito de marcadores inflamatórios nas primeiras horas após o procedimento. A elevação dos marcadores inflamatórios foi consideravelmente superior na cirurgia convencional, no entanto com o passar das horas, o perfil inflamatório dos doentes submetidos às diferentes técnicas acabou por se igualar, sendo que este padrão se observou em outros estudos. O BCP é o fator desencadeante *major* na resposta inflamatória precoce, justificando o menor aumento do perfil inflamatório na CBC sem CEC, por sua vez, o trauma cirúrgico apresenta-se como fator dominante na resposta inflamatória tardia sendo compreensível que os perfis inflamatórios se igualem com o pós-cirúrgico (Biglioli *et al.* 2003; Sondekoppam *et al.* 2014).

Relativamente ao stresse oxidativo, este resulta sucintamente de um desequilíbrio entre os agentes antioxidantes e a formação de radicais livres. O BCP constitui um fator de importância *major* no aumento do stresse oxidativo, uma das causas relacionada com a lesão miocárdica pós-cirúrgica. Evitando o BCP constatou-se uma redução evidente relativamente a este parâmetro constituindo mais um ponto favorável a esta técnica (Biglioli *et al.* 2003; Caparrós *et al.* 2005).

A SRIS exhibe também um papel importante na incidência de complicações neurológicas pós-cirúrgicas, sendo que a diminuição da sua incidência (44%) torna esta técnica cirúrgica adequada nos grupos de maior risco (Wang *et al.* 2015).

A avaliação da variação dos valores de proteína C reativa no soro mostrou-se significativamente aumentada na CBC sem CEC. Contraditoriamente ao observado nos restantes parâmetros inflamatórios, esta elevação ainda que de baixa especificidade, remete para uma possível associação com a ocorrência de uma reação inflamatória inerente ao procedimento cirúrgico, sendo um ponto interessante a investigar com maior profundidade (Brinkman *et al.* 2015; Bicer *et al.* 2014)

A ilusão inicial de que a resposta inflamatória menos marcada na cirurgia *off-pump* era um ponto positivo relevante tornou-se mais ténue quando se constatou também que a libertação

de uma citocina com papel cardioprotetor contra isquemia (interleucina-10) estava diminuída nos doentes submetidos a esta técnica (Vallely *et al.* 2001). Apesar disso, a elevada redução das complicações associadas à inflamação justificam a vantagem desta técnica.

3.6 Grupos específicos

Em teoria, a CBC sem CEC representa a melhor opção para o doente que sofreu um EAM, visto que é possível preservar a circulação coronária durante o procedimento cirúrgico, evitando a isquemia miocárdica bem como a possível lesão durante a reperfusão (Fattouch *et al.* 2009).

Relativamente aos grupos específicos de doentes que beneficiam com a CBC sem CEC verificou-se, os doentes com alto risco de complicações inerentes ao BPC e à manipulação aórtica são os que mais tiram proveito da CBC sem CEC, sendo este o procedimento mais indicado nestes grupos, advindo desta cirurgia uma redução da taxa de mortalidade e de outras complicações (Halkos & Puskas 2010; Kowalewski *et al.* 2016).

Um dos grupos de doentes que mais beneficia desta técnica são os que apresentam patologia aórtica. A manipulação aórtica constitui por si só um risco acrescido da CBC convencional sendo que a presença de doença nesta artéria constitui um fator de pior prognóstico. Então, a ideia de que a CBC sem CEC pode resolver este problema surge naturalmente sendo corroborada pela evidência científica. Desta forma, este grupo de doentes beneficia largamente com esta técnica (Mishra *et al.* 2006; Sharony *et al.* 2004; Sharony 2003).

No que diz respeito aos doentes diabéticos com doença multivaso, Emmert *et al.*, constataram que na CBC sem CEC, estes apresentaram menor mortalidade e resultados pós-cirúrgicos superiores. Foi também observado que a realização de um maior número de enxertos se traduziu numa melhoria dos resultados a longo prazo e que a eficácia da revascularização não se viu comprometida pela técnica em estudo (Emmert *et al.* 2011). Nos doentes diabéticos foi também mostrado a menor ocorrência de necessidade de transplante renal após a cirurgia (Renner *et al.* 2013).

O BCP constitui um fator de risco independente para a ocorrência de lesão renal aguda. No grupo dos doentes com doença renal crónica em estadios avançados, existe evidência que a cirurgia off-pump associa-se a menor mortalidade hospitalar e menor necessidade de diálise de novo. No entanto, a longo prazo, os doentes sujeitos a diálise apresentam maior mortalidade se sujeitos a esta técnica (Chawla *et al.* 2012; Dewey *et al.* 2006; Ascione *et al.* 2001).

A doença coronária constitui a principal causa para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Com uma prevalência de 2% na população mundial, a insuficiência cardíaca constitui uma síndrome clínica que leva a hospitalizações frequentes, redução de qualidade e esperança

media de vida neste grupo de doentes. Por estar na grande maioria das vezes associada a doença coronária, muitos doentes são sujeitos a procedimentos de revascularização (Kasper *et al.* 2015). Os resultados observados em doentes com diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda revelaram que a morbimortalidade no pós-operatório deste grupo era significativamente inferior quando comparada a cirurgia convencional (Ueki *et al.* 2016; Meharwal & Trehan 2002).

A doença cardíaca durante a gravidez é responsável por 10 a 15% da mortalidade materna. Todas as terapêuticas devem ser consideradas e quando necessário a cirurgia invasiva é realizada. O BCP foi associado com uma taxa de mortalidade fetal entre os 16 e 33%. Observou-se que durante o BCP ocorre um decréscimo na pressão arterial materna que pensa-se estar na base da hipoperfusão placentária e uterina (Patel *et al.* 2008; John *et al.* 2011). Apesar de se encontrarem poucos casos na literatura, a cirurgia *off-pump* parece apresentar uma solução viável à cirurgia convencional contudo mais estudos devem ser realizados com o objetivo de validar esta hipótese (Nwiloh & Oduwole 2016; Silberman *et al.* 1996).

A evidência científica demonstra que as grandes vantagens da CBC sem CEC parecem estar associadas a grupos muito específicos, pelo que se estipulou que investigação de casos ainda mais singulares possa trazer grandes frutos.

Conclusões

A CBC sem CEC tem sido alvo de um extenso debate, que se parece justificar visto que na literatura bastantes resultados são contraditórios. O reaparecimento desta técnica surgiu associada a estudos com pequenas populações, questionando-se assim a validade estatística e a extrapolação para o grupo de doentes submetidos a esta cirurgia.

A formação dos cirurgiões tem um papel de extrema importância no sucesso da cirurgia, tendo muitas vezes sido desprezada. Podendo alterar os seus resultados, considera-se um dos pontos fulcrais na eficácia do procedimento.

Apesar da literatura mais recente ser tendencialmente favorável à cirurgia *on-pump*, na generalidade dos doentes conclui-se que com cirurgiões experientes, as vantagens da CBC sem CEC com *fast track* tornam esta a melhor técnica a usar, fornecendo resultados pós-cirúrgicos mais benéficos para os doentes, ainda que comprometendo a patência do enxerto.

Mesmo com a extensa discussão sobre a eficácia desta técnica, as conclusões não parecem ser ainda suficientemente evidentes para se descartar a sua utilidade.

Para além dos seus benefícios nas mãos do cirurgião experiente, a CBC sem CEC apresenta vantagens associadas a grupos muito singulares como são os casos de doentes de alto risco associados a doença multivaso e diabetes, doença renal crónica, doença aórtica, insuficiência cardíaca com significativa diminuição da fração de ejeção ou gravidez.

Desta forma, a CBC sem CEC fornece um conjunto de resultados extremamente aliciante e que urge uma mais profunda investigação grupo específica.

Referências bibliográficas

- Afilalo, J. *et al.*, 2012. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: An updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *European Heart Journal*, 33(10), pp.1257–1267.
- Al-Ruzzeh, S. *et al.*, 2006. Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive, and quality of life outcomes: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 332(7554), p.1365. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1476725&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Ascione, R. *et al.*, 2001. Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative nondialysis-dependent renal insufficiency. *The Annals of thoracic surgery*, 72(6), pp.2020–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11789787> [Accessed June 9, 2016].
- Bainbridge, D. & Cheng, D.C., 2015. Early Extubation and Fast-Track Management of Off-Pump Cardiac Patients in the Intensive Care Unit. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 19(2), pp.163–168. Available at: <http://scv.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1089253215584919> [Accessed June 9, 2016].
- Bakaeen, F.G. *et al.*, 2014. Trends in use of off-pump coronary artery bypass grafting: Results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 148(3), pp.856–864.e1.
- Bicer, M. *et al.*, 2014. Effects of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: apoptosis, inflammation, and oxidative stress. *The heart surgery forum*, 17(5), pp.E271–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25367242> [Accessed June 9, 2016].
- Biglioli, P. *et al.*, 2003. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: Focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 24(2), pp.260–269.
- Borde, D. *et al.*, 2015. Risk Stratification in Off-Pump Coronary Artery Bypass (OPCAB) Surgery—Role of EuroSCORE II. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 29(5), pp.1167–71. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053077015001974>.
- Brinkman, W.T. *et al.*, 2015. Perioperative Outcomes, Transfusion Requirements, and Inflammatory Response After Coronary Artery Bypass Grafting With Off-Pump, Mini-

- Extracorporeal, and On-Pump Circulation Techniques. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 63(8), pp.916–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26448506> [Accessed June 9, 2016].
- Brizzio, M.E. *et al.*, 2010. Stroke-Related Mortality in Coronary Surgery Is Reduced by the Off-Pump Approach. *Annals of Thoracic Surgery*, 89(1), pp.19–23. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.07.076>.
- Caparrós, A.C., Cabrera, M.M. & Mercadé, O., 2005. Comparative Analysis of Antioxidant Defense During On-Pump and Off-Pump Cardiac Surgery. , 58(7).
- Carmona, P. *et al.*, 2016. Is off-pump technique a safer procedure for coronary revascularization? A propensity score analysis of 20 years of experience. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 22(February), pp.1–7. Available at: <http://icvts.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/icvts/ivw005>.
- Chawla, L.S. *et al.*, 2012. Off-Pump versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Outcomes Stratified by Preoperative Renal Function. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(8), pp.1389–1397.
- Chen, J.-W. & Hsu, R.-B., 2016. Impact of surgeon experience on the rate of blood transfusion in off-pump coronary artery bypass. *Journal of the Formosan Medical Association*, 115(3), pp.145–151. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929664615004039>.
- Dewey, T.M. *et al.*, 2006. Does coronary artery bypass graft surgery improve survival among patients with end-stage renal disease? *The Annals of thoracic surgery*, 81(2), pp.591–8; discussion 598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16427858> [Accessed June 9, 2016].
- Dhurandhar, V. *et al.*, 2015. Comparison of the Safety and Efficacy of On-Pump (ONCAB) versus Off-Pump (OPCAB) Coronary Artery Bypass Graft Surgery in the Elderly: A Review of the ANZSCTS Database. *Heart Lung and Circulation*, 24(12), pp.1225–1232. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2015.04.162>.
- Edgerton, J.R. *et al.*, 2003. Conversion in Off-Pump coronary artery bypass grafting: an analysis of predictors and outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery*, 76(4), pp.1138–1143.
- Edwards, J.H. & Huang, D.T., 2010. Using pump for bypass surgery--on-off-on again? *Critical care*, 14(5), p.319.
- Fattouch, K. *et al.*, 2009. Off-pump versus on-pump myocardial revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized trial. *The Journal of thoracic and*

- cardiovascular surgery*, 137(3), pp.650–656; discussion 656–657. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.11.033>.
- Halkos, M.E. & Puskas, J.D., 2010. Off-pump coronary surgery: where do we stand in 2010? *Current Opinion in Cardiology*, 25(6), pp.583–588. Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001573-201011000-00009>.
- Head, S.J. *et al.*, 2013. Coronary artery bypass grafting: Part 1 - the evolution over the first 50 years. *European Heart Journal*, 34(37), pp.2862–2872.
- Hemmerling, T.M. *et al.*, 2013. Anesthesia for off-pump coronary artery bypass surgery. *Annals of cardiac anaesthesia*, 16(1), pp.28–39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23287083>.
- Hynes, C.F. *et al.*, 2016. Long-term Effects of Off-Pump Coronary Bypass Versus Conventional Coronary Bypass Grafting on Renal Function. *Innovations (Philadelphia, Pa.)*, 11(1), pp.54–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26889880> [Accessed June 9, 2016].
- Kasper, D. *et al.*, 2015. *Harrison's Principles of Internal Medicine 19/E* 19th ed., McGraw-Hill Education, 2015.
- Kirmani, B.H. *et al.*, 2016. Long-Term Survival After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *The Annals of thoracic surgery*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27261083> [Accessed June 9, 2016].
- Kowalewski, M. *et al.*, 2016. Off-pump coronary artery bypass grafting improves short-term outcomes in high-risk patients compared with on-pump coronary artery bypass grafting: Meta-analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 151(1), pp.60–77.e58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26433633>.
- Kuss, O., von Salviati, B. & Börgermann, J., 2010. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of propensity score analyses. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 140(4), pp.829–35, 835.e1–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20167334>.
- Lamy, A. *et al.*, 2013. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *The New England journal of medicine*, 368(13), pp.1179–88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23477676>.
- Lamy, A. *et al.*, 2012. Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 30 Days. *New England Journal of Medicine*, 366(16), pp.1489–1497. Available at:

- <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1200388>.
- Linton, M.F. *et al.*, 2000. *The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis*, MDText.com, Inc. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26844337> [Accessed June 9, 2016].
- Liu, X. *et al.*, 2016. A Secure and High-Fidelity Live Animal Model for Off-Pump Coronary Bypass Surgery Training. *Journal of Surgical Education*, 73(4), pp.583–588. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931720416000416>.
- Mazzone, A.L., Baker, R.A. & Gleadle, J.M., 2016. Mending a broken heart but breaking the kidney. *Nephrology*. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/nep.12799>.
- Meharwal, Z.S. & Trehan, N., 2002. Off-pump coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. *The heart surgery forum*, 5(1), pp.41–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11937461> [Accessed June 9, 2016].
- Mishra, M. *et al.*, 2006. Propensity Case-Matched Analysis of Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Atheromatous Aorta. *Annals of Thoracic Surgery*, 82(2), pp.608–614.
- Miyahara, K. *et al.*, 2008. On-pump beating-heart coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction has lower mortality and morbidity. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 135(3), pp.521–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18329463>.
- Møller, C.H. *et al.*, 2010. No major differences in 30-day outcomes in high-risk patients randomized to off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: The best bypass surgery trial. *Circulation*, 121(4), pp.498–504.
- Montalescot, G. *et al.*, 2013. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal*, 34(38), pp.2949–3003.
- Nashef, S.A.M. *et al.*, 1999. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 16(1), pp.9–13.
- Nishiyama, K. *et al.*, 2009. Temporal Pattern of Strokes After On-Pump and Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Annals of Thoracic Surgery*, 87(6), pp.1839–1844. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.02.061>.
- Nwiloh, J.O. & Oduwole, A.M., 2016. Off Pump Coronary Artery Bypass Surgery for Multivessel Disease in Pregnancy. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 22(1), pp.57–59. Available at: https://www.jstage.jst.go.jp/article/atcs/22/1/22_cr.15-00167/_article.

- Ozulku, M. *et al.*, 2016. The Influence of On-pump versus Off-pump Surgery on Short- and Medium-term Postoperative Coronary Flow Reserve after Coronary Artery Bypass Grafting. *Heart, Lung and Circulation*, (1), pp.1–8. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1443950616300282>.
- Paparella, D. *et al.*, 2015. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in patients with preoperative anemia. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 149(4), pp.1018–1026.e1.
- Puskas, J.D. *et al.*, 2009. ORIGINAL ARTICLES: ADULT CARDIAC ADULT CARDIAC SURGERY: Off-Pump Coronary Artery Bypass Disproportionately Benefits High-Risk Patients. *Ats*, 88(4), pp.1142–1147. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.04.135>.
- Renner, A. *et al.*, 2013. Coronary revascularization in diabetic patients: Off-pump versus on-pump surgery. *Annals of Thoracic Surgery*, 96(2), pp.528–534.
- Roffi, M. *et al.*, 2015. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 32(23), pp.2999–3054. Available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2015/08/28/eurheartj.ehv320.abstract>.
- Salve, G.G. *et al.*, 2015. Conversion in off pump coronary artery bypass grafting: a retrospective analysis. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 31(2), pp.141–147. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s12055-014-0356-z> [Accessed June 9, 2016].
- Sellke, F.W. *et al.*, 2005. Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: Numerous studies but few conclusions. A scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular surgery and anesthesia in collaboration with the interdisciplinary w. *Circulation*, 111(21), pp.2858–2864.
- Sellke, F.W. & Ruel, M., 2010. *Atlas of Cardiac Surgical Techniques ClinicalKey 2012 Expert consult Saunders W.B Surgical techniques atlas series* M. R. Frank W. Sellke, ed., Elsevier Health Sciences, 2010.
- Sepehrpour, A.H. *et al.*, 2016. How revascularization on the beating heart with cardiopulmonary bypass compares to off-pump? A meta-analysis of observational studies. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 22(1), pp.63–71.
- Sharony, R., 2003. Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Reduces Mortality and Stroke in Patients With Atheromatous Aortas: A Case Control Study. *Circulation*, 108(90101), p.1511–

20. Available at: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.cir.0000087448.65888.21>.
- Sharony, R. *et al.*, 2004. Propensity case-matched analysis of off-pump coronary artery bypass grafting in patients with atheromatous aortic disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 127(2), pp.406–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14762348>.
- Shroyer, A.L. *et al.*, 2010. On-Pump versus Off-Pump Coronary-Artery Bypass Surgery. , pp.2487–2498.
- Silberman, S. *et al.*, 1996. Coronary artery bypass surgery during pregnancy. *Eur J Cardio-thorac Surg*.
- Sondekoppam, R. V *et al.*, 2014. Pain and inflammatory response following off-pump coronary artery bypass grafting. *Current opinion in anaesthesiology*, 27(1), pp.106–15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24322210> [Accessed June 9, 2016].
- Steg, P.G. *et al.*, 2012. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 33(20), pp.2569–2619.
- The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), 2014. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, 35(37), pp.2541–2619. Available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu278>.
- Țintoiu, I.C. *et al.*, 2016. *Coronary Graft Failure: State of the Art* 1st ed., Springer, 2016.
- Ueki, C. *et al.*, 2016. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 151(4), pp.1092–1098.
- Vallely, M.P., Bannon, P.G. & Kritharides, L., 2001. The Systemic Inflammatory Response Syndrome and Off-Pump Cardiac Surgery. , (February), pp.6–13.
- Wang, J. *et al.*, 2015. Comparison of the incidence of postoperative neurologic complications after on-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients: A meta-analysis of 11 studies. *International Journal of Cardiology*, 185, pp.195–197. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.115>.