

CIRURGIA CORONÁRIA COM MÉTODOS NÃO CARDIOPLÉGICOS

Ana Isabel da Silva Ruivo

Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

email: ana.isabel.dasilva.ruivo@gmail

Índice

Índice de Abreviaturas	III
Resumo	V
Abstract	VII
Introdução	1
Material e Métodos	4
Discussão	5
I. Perspetiva histórica das técnicas de cardioproteção	5
II. Clampagem total intermitente da aorta (Intermittent Aortic Cross-Clamping).....	8
III. Fibrilhação ventricular com hipotermia (<i>Hypothermic Fibrillatory Arrest</i>)	25
IV. <i>On-pump Beating Heart</i>	33
Conclusão	37
Agradecimentos	39
Referências bibliográficas	40

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A, *Pico de velocidade durante a contração auricular*

AI, *Angina instável*

AIT, *Acidente isquémico transitório*

ATI, *Artéria torácica interna*

Ao, *Aorta*

AST, *Aspartato transaminase*

AVC, *Acidente vascular cerebral*

BAV, *Bloqueio auriculo-ventricular*

BIA, *Balão intra-aórtico*

BH-ONCAB, *CABG com beating heart*

CABG, *Coronary artery bypass grafting*

CEC, *Circulação extracorpórea*

CCS, *Canadian cardiovascular society*

CF, *Cardioplegia fria*

CHUC, *Centro hospitalar e universitário de Coimbra*

CK, *Creatinina cinase*

CK -MB, *Creatinina cinase- isoenzima Muscle Brain*

CK-MM, *Creatinina cinase- isoenzima Muscle Muscle*

C-ONCAB, *CABG convencional*

CTIA, *Clampagem total intermitente da aorta*

DAC, *Doença arterial coronária*

DM, *Diabetes mellitus*

E, *Velocidade de enchimento*

EAM, *Enfarte agudo do miocárdio*

ECG, *Eletrocardiograma*
FC, *Frequência cardíaca*
FE, *Fração de ejeção*
FV, *Fibrilhação ventricular*
HTA, *Hipertensão arterial*
IC, *Insuficiência cardíaca*
ICP, *Intervenção coronária percutânea*
IMC, *Índice de massa corporal*
LRA, *Lesão renal aguda*
MC, *Microembolia cerebral*
NYHA, *New York Heart Association*
OPCAB, *CABG off-pump*
PAD, *Pressão na aurícula direita*
PAM, *Pressão arterial média*
PMAP, *Pressão média na artéria pulmonar*
TD, *Tempo de desaceleração*
TC, *Tronco comum*
TnT, *Troponina T*
TnI, *Troponina I*
UCI, *Unidade de cuidados intensivos*
VE, *Ventrículo esquerdo*

RESUMO

A Doença arterial coronária (DAC) é a principal causa de mortalidade e morbidade a nível mundial, com incidência e prevalência crescentes. Nos países desenvolvidos acarreta maiores custos económicos do que qualquer outra doença. Para um grande número de doentes com DAC, a revascularização do miocárdio representa uma estratégia de tratamento eficaz estando associada a um aumento da sobrevivência. Para além da experiência do cirurgião, o sucesso da cirurgia de revascularização miocárdica (CABG) está igualmente relacionada com o método de cardioproteção usado durante o procedimento. As estratégias de cardioproteção durante a CABG têm uma história evolutiva longa.

Este artigo de revisão teve como principal objetivo determinar a eficácia das técnicas não cardioplégicas enquanto métodos cardioprotetores na cirurgia de revascularização do miocárdica. Assim, foi conduzida uma revisão de estudos controlados que abordam estas técnicas, comparando-as entre si ou com técnicas cardioplégicas.

Para a concretização da presente revisão da literatura, foi realizada uma pesquisa a partir de livros de texto, artigos científicos de investigação, revistas, jornais e *websites* de referência, acerca do presente tema, durante o período de Janeiro de 1950 e Janeiro de 2016. Relativamente à discussão e conclusão, numa primeira fase, contextualizou-se a evolução das técnicas de cardioproteção no tempo. Posteriormente, apresentou-se um sumário da evidência pré-existente, relativa aos diferentes métodos de cardioproteção não cardioplégicos. Em suma, demonstrou-se que apesar de a hipotermia e as soluções cardioplégicas serem a principal técnica cardioprotetora usada nos dias de hoje, as estratégias não cardioplégicas podem fornecer proteção miocárdica igualmente segura e eficaz, mesmo em doentes de alto risco, com resultados semelhantes ou até superiores.

PALAVRAS-CHAVE: CABG; *Cirurgia de bypass coronário; Técnicas não cardioplégicas; Revascularização miocárdica; Fibrilhação ventricular com hipotermia; Coração a bater; Clampagem total intermitente da aorta*

ABSTRACT

Coronary heart disease (CAD) is the leading cause of mortality and morbidity worldwide, with increasing incidence and prevalence. In developed countries, it entails greater economic costs than any other disease. For a large number of patients with CAD, coronary artery bypass grafting (CABG) is an effective treatment strategy that is associated with increased survival. In addition to the surgeon's experience, the success of CABG is also related to the cardio protective method used during the procedure. The cardio protective strategies during CABG have a long evolutionary history.

This review article aimed to determine the effectiveness of non-cardiologic techniques as cardio protective methods in CABG. Thus, a controlled review of studies was conducted to address these techniques, comparing them with each other or with cardioplegic techniques.

For the embodiment of the present literature review, a survey was conducted from textbooks, scientific research papers, magazines, newspapers and reference websites about this topic during the period January 1950 to January 2016. In relation to the discussion and conclusion, in an initial phase, the evolution of cardio protective techniques in time was contextualized. Later, it was presented a summary of the pre-existing evidence on the different methods of non-cardioplegic cardio protection. In sum, it was demonstrated that although hypothermia and cardioplegic solutions are the main cardio protective technique used today, non-cardioplegic strategies can provide a myocardial protection equally safe and effective, even in high-risk patients, with similar or even better results.

Key-words: *CABG, Coronary artery bypass surgery; Non-cardioplegic techniques; Myocardial revascularization; Hypothermic Fibrillatory Arrest; Empty Beating Heart; Intermittent Aortic Cross-Clamping*

INTRODUÇÃO

A doença arterial coronária (DAC) é a principal causa de mortalidade e morbidade a nível mundial. Esta patologia acarreta maior custo económico do que qualquer outra, nos países desenvolvidos, e em virtude da previsão do aumento na sua incidência e prevalência em todo o mundo até 2020, é provável que se torne a principal causa de morte no mundo [1].

Os dados epidemiológicos mostram um declínio na taxa de mortalidade devido à DAC. Parte deste decréscimo deve-se à prevenção por modificação dos fatores de risco e a outra parte ao sucesso do tratamento [1].

Para um grande número de doentes com DAC, a revascularização do miocárdio representa uma estratégia de tratamento eficaz e está associada a um aumento na sobrevivência. As técnicas de revascularização cardíaca incluem a intervenção coronária percutânea (ICP) e cirurgia de revascularização coronária (CABG), sendo que esta última pode ser realizada com ou sem circulação extracorpórea (CEC). Estas técnicas podem ser realizadas com baixa mortalidade e morbidade peri-operatória.

A era moderna da cirurgia de revascularização do miocárdio teve início em 1954 quando o Dr. John Gibbon [2] apresentou a máquina coração/pulmão. Para ajudar à execução do procedimento era necessário criar um campo cirúrgico limpo, sem sangue, o que era conseguido com a clampagem total da aorta (Ao). Para além disso, era preciso parar o coração. Isto era obtido com recurso a fibrilhação cardíaca elétrica. Uma medida essencial para que todo este processo funcionasse com o mínimo de dano era proteger o miocárdio da lesão isquémica aguda e do dano subsequente aquando da reperfusão. Foi então que, com o advento da CEC, houve uma necessidade de aperfeiçoar as técnicas de

proteção miocárdica. Estas englobam os métodos utilizados no bloco cirúrgico para atenuar ou prevenir enfarte peri-operatório e/ou disfunção ventricular pós-isquêmica.

As estratégias de cardioproteção durante a CABG têm uma longa história de evolução desde a hipotermia, a primeira técnica a ser utilizada para este fim, ao desenvolvimento das soluções cardioplégicas na década de 80.

O objetivo de qualquer tipo de proteção miocárdica durante a CEC é limitar a lesão cardíaca durante o período de isquemia. Dependendo dos critérios, a incidência de enfarte agudo do miocárdio (EAM) após CABG varia entre 3% a 18%. A incidência da disfunção severa do ventrículo, insuficiência cardíaca (IC) e morte, varia entre 2 e 15%. As taxas de mortalidade mais elevadas estão associadas a pacientes de alto risco com reserva cardíaca diminuída [3]. A redução das complicações peri-operatórias associadas à cirurgia cardíaca poderia ter um impacto significativo na utilização de recursos e custos operacionais totais.

Muitos métodos diferentes são usados nos dias de hoje por diferentes cirurgiões com bons resultados. No entanto, nenhum método de proteção miocárdica é inequivocamente o melhor.

A decisão do tipo de método a usar em cada cirurgia é muitas vezes escolhida com base na preferência do cirurgião e não em comparações rigorosas entre os diferentes métodos. Os fatores que influenciam a escolha incluem: a técnica do cirurgião, que influencia a duração da clampagem da Ao; a instituição e os custos associados à técnica [4].

Por conseguinte, tendo em conta: 1) a alarmante progressão da doença a nível epidemiológico; 2) o seu impacto financeiro, num mundo onde existem pressões crescentes em reduzir os custos; 3) as complicações associadas ao procedimento, que têm enorme impacto sobre as famílias e a sociedade; torna-se importante a realização de

um trabalho que reforce o papel das técnicas não cardioplégicas na cirurgia de revascularização do miocárdio.

Assim, o objetivo do presente estudo passa por demonstrar que, apesar de a hipotermia e as soluções cardioplégicas serem a principal técnica cardioprotetora usada nos dias de hoje, os métodos não cardioplégicos são igualmente seguros e eficazes, apresentando resultados semelhantes ou até superiores.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a concretização da presente revisão da literatura, foi realizada uma pesquisa a partir de livros de texto, artigos científicos de investigação, revistas, jornais e *websites* de referência, acerca do presente tema. Para isso, foi feita uma pesquisa sistemática numa base de dados eletrônica de artigos médicos usando o PUBMED/MEDLINE e EMBASE utilizando várias combinações das seguintes palavras-chave: *Coronary artery bypass grafting; CABG; Myocardial protection; Non-cardioplegic techniques; Hypothermic Ventricular Fibrillation; Empty Beating Heart; Intermittent Aortic Cross-Clamping*. A pesquisa foi limitada à língua portuguesa, portuguesa do Brasil e inglesa.

Da listagem obtida foram selecionados os *abstracts* tendo em conta a relevância para os objetivos deste trabalho. Foram também analisados artigos de referências bibliográficas dos artigos inicialmente obtidos e sempre que se tornaram relevantes foram também objeto de análise e incluídos na bibliografia deste trabalho.

Foi igualmente feita uma pesquisa bibliográfica em revistas de língua inglesa, espanhola e portuguesa assim como em livros de especialidade como “*Cardiac Surgery in Adult*” e “*Cardiac Surgery*”.

O período da pesquisa foi limitado a Janeiro de 1950 e Janeiro de 2016, dando maior ênfase aos artigos publicados nos últimos 10 anos, não excluindo os publicados previamente.

Foram igualmente consultados *websites* nacionais e internacionais como Direção Geral de Saúde, Sociedade Europeia de Cardiologia, Sociedade Americana de Cardiologia e Organização Mundial de Saúde.

DISCUSSÃO

I. Perspetiva histórica das técnicas de cardioproteção

O início e aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas para o tratamento da doença coronária constituem um dos marcos de maior relevo da história da medicina do século XX. O tratamento cirúrgico da doença coronária pode ser visto como um processo que se foi desenvolvendo ao longo de várias épocas, testemunhando em cada uma destas épocas progressos e aperfeiçoamentos significativos.

É atribuída a Alexis Carrel, uma figura lendária da cirurgia cardiovascular, a realização pela primeira vez de pontes vasculares entre a aorta e as artérias coronárias, em 1910. Numa primeira série de experiências, utilizando um modelo canino, este cirurgião anastomosou a artéria inominada de um cão à artéria coronária de um outro [3].

Até 1950, a isquémia miocárdica sem qualquer tipo de cardioproteção (clampagem total única da Ao) era inevitável para a obtenção da paragem cardíaca necessária à realização de cirurgia intracardíaca. Este período de isquemia era seguido por um de reperfusão (desclampagem da Ao) com retorno ao ritmo cardíaco normal. Esta técnica poderia causar lesão miocárdica severa e irreversível, chamada *stone heart*, o que resultava em IC pós-operatória [5]. É difícil identificar quem elaborou os primeiros métodos de proteção do miocárdio com o intuito de proteger o coração contra a lesão isquemia cirúrgica.

Na década de 1950, surgiu a utilização da hipotermia sistémica como forma de minimizar a isquémia. Bigelow e colegas [6] demonstraram que a hipotermia reduzia o consumo de oxigénio e preservava a função cardíaca durante a cirurgia, sem necessidade de CEC.

A era moderna da cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação cardiopulmonar extracorpórea teve início em 1954, graças à máquina de coração/pulmão desenvolvida por John Gibbon [2]. Em 1959, Dubost e associados utilizaram, pela primeira vez no homem, a CEC para o tratamento cirúrgico de uma doença envolvendo o sistema arterial coronário – reconstrução de um ostium coronário num doente com aortite sífilítica [7]. No entanto, só no final da década de 60 é que se tornou rotina a utilização da CEC como suporte à cirurgia de revascularização miocárdica. Foi então que, com o advento da CEC, houve a necessidade de aperfeiçoar técnicas para proteger do miocárdio.

Em 1955, Melrose e associados introduziram o conceito de paragem cardíaca química reversível usando citrato de potássio. Esta técnica era utilizada tanto em normo como em hipotermia. No entanto, a administração de elevados níveis de potássio estava associada a necrose miocárdica [8].

Por este motivo, muitos cirurgiões abandonaram esta técnica, passando a realizar a clampagem total da Ao em normotermia com o apoio de CEC. Estudos experimentais e clínicos mostraram no entanto, que esta técnica estava associada a acidose metabólica, hipotensão e baixo débito cardíaco [9]. A técnica de clampagem total intermitente da Aorta (CTIA) com hipotermia moderada foi o método mais utilizado nos anos 60 e início da década de 70. Atualmente, é ainda usada por alguns cirurgiões.

Foi em 1957 que surgiu o termo “cardioplegia”. Nas décadas seguintes, muitas alterações foram feitas aos seus constituintes, resultando na criação da solução de Bretschneider em 1964 [10] ou de St. Thomas [11] em 1976, ambas ainda usadas nos dias de hoje.

Assim, em 1980, a clampagem total da Ao em normotermia havia sido substituída na sua grande maioria pela técnica cardioplégica. Os anos que se seguiram foram marcados

não só, pelo desenvolvimento de soluções cardioplégicas cada vez mais fisiológicas, assim como pela evolução dos diferentes métodos de administração.

Em 1984, Akins e colegas [12], publicaram um estudo acerca da sua experiência com a fibrilação ventricular (FV) em hipotermia enquanto método cardioprotetor.

Em 2002 surge o conceito de que a CTIA em hipotermia fornecia uma proteção adequada aos doentes submetidos a CABG sem necessitar de cardioplegia.

Nos últimos anos, têm surgido outros métodos cardioprotetores, como CABG *off-pump* (OPCAB). Esta técnica evita a necessidade de CEC, paragem cardíaca e está associada a menor lesão isquémica aguda [13].

II. Clampagem total intermitente da aorta (Intermittent Aortic Cross-Clamping)

A clampagem intermitente da Ao com FV e a hipotermia sistémica com FV eletiva intermitente são as formas mais comuns de cirurgia cardíaca não cardioplégica usadas atualmente. O objectivo é providenciar um campo cirúrgico com um coração relativamente quiescente sem ter paragem cardíaca com solução cardioplégica.

Esta técnica é, provavelmente, o método mais antigo para proteger o coração durante a cirurgia cardíaca e ainda hoje é usado em muitos centros. O doente é colocado em CEC, a Ao ascendente é canulada, e é geralmente usada uma cânula *dual-stage* para a canulação venosa. Frequentemente, o doente é arrefecido entre os 30 e os 32°C. Esta técnica permite ao cirurgião operar num campo relativamente tranquilo durante a FV. Na cirurgia de bypass coronário, o clampe aórtico é removido intermitentemente após completar cada anastomose [3]. Acredita-se que uma das razões do sucesso desta técnica seja o fenómeno de isquémia de pré-condicionamento. Este termo refere-se a uma adaptação endógena do coração que se torna mais tolerante a períodos prolongados de isquémia se for exposto a curtos episódios de oclusão das artérias coronárias [3].

A duração da FV é determinada pelo tempo necessário para a elaboração da anastomose distal. Após completada a revascularização, o coração é desfibrilhado e as anastomoses proximais são realizadas em *beating heart* sob clampagem parcial da Ao [3].

Esta técnica é particularmente útil em doentes com doença das aglutininas frias, um fenómeno autoimune em que os anticorpos aglutinam directamente os glóbulos vermelhos humanos a baixas temperaturas. Nestes doentes, as cirurgias de coração aberto com hipotermia acarretam riscos de aglutinação dos glóbulos vermelhos o que pode resultar em hemólise, EAM, insuficiência renal ou lesões cerebrais.

Como resultado das pressões crescentes em reduzir os custos e ao mesmo tempo manter níveis aceitáveis de cardioproteção, existe um interesse em usar esta abordagem. Vários estudos indicam que uma cardioproteção satisfatória pode ser conseguida com esta técnica.

Em 1992, Boncheck e associados publicaram uma série com vários ensaios clínicos em que a sua eficácia e segurança foram meticolosamente analisadas [14]. Neste estudo, os autores analisam os resultados dos primeiros 3000 doentes que foram submetidos a CABG usando a técnica de CTIA. Os factores de risco pré-operatórios, como por exemplo idade, género, disfunção ventricular esquerda, uso pré-operatório de balão intra-aórtico (BIA), o grau de prioridade da cirurgia, e a mortalidade e morbidade operatória foram objecto de análise. Nesta série, 29% dos doentes tinham mais de 70 anos, 27% eram do género feminino, 9,7% tinham uma fracção de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE) inferior a 30% e 13% tinham história de EAM com menos de 7 dias de evolução. Apenas 26% foram submetidos a cirurgia eletiva. A mortalidade operatória foi de 1,5%. A taxa de mortalidade na cirurgia eletiva, urgente e emergente, de 0,5%, 1,7% e 2,3%, respetivamente. No pós-operatório, foi necessário suporte inotrópico em 6,6% dos doentes, e apenas 1% requereu o uso de BIA. Contudo, é importante realçar de que se trata de um estudo retrospectivo e que se baseia na experiência de apenas um centro. Apesar disso, os achados sugerem que as estratégias não cardioplégicas podem providenciar proteção miocárdica satisfatória mesmo em doentes de alto risco.

Em 1992, M.J. Antunes e colaboradores [15] analisaram os resultados dos primeiros 229 doentes submetidos consecutivamente, entre Março 1990 e Fevereiro 1991, a CABG utilizando a técnica de CTIA. Nesta série, 48% dos doentes foi submetido a cirurgia urgente ou emergente; 56% tinham história de EAM; 12% tinham FE do VE

<30% e 70% tinham doença de 3 vasos. A mortalidade hospitalar foi de 0,9%. O suporte inotrópico foi utilizado em 4% dos doentes, em nenhum doente foi usado o BIA e a incidência de EAM foi de 2%. Neste estudo, os autores realizam uma análise comparativa dos resultados deste grupo com aqueles de um grupo que incluiu os últimos 40 doentes (Dezembro 1989 a Fevereiro 1990) operados com técnica cardioplégica (solução cristalóide fria). Nos resultados desta análise não reportam diferenças significativas na mortalidade, no uso de suporte inotrópico, na incidência de EAM e nos valores séricos de creatinina-cinase isoenzima MB (CK-MB). Contudo, a incidência de bloqueio aurículo-ventricular (BAV) de 3º grau temporário foi significativamente mais elevado no grupo operado com cardioplegia. É importante realçar de que se trata de um estudo retrospectivo e que se baseia na experiência de apenas um centro. No entanto, os resultados sugerem que a técnica de CTIA é um método que proporciona uma boa proteção do miocárdio em doentes submetidos a CABG.

Em 2002, Raco e colaboradores [16], publicam a sua experiência em 800 cirurgias de bypass coronário consecutivas realizadas por um só cirurgião usando CTIA. Os doentes foram divididos em três grupos: (1) eletivo, (2) urgente e (3) emergente. A taxa de mortalidade no grupo eletivo, urgente e emergente foi 0,6%, 3,1% e 5,6% respetivamente; estes resultados estão em consonância com aqueles reportados com técnicas cardioplégicas. Devido ao facto desta publicação refletir a experiência de apenas um cirurgião, existe o risco de esta técnica não poder ser alargada na generalidade. Independentemente, os resultados dão suporte à noção de que a CTIA é uma técnica segura para os doentes que vão ser submetidos a cirurgia de bypass coronário quer eletiva quer não eletiva.

Em 2003, Boncheck e associados [17] publicam a sua experiência em 8300 doentes submetidos a cirurgia de bypass coronário sem cardioplegia. As taxas de mortalidade

dos doentes eletivos, urgentes e emergentes foram 0,9%, 1,5% e 4,0% respetivamente. A mortalidade no geral foi 1,7%, uma taxa considerada abaixo dos 3,27% previstos segunda a base nacional da Sociedade de Cirurgia Torácica. Esta experiência representa que o trabalho destes cinco cirurgiões, três dos quais sem treino na cirurgia não cardioplégica; este facto ajuda a consolidar a evidência da eficácia desta técnica relativamente à cardioproteção.

A evidência do efeito cardioprotetor da isquémia de pré-condicionamento pode contribuir para a eficácia da CTIA nos corações humanos, tendo ressurgido o interesse no uso deste método de proteção, sobretudo no Reino Unido. Os resultados em estudos animais demonstraram que o efeito protetor da CTIA é bloqueado pelos inibidores da proteína cinase C e pelos antagonistas dos canais de K_{ATP} , ambos implicados nas vias de sinalização envolvidas na isquémia de pré-condicionamento [18]. Apesar do mecanismo, existem inúmeras publicações que indicam que estas estratégias não cardioplégicas podem fornecer proteção miocárdica satisfatória, mesmo em doentes de alto risco.

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma complicação major após a cirurgia coronária. A maioria dos AVC que ocorrem durante a cirurgia coronária é causada por macroembolismo cerebral. Esta etiologia é suportada por vários estudos que mostram que a grande maioria das lesões cerebrais são isquémicas e localizam-se no território da artéria cerebral média. Existe um consenso que a principal fonte de macroembolismo cerebral é a Ao ascendente.

Num estudo publicado em 2003, pelo Serviço de Cirurgia Cardiorácica do Centro Hospital e Universitário de Coimbra (CHUC), P.E.Antunes e colaboradores [19] avaliaram a incidência de eventos cerebrovasculares (AVC e acidente isquémico transitório (AIT)) em doentes submetidos a cirurgia coronária sob FV com ou sem

CTIA associada. Foram pesquisados fatores de risco pré e intra-operatórios para o desenvolvimento de eventos cerebrovasculares e o respetivo impacto destes eventos na mortalidade operatória e tempo de internamento. Este estudo incluiu 4567 doentes submetidos a CABG isolada entre 1992 e 2001. Na maioria dos doentes (81,9%) a Ao não foi totalmente clampada em nenhum momento tendo, nos restantes, a Ao sido clampada pelo menos uma vez. Nos doentes em que foram observadas placas ateroscleróticas na aorta ascendente no local de anastomose proximal (inspeção visual ou palpação), a mesma foi feita sem clampagem tangencial, tendo-se optado pelo método aberto com curtos períodos de baixo fluxo (não superiores a 2-3min).

Os eventos neurológicos (AVC e AIT) ocorreram em 116 doentes (2,5%). Os autores identificaram quatro fatores de risco pré-operatórios e um fator de risco operatório independentes para o desenvolvimento destes eventos no pós-operatório: idade avançada, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, disfunção VE e o número de clampagens da Ao. A idade média dos doentes que desenvolveram eventos neurológicos foi superior à dos que não tiveram esta intercorrência (63,4 anos vs 60,6 anos, respetivamente), determinando-se um odds ratio de 1,3 por cada década de vida adicional. A presença de antecedentes de doença cerebrovascular (AVC ou AIT prévio) foi identificado como sendo um forte preditor de risco de novo evento com um odds ratio de 2,7. A incidência de novo evento neste grupo de doentes foi de 8% vs 2,2% no grupo de doentes sem história prévia de qualquer evento neurológico. A disfunção severa do VE como preditor de evento neurológico foi justificada pelos autores pelo facto de esta condição poder aumentar a incidência de trombos intracardíacos no coração esquerdo. Finalmente, identificaram o número de períodos de clampagem como variável de risco independente (odds ratio de 1,3 por cada período de clampagem), explicada pela maior manipulação da Ao ascendente.

Relativamente a outros objectivos do estudo, observou-se uma mortalidade hospitalar de 16,4% e um tempo médio de internamento de 20,3 dias nos doentes com eventos neurológicos no pós-operatório versus 0,6% de mortalidade e tempo médio de 7,6 dias nos pacientes que não desenvolveram nenhum evento cerebrovascular.

Outro fator referido pelos autores como possível associação à incidência de danos neurológicos foi a re-infusão do sangue recolhido do mediastino após a cirurgia, resultando neste caso de uma potencial fonte microembólica.

Quanto às limitações identificadas neste estudo é de referir o método usado para detetar doença aterosclerótica na Ao ascendente (inspeção visual e palpação) e o diagnóstico dos eventos cerebrovasculares, feito por um neurologista e/ou métodos de imagem, não havendo nenhum teste neuropsicológico capaz de avaliar alterações de performance mental e comportamento mais ténues.

Os autores concluíram que a FV como técnica de proteção miocárdica é superior quando não associada a CTIA no que diz respeito à proteção neurológica e por este motivo, o serviço de cirurgia cardiotorácica dos CHUC reduziu progressivamente o número de períodos de clampagem total da Ao, resultando assim numa diminuição da incidência de AVC pós-operatório.

Ainda no ano de 2003, Boething e colaboradores [20] publicaram um estudo onde avaliam a técnica de CTIA no que diz respeito a segurança e impacto económico comparando os seus resultados com os descritos na literatura para técnicas cardioplégicas.

Avaliaram uma população de 15 307 doentes submetidos a CABG isolada (primária ou re-operações) entre Janeiro 1993 e Outubro 2001. A técnica cirúrgica usada consistia no arrefecimento do doente até 27°C, indução da FV, clampagem total da Ao, realização de 1-2 anastomoses distais, sem prolongar o intervalo de clampagem mais de 12-15

minutos. Após a desclampagem, inicia-se reperfusão coronária com sangue a 27°C por 3 minutos. Este procedimento era repetido até todas as anastomoses distais estarem completas. Durante a última clampagem iniciava-se o reaquecimento. Após as anastomoses distais estarem completas, a clampagem aórtica total é substituída por uma clampagem tangencial no local da anastomose proximal.

O número de anastomoses média por doente foi de $3,05 \pm 1,06$. A mortalidade intra-hospitalar observada foi de 1,3%, significativamente inferior à taxa de mortalidade esperada (de acordo com o EuroSCORE) que era de 3,25%. Observou-se igualmente uma diferença significativa entre a mortalidade esperada versus a observada em doentes com doença vascular periférica. No entanto, apesar da taxa de mortalidade observada neste grupo de doentes ter sido superior à da restante população, continuou inferior à esperada (5,6% vs 2,7%). Reportou-se ainda uma maior incidência de AVC e EAM nos doentes com doença vascular periférica. Os autores sugerem que estes dados podem indicar que doentes com doença vascular periférica podem beneficiar menos do uso desta técnica.

Relativamente ao impacto económico, os autores assumiram que uma unidade de cardioplegia custaria 20€ e admitindo que se gastariam cerca de 4 unidades por cirurgia, cada procedimento teria tido um gasto extra de 80€ se tivesse sido utilizado método cardioplégico. Tendo em conta estes valores, os autores acreditam ter poupado 1 224 560 euros no total de cirurgias descritas no estudo. Acrescentam ainda que de acordo com *German Quality Assurance Report*, 73,2% dos 54 955 procedimentos CABG realizados em 2001 foram feitos utilizando solução cardioplégica e nestes 40 227 procedimentos foram gastos 3 218 160 euros sem ser claramente necessário.

Concluiu-se então que, apesar da cardioplegia permitir um campo cirúrgico sem sangue e necessitar apenas de uma clampagem total da Ao, a CTIA é igualmente segura e

eficaz, proporciona uma proteção miocárdica mais fisiológica, um tempo de reperfusão mais curto e um tempo total de isquémia mais curto e para além disso, tem a vantagem económica. No entanto, neste estudo não temos um grupo de controlo pelo que não podemos atribuir os resultados exclusivamente à técnica de cardioproteção usada.

Em 2009, Scarci e associados [21] publicaram um artigo onde procuraram responder à seguinte questão: Será que a CTIA fornece proteção do miocárdio equivalente comparativamente à cardioplegia em doentes submetidos a CABG? Numa pesquisa feita na base de dados Medline os autores procuraram artigos publicados entre 1950 a 2009 que lhes pudessem ajudar a responder à questão. Dos 58 artigos encontrados, selecionaram os que forneciam melhor evidência, obtendo um total de 13 artigos.

Num artigo de 1998, Musumeci e associados [22] exploraram a hipótese de a CTIA oferecer melhor proteção miocárdica mas menor proteção neurológica comparativamente a técnica de clampagem total única da aorta. Este estudo envolveu 91 doentes que foram submetidos a duas diferentes técnicas tendo sido selecionados de forma randomizada (43 doentes submetidos a CTIA e 48 doentes submetidos a clampagem total única da Ao). Nenhum doente incluído apresentava doença neurológica ou psiquiátrica bem como doença vascular periférica ou da Ao. Os dois grupos eram semelhantes no que diz respeito a idade, sexo, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HTA), extensão da doença coronária e incidência de EAM prévio. A avaliação da proteção miocárdica foi feita com base no doseamento sérico das enzimas cardíacas específicas (troponina T (TnT), troponina I (TnI), Creatinina cinase (CK) e CK-MB), alterações eletrocardiográficas pré e pós operatórias e alterações ecocardiográficas na função do VE. A avaliação de microembolia cerebral (MC) foi feita com Doppler transcraniano, registando a velocidade média na artéria cerebral média e este registo foi correlacionado com eventos cirúrgicos. A avaliação

neuropsicológica foi feita usando o teste LNNB (Luria Nebraska Neuropsychological Battery), realizado antes e após a cirurgia. Os níveis circulantes de proteína S-100 (considerado marcador específico de lesão cerebral) foram doseados pré e pós cirurgia. Os resultados mostraram um menor tempo de internamento associado à CTIA ($7,7 \pm 2,84$ vs $10,63 \pm 9,17$ dias). Relativamente aos doseamentos das enzimas cardíacas observaram-se níveis maiores com a clampagem total única da aorta, sendo esta diferença mais significativa nas 10h após cirurgia com a CK-MB e 24h após cirurgia com a TnT. Relativamente à avaliação ecocardiográfica, não se registaram alterações entre os dois grupos. No que diz respeito à proteção neurológica, não se identificou qualquer relação entre a técnica de proteção do miocárdio e o número de MC ou avaliação neuropsicológica. Concluíram, então, que ambas as técnicas são semelhantes relativamente à proteção neurológica e que, pela análise bioquímica, a técnica de CTIA fornece proteção miocárdica mais eficaz.

Num outro artigo identificado nesta pesquisa, Pepper e associados [23] comparam a eficácia da cardioplegia enquanto protetor do miocárdio com a CTIA na cirurgia de revascularização do miocárdio. Este estudo contemplou 50 doentes que foram randomizados para um de dois métodos de proteção do miocárdio: grupo A: cardioplegia fria (CF) e grupo B: CTIA, cada um com 25 doentes. As características dos dois grupos eram semelhantes (idade média, FE do VE, mobilidade parede VE, extensão da doença coronária). A avaliação da eficácia das técnicas enquanto método de proteção miocárdica foi feito com recurso a doseamentos das enzimas cardíacas, aspartato transaminase, biopsias do VE e eletrocardiograma (ECG). Observou-se um valor médio semelhante de CK-MB e aspartato transaminase (AST) nas 24h de pós-operatório em ambas as técnicas. Não se registaram diferenças na análise citoquímica das biopsias de ambos os grupos. A maioria dos doentes não teve alterações

eletrocardiográficas após a cirurgia. A necessidade de inotrópicos foi semelhante em ambos os grupos. Nenhum doente necessitou de BIA e 2 doentes do grupo B desenvolveram fibrilhação auricular nas primeiras 24h enquanto todos os doentes do grupo A se mantiveram em ritmo sinusal. A única diferença significativa diz respeito ao tempo de clampagem da Ao, que no grupo A foi o dobro do observado no grupo B (61 ± 16 minutos vs 31 ± 9 minutos), o que, segundo os autores, sugere que a técnica de CF fornece melhor proteção miocárdica que a CTIA.

Num outro estudo selecionado pelos autores, Taggard e associados [24] compararam a eficácia enquanto cardioprotetor da CF com a CTIA. Neste estudo, 20 doentes, foram divididos de forma randomizada em dois grupos: CF vs CTIA. Os grupos definidos eram homogéneos quanto ao número de doentes, idade, FE do VE e extensão da doença coronária. A avaliação da eficácia dos métodos enquanto protetores miocárdicos baseou-se no doseamento da TnT às 1h, 6h, 24h e 72h após fim do bypass cardiopulmonar. Observaram-se concentrações médias de TnT semelhantes em ambos os grupos, sugerindo que as duas técnicas fornecem grau semelhante de proteção.

Num artigo publicado em 1997, Cohen e colegas [25], compararam a atividade de radicais livres após CABG usando duas técnicas cardioprotetoras diferentes: CTIA versus cardioplegia. Neste estudo, que reuniu 24 doentes com FE do VE $\geq 30\%$, foram usados como determinantes de atividade de radicais livres: peroxidação lipídica e o status antioxidante plasmático antes da cirurgia e 1h, 6h, 24h e 72h após CABG. Para avaliação de lesão miocárdica foi feito o doseamento da TnT nos mesmos intervalos de tempo. No grupo 1 (n=13) foi usada a técnica de CTIA com o coração em FV e no grupo 2 (n=11) o miocárdio foi protegido com solução cristalóide fria. Aquando do estudo, nenhum doente estava sob fármacos com propriedades anti-oxidantes.

Os dois grupos de doentes eram semelhantes em idade, sexo, FE do VE e extensão da doença coronária. As duas principais diferenças entre as características destes dois grupos dizem respeito ao tempo de clampagem e à temperatura corporal: o grupo 1 esteve sujeito a menor tempo de clampagem ($40,3 \pm 2,49$ vs $54,54 \pm 5,38$ minutos) e maior temperatura corporal (nasofaringea) que o grupo 2. Relativamente à avaliação da peroxidação lipídica e ao doseamento da TnT, registaram-se valores menores no grupo 1 não atingindo, no entanto, diferença estatisticamente significativa. Na avaliação do status antioxidante plasmático não se observaram diferenças significativas entre os dois grupos. Em conclusão, o tipo de proteção miocárdica não influencia a geração de radicais livres de oxigénio.

Em 2003, Alex e colegas [26], compararam os resultados pós-operatórios imediatos de 1454 doentes submetidos a CABG primária por dois cirurgiões diferentes/duas técnicas diferentes entre Dezembro 1997 e Dezembro de 2002. O cirurgião A, operou 671 doentes sob a técnica de CF anterógrada-retrógrada e o cirurgião B operou 783 doentes com recurso à CTIA. Ambos os grupos eram semelhantes em idade média, classe angina da Canadian Cardiovascular Society (CCS), EAM prévio, doença pulmonar, fumadores, DM, HTA, função renal, status cerebrovascular, doença vascular periférica e índice de massa corporal (IMC). O grupo B apresentava maior número de mulheres, maior número de doentes com IC severa, doença coronária mais severa, mais doentes com doença do tronco comum (TC) e menor função VE. Por outro lado, no grupo A, encontravam-se um maior número de doentes com doença vascular periférica.

Verificou-se que os resultados pós-operatórios em ambos os grupos eram semelhantes no que dizia respeito ao uso de inotrópicos, EAM e arritmias pós-operatórias, complicações cerebrovasculares e renais, falência multiorgânica, duração da ventilação, tempo de internamento na unidade de cuidados intensivos (UCI) e mortalidade. No

entanto, e apesar de não ter significado estatístico, verificou-se um maior uso de BIA no Grupo B bem como um maior tempo de internamento na UCI que, segundo os autores, é resultado direto do uso de BIA pós-operatório e função VE significativamente diminuída neste grupo. Relativamente às consequências neurológicas, não se observou uma diferença significativa na incidência de AIT e AVC entre ambos os grupos. Concluiu-se que a CTIA é um método de proteção do miocárdio com resultados imediatos comparáveis aos da cardioplegia.

Num artigo publicado em 2002, Raco e associados [16], avaliaram a morbimortalidade de 800 doentes submetidos a CABG primária entre Maio 1996 e Julho de 2000 usando como técnica de proteção do miocárdio a CTIA. Neste estudo identificaram-se três subgrupos: 1) doentes submetidos a CABG eletiva (n=520); 2) doentes submetidos a CABG urgente (n=226); 3) doentes submetidos a CABG emergente (n=54). Relativamente às características de cada grupo, os doentes submetidos a cirurgia não eletiva (2 e 3) tinham maior número de doentes com doença do TC, com história de EAM, ICP prévia e fumadores. Estes doentes apresentavam também menor FE do VE e mais provavelmente encontravam-se na classe 3 a 4 de angina segundo a CCS e New York Heart Association (NYHA). O uso pré-operatório de BIA e nitratos intravenosos foi também maior neste grupo. O score de Parsonnet foi igualmente maior nos grupo 2 e 3. Relativamente à morbidade, o uso de agentes inotrópicos e BIA foi maior no grupo submetido a cirurgia de emergência e ambos os grupos submetidos a cirurgia não eletiva tiveram maior incidência de AVC (1,5%) comparativamente à cirurgia eletiva. A mortalidade foi menor do que a esperada pelo score de Parsonnet nos 3 grupos de doentes, com uma mortalidade global de 1,62%. Este estudo mostrou que a CTIA é uma técnica segura e eficaz que permite a revascularização completa durante a realização de procedimentos de CABG eletivos e não-eletivos.

Em 1998, Liu e associados [27] reportaram os resultados peri-operatórios de 1923 doentes submetidos a cirurgia de revascularização primária, não emergente, entre Janeiro de 1992 e Maio de 1997 de acordo com o método de proteção miocárdia usado: CF vs CTIA.

A mortalidade intra-hospitalar foi de 2,1% para o grupo CF e 2,5% para o grupo CTIA e a mortalidade total dos 1923 doentes foi de 3,4% comparativamente ao risco dado pelo score de Parsonnet de 4,3%. O uso de BIA foi de 1,0% para o primeiro grupo e 2,4% para o segundo. Não se registaram diferenças significativas no tempo de internamento em UCI, hemofiltração e incidência de AVC. Os resultados obtidos permitiram apenas concluir que ambas as técnicas são aceitáveis.

Num estudo prospetivo randomizado publicado em 1994, Anderson e colegas [28] compararam duas técnicas de proteção miocárdica em cirurgia de revascularização miocárdica. Neste estudo, um total de 40 doentes foi dividido em dois grupos: o primeiro grupo recebeu cardioplegia (n=20) e no segundo grupo (n=20) foi usada a CTIA. Não se observaram diferenças entre os dois grupos relativamente a idade, sexo, extensão da doença coronária ou função do VE. Foram recolhidas amostras de sangue aquando da indução anestésica, aquando da clampagem, aos 30, 60, 90 e 120 minutos e depois às 4, 6, 12, 24 e 48h para doseamento da CK-MB, CK-MM e TnT.

Verificou-se que o pico médio de MB2 foi superior no grupo submetido a cardioplegia (26,4U/L vs 19,5 U/L). O pico médio de troponina registado foi igualmente maior neste grupo, no entanto esta diferença não alcançou valores significativos (2,2ng/mL vs 1,6 ng/mL). Relativamente aos valores totais de enzimas libertadas (CK-MB, MB2 e TnT) não se observaram diferenças significativas. Concluiu-se assim que a CTIA fornece proteção igualmente eficaz quando comparada com a cardioplegia e há uma tendência para sugerir que, em CABG eletiva, a CTIA pode ser uma técnica superior.

Com o objetivo de avaliar a função diastólica após CABG, Casthely e colegas [29], estudaram um grupo de 60 doentes submetidos a CABG eletiva. Este grupo de doentes foi dividido igualmente em 3 grupos em função da técnica de proteção miocárdica: I) cardioplegia anterógrada (n=20); II) cardioplegia anterógrada e retrógrada; III) CTIA. Com recurso à ecocardiografia com Doppler transesofágico foi avaliada a velocidade de enchimento (E), o pico de velocidade durante a contração auricular (A), a razão E/A e o tempo de desaceleração (TD). Estas medições foram feitas aos 5 minutos antes da CEC; 5 minutos após interrupção da CEC e 1h após descontinuação da CEC. Simultaneamente avaliaram-se o índice cardiotorácico, frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial média. Todos os doentes apresentavam uma FE do VE >40% antes da cirurgia.

Após análise dos resultados concluíram que a função diastólica do VE ficou comprometida nos três grupos, sendo que a razão E/A foi significativamente menos afetada após CABG no grupo III (a razão A/E diminuiu de $1,35 \pm 0,18$ antes da cirurgia para $0,91 \pm 0,05$ e $1,15 \pm 0,03$ aos 5 minutos e 1h após CEC) comparativamente ao grupo I (a razão A/E diminuiu de $1,40 \pm 0,2$ antes da cirurgia para $0,67 \pm 0,04$ e $0,71 \pm 0,05$ aos 5 minutos e 1h após CEC) e foi mais afetada no grupo II (a razão A/E diminuiu de $1,45 \pm 0,15$ antes da cirurgia para $0,51 \pm 0,03$ e $0,54 \pm 0,03$ aos 5 minutos e 1h após CEC). A incidência de arritmias supraventriculares foi maior no grupo III e menor no grupo II. Por outro lado, a incidência de arritmias ventriculares foi semelhante nos três grupos. Bloqueio cardíaco foi mais comum nos grupos I e II. Este estudo mostrou um comprometimento da função diastólica que não foi severo o suficiente para causar diminuição da função ventricular global. Esta disfunção diastólica está diretamente relacionada com o método de proteção do miocárdio usado, sendo que foi significativamente maior quando se usou cardioplegia anterógrada e retrógrada.

Relembrou então os autores que a CTIA, apesar de ser uma das técnicas de proteção miocárdica mais antigas, não deve ser completamente abandonada pois preserva melhor a função diastólica comparativamente com as técnicas mais recentes.

Num dos artigos mais recentes sobre o tema, Sunderdiek e colegas [30], avaliaram a eficácia de duas técnicas cardioprotetoras: CTIA e CF. Neste estudo, 103 doentes foram divididos em dois grupos (52 doentes foram submetidos a CTIA e 51 a CF) e comparados os resultados clínicos destes dois grupos relativamente a marcadores de isquemia cardíaca (CK, CK-MB, TnI), alterações ECG (previamente à cirurgia vs 1h e 6h de pós-operatório bem como no 1º, 2º e 10º dia após cirurgia) e alterações hemodinâmicas. Ambos os grupos eram semelhantes em idade, sexo, FE do VE, extensão doença coronária e tempo total de *bypass*. Observou-se que o curso clínico e a resposta hemodinâmica não foi significativamente diferente entre os dois grupos. Verificou-se uma maior mortalidade (7,7% vs 3,9%) e maior registo de alterações ECG no grupo submetido a CTIA, no entanto, estas diferenças não atingiram significado estatístico. Registou-se maior incidência de distúrbios de ritmo nos doentes submetidos a cardioplegia, principalmente BAV e bloqueios de ramo.

Relativamente aos doseamentos enzimáticos, observou-se, após a cirurgia, um aumento dos valores das referidas enzimas em ambos os grupos, sendo que esta elevação foi mais pronunciada no grupo submetido a CABG com CTIA, sem atingir significado estatístico. Para além disso, observou-se que, nos procedimentos com períodos de isquemia superiores a 40 minutos, no grupo submetido a CTIA, havia uma percentagem significativamente maior de doentes com um aumento da CK-MB e TnI comparativamente ao grupo submetido a cardioplegia. Assim, os autores concluíram que, apesar de ambas as técnicas serem eficazes, a CTIA parece ser menos segura na isquemia de longa duração.

Num outro artigo publicado em 1996, Alhan e associados [31], descreveram dois estudos onde avaliaram a eficácia da CTIA e da cardioplegia cristalóide em doentes de baixo risco submetidos a CABG. Num primeiro estudo, avaliaram os resultados de um coorte de 399 doentes de baixo risco submetidos a CABG entre Janeiro 1993 e Janeiro de 1995. Ao compararem um grupo de 271 doentes submetidos a CTIA com um grupo de 128 doentes submetidos a CABG com cardioplegia não encontraram diferenças significativas entre os dois grupos relativamente a mortalidade, necessidade de inotrópicos ou BIA, EAM pós-operatório ou tempo médio de internamento.

Num segundo estudo, este prospetivo, os autores dividiram aleatoriamente 40 doentes em dois grupos: um grupo recebeu cardioplegia cristalóide (n=20) durante CABG e no segundo grupo a mesma cirurgia foi realizada com CTIA (n=20). Neste estudo foi avaliada a pressão na aurícula direita (PAD), pressão arterial média (PAM), pressão média da artéria pulmonar (PMAP) e a pressão em cunha capilar pulmonar. Estas avaliações foram feitas por um cateter central antes da incisão, 10 e 15 minutos após término da CEC e 1, 6, 12 e 24h após a cirurgia. Para além disso, avaliou-se a extração de lactato miocárdico através de amostras recolhidas simultaneamente da Ao e seio coronário antes da CEC e 5, 10, 15 e 20 minutos após termino da CEC. Foram também efetuadas 3 biópsias do septo interventricular, sendo que a primeira foi recolhida antes da clampagem da Ao, a segunda antes da desclampagem e a terceira 25 minutos após a desclampagem. Estas amostras foram analisadas com microscópio eletrónico e foram classificadas de 0 a 25 consoante as alterações estruturais presentes.

A avaliação do lactato miocárdico não mostrou diferença entre os dois grupos e a análise microscópica das biópsias mostraram-se bastante diferentes entre a primeira amostra e as restantes, no entanto, estas alterações foram sempre reversíveis e

semelhantes entre os dois grupos. Este estudo comparou também os valores monetários, referindo que a cardioplegia acarreta um custo extra de 250\$ por doente.

Em conclusão, este estudo mostrou que em CABG primária e eletiva, com boa função ventricular, quer a cardioplegia quer a CTIA fornecem proteção miocárdica eficaz.

Após a análise destes artigos, Scarci e colegas [21], concluíram que a CTIA é um método de proteção miocárdica versátil e eficaz com resultados pós-operatórios imediatos semelhantes à cardioplegia em CABG primária.

III. Fibrilhação Ventricular com Hipotermia (*Hypothermic Fibrillatory Arrest*)

A FV eletiva é uma outra abordagem segura para proteger o coração durante a cirurgia cardíaca não cardioplégica. O uso de hipotermia (26 a 30 ° C) e a manutenção da pressão de perfusão sistêmica entre 80 e 100 mm Hg são elementos chave. Esta abordagem é particularmente aplicável em Ao de porcelana, onde a clampagem aórtica está associada ao aumento de risco de AVC e dissecação da Ao. As anastomoses proximais podem ser realizadas com recurso a curtos períodos de paragem circulatória hipotérmica. Alternativamente, pode-se elaborar uma árvore anastomótica inteiramente baseada na artéria torácica interna pediculada. Utilizando esta abordagem evita-se a manipulação da aorta [3].

Outras vantagens associadas a esta técnica são: a redução da isquémia global do miocárdico associada à clampagem da Ao e a diminuição da sobrecarga de volume e potássio associada à utilização de solutos cardioplégicos.

Entre as desvantagens desta técnica está a eventual necessidade de clampagem parcial da Ao para a realização das anastomoses proximais. Por outro lado, embora a isquémia global do miocárdio seja reduzida, a realização das anastomoses distais requer a oclusão ou limitação temporária de fluxo para áreas a serem revascularizadas. Isto pode resultar em isquémia dessas regiões, na ausência de circulação colateral eficiente. Também a mobilização do coração para exposição da parede lateral e inferior pode ser dificultada pela manutenção da perfusão miocárdica. Na realização das anastomoses distais, o campo não se apresenta tão limpo quando comparado com o método convencional.

Foi Akins quem mais publicou sobre esta técnica. Em 1984, publicou um estudo com 500 doentes submetidos a CABG eletiva (entre Agosto 1979 e Junho de 1982) utilizando como método de proteção miocárdica a FV [12].

A população em estudo era constituída maioritariamente por homens (87,2%) e a idade variava entre os 28 e 79 anos com uma média de 57,1 anos. Cerca de metade dos doentes (51%) tinham história de EAM prévio, 24% dos doentes tinham angina instável (AI) e 3,8% dos doentes tinham IC. Para além disso, cerca de 25 % dos doentes tinha uma FE do VE <50% e 3,3% <30%.

A técnica cirúrgica descrita por Akins, diferente da usada nos dias de hoje, consistia em: 1) realizar a anastomose proximal da veia safena à aorta após a canulação aórtica mas antes da canulação venosa e do *bypass* cardiopulmonar; 2) indução de hipotermia sistémica a 28°C; 3) arrefecimento tópico local com solução de lactato de ringer a 4°C; 4) manutenção da pressão média de perfusão entre 80 a 100mmHg; (5) FV induzida, mas não sustida eletricamente; 6) aspiração do VE através de catéter colocado através da veia pulmonar superior direita; 7) evitar clampagem da Ao; 8) oclusão local de vaso para a anastomose veia-artéria coronária; 9) iniciar a revascularização pela zona mais isquémica.

Com esta técnica de proteção miocárdica, Akins e associados reportaram uma mortalidade hospitalar de 0,4% e uma incidência de EAM peri-operatória de 1,8%. Relativamente ao *follow-up*, a sobrevivência aos 3 anos foi de 95,8%.

Mais tarde, em 1987, Akins e colaboradores voltaram a avaliar a segurança da FV enquanto técnica cardioprotetora, mas desta vez em doentes submetidos a CABG de emergência [32].

A população em estudo era constituída por 124 doentes submetidos a CABG de emergência, operados por um único cirurgião durante o período de Janeiro 1982 a Novembro de 1985. Utilizou como técnica de proteção do miocárdio a FV sem clampagem total da Ao. A técnica cirúrgica usada manteve-se igual à descrita no artigo anterior.

A maioria dos doentes eram do sexo masculino (81,1%) e a idade média era de 62,3 anos. No que respeita às comorbilidades, 48% tinham história de tabagismo, 32% HTA, 36% dislipidemia, 14,1% DM e 55,9% dos doentes história de EAM prévio. Para além disso 45% tinham FE do VE <45%. No período pré-operatório foi introduzido um BIA em 87,4% dos doentes.

Relativamente às complicações pós-operatórias, 25,1% doentes desenvolveram arritmias auriculares, 7,8% tiveram compromisso da circulação arterial após remoção do BIA e 10,2% necessitaram de suporte inotrópico. Em 1,6% dos doentes foi necessária a re-exploração por hemorragia. A mortalidade hospitalar foi de 0,8% e a mortalidade durante o follow-up médio de 20,8 meses, foi de 7,1%. Registou-se melhoria dos sintomas em 99,1 %, tendo sido necessária a re-revascularização em apenas um doente. Estes resultados mostram a segurança desta técnica de cardioproteção na cirurgia de revascularização do miocárdio de emergência.

Em 1992, Akins e colaboradores publicaram outro artigo em que 2801 doentes foram submetidos a CABG isolada (primária e re-operação) entre Janeiro de 1980 e Junho de 1992, utilizando esta técnica, mas já com algumas alterações [33].

As principais diferenças relativamente à técnica descrita previamente, consistem: 1) heparinização precoce durante a colheita da artéria mamária interna e canulação aórtica; 2) administração de agentes beta-bloqueadores , após a indução anestésica para diminuir a frequência cardíaca a 50 batimentos por minuto ou menos, conforme tolerado pelo paciente; 3) adição de manitol à solução de *bypass*. Para justificar as alterações feitas à técnica originalmente descrita, Akins e colegas relatam evidências que validam os princípios da FV com hipotermia. No que diz respeito à administração de beta-bloqueadores, os autores referem que os doentes têm melhores *outcomes* clínicos se lhes forem administrados antes da CEC, pois acreditam que estes fármacos diminuem o

consumo de oxigénio mesmo em FV. A adição de manitol à solução primária de bypass é justificada pela sua capacidade em eliminar os radicais livres e aumentar o débito urinário, evitando assim o edema.

Neste artigo, os autores resumizam as principais vantagens e inconvenientes da técnica, referindo como pontos a favor: 1) minimização do traumatismo da Ao; 2) prevenção da isquémia miocárdica global; 3) não haver necessidade de uma ordem na realização dos *bypasses*; 4) a re-revascularização na presença de enxerto patente, em especial da artéria mamária interna, torna-se mais fácil; 5) a técnica é mais simples, mais rápida e menos dispendiosa do que as técnicas cardioplégicas; 6) evitam-se soluções cardioplégicas com sobrecarga de fluídos e potássio. Como potenciais desvantagens acrescentam: 1) maior dificuldade na mobilização do coração de forma a expor as paredes lateral e posterior; 2) mantém-se a necessidade de clampagem parcial da Ao para a realização de anastomoses proximais; 3) possibilidade de dano arterial, devido à necessidade de oclusão local para realização das anastomoses distais resultando em isquémia miocárdica transitória se não existir boa circulação colateral; 4) o campo operatório não se apresenta livre de sangue.

À semelhança dos resultados reportados no artigo prévio, os autores relataram uma taxa de mortalidade hospitalar de 1,6%. A necessidade de BIA observou-se em 2,5% e a incidência de EAM peri-operatório foi de 2,2%.

Em 1994, Akins fez uma atualização dos doentes submetidos a CABG isolada entre Janeiro de 1980 e Dezembro de 1993 utilizando a FV como técnica cardioprotetora [34]. Neste grupo de 3085 doentes, 2829 foram submetidos a CABG primária (sendo que 2509 foram cirurgias não emergentes e 320 cirurgias emergentes) e 256 foram submetidos a CABG como re-operação (205 não emergentes e 51 emergentes).

A taxa de mortalidade hospitalar global foi de 1,6% variando de 1,1% nos pacientes sujeitos a CABG primária não emergente a 5,9% nas re-operações emergentes. A incidência de EAM peri-operatório foi de 2,5% bem como a taxa de necessidade de BIA intra ou peri-procedimento.

Com estes dados, o autor reforçou mais uma vez que a utilização da FV sem clampagem total da Ao é um método seguro de proteção miocárdica.

Em 1999, P.E. Antunes e colegas [35], avaliaram a mortalidade e morbidade peri-operatória em doentes com disfunção VE severa submetidos a CABG com métodos não cardioplégicos. Neste estudo prospetivo com 3180 doentes (Abril de 1990 a Dezembro de 1997), os primeiros 540 doentes foram submetidos a CABG com CTIA. Nos restantes casos (2640 doentes) foi usada FV sem clampagem da Ao para a construção da anastomose distal. Neste estudo 107 (3,4%) doentes tinha disfunção severa do VE com FE do VE <30% (intervalo 14-29%) determinada por ventriculografia ou cintigrafia. Dentro deste grupo com disfunção severa do VE, os primeiros 17 foram submetidos a CABG com CTIA (tempo médio de período clampagem de 6,4 min) e nos restantes casos foi usada a técnica de FV sem clampagem da Ao. A técnica usada foi essencialmente a descrita por Akins e associados [32], sendo que em alguns doentes a FV ocorreu espontaneamente com o arrefecimento ou manipulação e noutros foi necessária corrente elétrica direta. A técnica foi executada com algumas alterações desde que foi descrita pela primeira vez no fim da década de 60 e a principal diferença apontada é a pressão de perfusão durante o período de FV. Os autores acreditam que uma pressão de perfusão na ordem dos 60-65 mmHg é suficiente para manter uma perfusão adequada ao longo do leito vascular coronário bem como uma boa perfusão subendocárdica. Outra alteração à técnica original, que os autores dizem justificar a menor necessidade de suporte inotrópico, está relacionada com uma vasodilatação

periférica ativa. Esta é responsável pela melhor perfusão tecidual e diminuição da pós-carga quando o coração volta a ser desfibrilhado.

No que diz respeito à mortalidade peri-operatória os autores relataram 3 (2,8%) mortes nos primeiros 30 dias, sendo que em apenas 1 se usou a FV. Este valor mostrou-se bastante inferior ao relatado na CABG realizada com cardioplegia em doentes com disfunção VE severa nos quais a mortalidade peri-operatória variava de 4,8% a 15%. Relativamente à morbidade, 41 (38,3%) doentes necessitaram de suporte inotrópico, mas apenas 12 (11,2%) doentes necessitaram por mais de 24h. Segundo os autores, esta elevada taxa de necessidade de suporte inotrópico é justificável pelo facto de se tratarem de doentes com disfunção severa do VE (nos doentes sem disfunção do VE esta taxa foi de 7,6%). Outra possível razão estaria relacionada com a tendência para o uso profilático de agentes inotrópicos, ou seja, neste grupo de doentes o uso destes fármacos pode não ter sido sempre associada a baixo débito cardíaco. O BIA foi usado em apenas 2 (2,0%) doentes. Três (2,8%) doentes sofreram EAM peri-operatório, 2 (1,9%) doentes foram reoperados por hemorragia e 5 (4,6%) por complicações do esterno (incluindo mediastinite). Arritmias supra-ventriculares necessitando de tratamento médico e/ou elétrico ocorreram em 18 (16,8%) doentes. No que diz respeito à incidência de AVC, esta foi de 2,8% (n=3). Em conclusão, Antunes P.E. e associados relataram que os resultados obtidos neste estudo parecem demonstrar que métodos não cardioplégicos providenciam boa proteção miocárdica e boas condições de operabilidade com excelente aplicabilidade, mesmo em doentes com disfunção severa do VE.

Posteriormente, P.E. Antunes e colegas [36] avaliaram novamente os resultados da utilização de métodos não cardioplégicos em doentes com disfunção ventricular esquerda, utilizando um grupo de controlo com doentes com função ventricular esquerda normal, aliando ainda os resultados a longo prazo. Neste estudo, dos 4100

doentes submetidos a CABG isolada usando FV ou CTIA entre Abril 1990 a Dezembro 1999, 141 tinham disfunção severa do VE (FE do VE <30%). A FE foi determinada por ventriculografia com contraste, ecocardiografia ou ressonância magnética. Relativamente às características do grupo em estudo, a idade média era de 58,3±9,6 anos, 40 doentes (28,6%) tinham DM e 72 (51,1%) dislipidemia. Sessenta e quatro (45,4 %) encontravam-se em classe III ou IV da CCS, 12 (8,5%) apresentavam angina instável e EAM 127 (90,1%) doentes. A maioria dos doentes, 126 (89,4%), tinha doença de três vasos e 14 (9,9%) tinham doença de dois vasos. No que diz respeito à técnica cirúrgica, o método predominante usado para construção da anastomose distal foi FV seguida da anastomose proximal durante um período de clampagem parcial da Ao. Em todos os doentes foi usado um enxerto de artéria torácica interna (ATI) esquerda. Em 21 (14,8%) doentes ambas as ATIs foram usadas. A média de enxertos utilizados por doente foi de 3,2±0,7.

Os resultados de morbi-mortalidade peri-operatória foram em tudo concordantes com dados descritos anteriormente. No entanto, de forma a colocar os resultados peri-operatórios em perspectiva, os autores compararam os resultados do grupo de doentes com disfunção severa VE (grupo 1) com um grupo de doentes com função normal ou disfunção ligeira do VE (FE do VE ≥40%) (grupo 2) submetidos a CABG durante o mesmo período (3557 doentes). Ao analisar os dois grupos observou-se que os doentes do grupo 1 eram mais jovens e tinham uma maior incidência de doença vascular periférica, anemia, cardiomegalia e EAM prévio. Neste grupo, a doença coronária era mais extensa (número médio vasos envolvidos de 2,9 vs 2,7 no grupo 2; p<0,001). A mortalidade peri-operatória foi maior no grupo 1 (2,8% vs 0,9%; p<0,025). Também a necessidade de suporte inotrópico ou mecânico, bem como o número de complicações do esterno foi maior no grupo 1. Esta elevada incidência de complicações do esterno

(4,9%) comparativamente a estudos publicados por outros, pode ser justificável, segundo os autores, pelo facto de todos os doentes terem recebido enxerto ATI, incluindo ambas as ATI em 14,8% dos casos. Não se registaram diferenças significativas na incidência de EAM, AVC, lesão renal aguda (LRA), arritmias e necessidade de re-operação por hemorragia. Para além disso os doentes do grupo 1 apresentaram maior tempo de internamento com uma média de 1,7 dias a mais que o grupo 2. Relativamente aos resultados do seguimento a longo prazo (realizado por e-mail ou telefone), completos em 95% dos casos, mostraram um tempo médio de sobrevivência de 57 meses (intervalo de 9-124 meses). A sobrevivência a 1 ano, 3 e 5 anos foi de 96%, 91% e 86% respetivamente. Estas taxas de sobrevivência são superiores às até então descritas, o que pode ser justificado pelo facto da população descrita neste estudo ser relativamente jovem e constituída por um número reduzido de mulheres. Por outro lado, a elevada prevalência de DM e de doença coronária extensa (necessitando de um maior número de enxertos) pode ter tido impacto na mortalidade a curto e longo prazo.

À semelhança das conclusões obtidas no estudo prévio os resultados deste estudo confirmaram que a proteção miocárdica utilizando métodos não cardioplégicos, incluindo em doentes com disfunção do VE, é segura e eficaz. Para além disso, verificou-se uma sobrevivência a longo prazo encorajadora nestes doentes de alto risco.

IV. On-Pump Beating Heart

Esta técnica de revascularização miocárdica utiliza o suporte da circulação extracorpórea enquanto se trabalha num coração que permanece continuamente a bater. É uma técnica híbrida entre a cirurgia on-pump convencional (C-ONCAB) e a OPCAB que teoricamente tem o benefício da cirurgia off-pump em termos de proteção miocárdica e a estabilidade hemodinâmica que oferece a cirurgia convencional [37]. Mantém-se assim por um lado a perfusão coronária contínua enquanto por outro se pode proceder à fácil mobilização do coração para uma melhor exposição dos territórios posteriores [37].

Técnica Cirúrgica

O doente é colocado sob CEC com heparinização total. A cânula arterial é habitualmente colocada na Ao mas poderá ser inserida na artéria femoral, axilar ou subclávia caso se pretenda utilizar uma técnica *no touch* na aorta (como nos casos de Ao em porcelana) [4]. A drenagem venosa é realizada, por norma, através de uma cânula colocada na aurícula direita ou canulação dupla de ambas as veias cavas. A drenagem através de veias periféricas é também possível [3].

A cirurgia é realizada com o coração a ejetar em normotermia. Nestes casos, com a mobilização do coração para exposição do vaso a enxertar, pode haver agravamento ou indução de insuficiência valvular aórtica, causando distensão do VE. Isto poderá conduzir a isquémia subendocárdica [3]. No entanto, pode-se fazer a descompressão do VE numa variante chamada *on-pump empty beating heart* (BH-ONCAB). Neste caso, a descompressão é feita, na grande maioria dos casos, através de uma cânula de aspiração colocada na veia pulmonar superior direita, atravessando a válvula mitral, alcançando

assim o VE. No entanto, poderão ser utilizadas alternativas como a descompressão através da artéria pulmonar, apêndice auricular esquerdo ou mesmo diretamente através do ápex do VE [3].

BH-ONCAB VS C-ONCAB

A C-ONCAB é ainda a técnica cirúrgica de referência. Desta forma existem na literatura múltiplos estudos que comparam resultados entre a utilização da técnica CABG com beating heart (BH-ONCAB) e C-ONCAB.

Uma meta-análise de 13 estudos monocêntricos (2 deles prospectivos randomizados e os restantes estudos observacionais um dos quais com *propensity match*), englobando 3930 doentes (937 usando BH-ONCAB e 2.993 usando C-ONCAB) revelou não existir diferença na mortalidade aos 30 dias ou a médio prazo entre as duas técnicas. Relativamente à morbilidade, este estudo revela que BH-ONCAB poderá estar associado a uma diminuição significativa do EAM pós-operatório.

No entanto, não foi observada diferença significativa na incidência de eventos cerebrovasculares, insuficiência renal, arritmias, complicações pulmonares ou re- operação por hemorragia. A BH-ONCAB está associada a uma menor necessidade de uso de BIA peri-operatório, assim como a um menor tempo de CEC e a menos hemorragia. Relativamente ao uso de inotrópicos, tempo de estadia na UCI e tempo de ventilação assistida, não foi observada diferença entre as 2 técnicas. Não houve também diferença assinalável entre o número de enxertos realizados usando uma ou outra técnica [37].

Um estudo realizado em doentes hemodialisados revela uma maior sobrevivência a longo prazo quando esta técnica é comparada com a C-ONCAB. Estes resultados

poderão dever-se ao facto de BH-ONCAB ter consistentemente menores tempos de CEC e à eliminação da hipotermia que levam a uma menor hemorragia [38].

Um estudo realizado em doentes com EAM com necessidade de reperfusão cirúrgica não demonstrou diferença significativa na mortalidade quando comparadas as duas técnicas, revelando no entanto uma tendência para uma menor mortalidade quando usada a BH-ONCAB. Havia no entanto uma elevação significativamente maior da CK-MB e de LRA peri-operatória quando usada C-ONCAB [39].

Um estudo randomizado comparando doentes com má função ventricular nos quais se realizou C-ONCAB ou BH-ONCAB revelou maior lesão miocárdica e menor redução no índice de volume tele-sistólico quando utilizado o método BH-ONCAB. Apontam como motivo para este resultado a má perfusão miocárdica dos territórios distais à lesão [40]. No entanto, outro estudo randomizado não encontrou diferenças entre as técnicas em termos de sobrevivência, isquémia miocárdica, lesão renal ou neurológica [41]. Ambos os estudos apresentam um número pequeno de doentes.

No tratamento da doença do TC, Quan e associados concluem haver menos lesão miocárdica quando usado BH-ONCAB [42].

Um estudo que incluiu um grande número de doentes foi realizado por Edgerton e associados, que incluiu 4733 doentes, 2332 com C-ONCAB, 1908 com OPCAB, 364 com BH-ONCAB e 129 com assistência ventricular direita. A escolha da técnica utilizada não foi randomizada e os doentes nos quais se optou por BH-ONCAB era uma população com mais comorbilidades. Nos doentes com história de doença renal ou cerebrovascular tendencialmente não foi usado C-ONCAB. Em doentes com choque cardiogénico, emergentes ou com utilização de BIA pré-operatório não foi utilizada a técnica OPCAB. Houve uma maior mortalidade com BH-ONCAB [43].

BH-ONCAB VS OPCAB

Quando comparada com OPCAB, uma meta-análise que incluiu 12 estudos observacionais, incluindo 3745 doentes (2894 usando OPCAB e 851 usando BH-ONCAB) não demonstra diferença na mortalidade aos 30 dias. Não houve também diferença na incidência de EAM peri-operatório. Houve, no entanto, um número menor de vasos revascularizados quando usada a técnica off-pump.

CONCLUSÃO

O objetivo de qualquer tipo de proteção miocárdica é minimizar a isquemia miocárdica durante a CABG.

A CTIA foi, provavelmente, o método há mais tempo desenvolvido e ainda hoje é usado em muitos centros. Vários estudos indicam que uma cardioproteção satisfatória pode ser conseguida através desta técnica quando comparada com a cardioplegia.

Independentemente dos estudos, os resultados dão suporte à noção de que a CTIA é uma técnica segura quer em cirurgia eletiva quer não eletiva, com resultados imediatos comparáveis aos da técnica cardioplégica.

Nos doentes com doença vascular periférica verificou-se, em alguns estudos, uma maior incidência de AVC e EAM sugerindo que estes doentes poderão não beneficiar com o uso desta técnica.

Um outro estudo, comparando a CTIA com a clampagem total única da Ao demonstrou que, no que diz respeito à proteção neurológica, não haveria qualquer relação entre a técnica de proteção do miocárdio e o número de MC. Conclui-se que ambas as técnicas são semelhantes relativamente à incidência de eventos neurológicos e que para além disso, pela análise bioquímica, a técnica de CTIA fornecia uma proteção miocárdica mais eficaz.

Pepper e associados [23], num estudo com 50 doentes concluiu que a técnica de CF fornecia melhor proteção miocárdica que a CTIA.

Um estudo de Casthely e colegas[29], com o objetivo de avaliar a função diastólica após CABG, mostrou que a CTIA preservava melhor a função diastólica do que as técnicas mais recentes.

Conclui-se então que, apesar da cardioplegia permitir um campo cirúrgico sem sangue e necessitar apenas de uma clampagem total da Ao, a CTIA é igualmente segura e eficaz,

proporciona uma proteção miocárdica mais fisiológica, um tempo de reperfusão e de isquémia mais curtos.

Embora muitos cirurgiões cardíacos optem por outros métodos durante a cirurgia coronária, a FV em hipotermia sem clampagem da Ao continua a ser uma técnica útil e fiável, com resultados reprodutíveis. A sua utilização tem sido usada com sucesso em todos os tipos de revascularização miocárdica, incluindo reoperações, bem como ressecção de aneurismas do ventrículo esquerdo.

Alguns estudos mostraram que a FV como técnica de proteção miocárdica é superior quando não associada a CTIA no que diz respeito à proteção neurológica.

Outros estudos confirmaram que os métodos não cardioplégicos, durante CABG, incluindo em doentes com disfunção do VE, são seguros e eficazes. Para além disso, verificou-se uma sobrevivência a longo prazo encorajadora nestes doentes de alto risco.

Embora a C-ONCAB seja ainda a técnica cirúrgica de referência, múltiplos estudos que comparam resultados entre a utilização da técnica BH-ONCAB e C-ONCAB revelaram não existir diferença na mortalidade aos 30 dias ou a médio prazo entre as duas técnicas. Relativamente à morbilidade, demonstrou-se que BH-ONCAB poderá estar associado a menor lesão miocárdica e a uma diminuição significativa do EAM pós-operatório.

Para além disso, existem inúmeras publicações que indicam que estas estratégias não cardioplégicas podem fornecer proteção miocárdica satisfatória, mesmo em doentes de alto risco.

Muitos métodos diferentes são usados nos dias de hoje por diferentes cirurgiões com bons resultados. No entanto, nenhum método de proteção miocárdica é inequivocamente o melhor.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Pedro Antunes, meu orientador, e ao Dr. Pedro Correia, coorientador, por todo o apoio, disponibilidade, conhecimento científico, opiniões, críticas e sugestões, sem os quais não teria sido possível a realização deste trabalho.

Aos meus pais, Joaquim e Isabel, por todo o apoio que me deram em mais uma etapa.

Às minhas amigas, Ana Lúcia Costa e Catarina Cordeiro, pelo tempo que a realização deste trabalho tirou aos nossos jantares, cafés e convívios.

À minha prima Francisca, pelo dia de férias que perdeu para me ajudar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Kasper D, Hauser S, Jameson J, Fauci A, Longo D, Loscalzo J. Harrison's Principles of internal Medicine. 19th edition. McGraw Hill Education. 2015. P1578-1592.
- [2] Gibbon JH Jr . Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954;37:171-85.
- [3] Lawrence H Cohn. Cardiac Surgery in Adult. 4th edition. McGraw Hill Education. 2012. p. 355-402.
- [4] Kouchoukos N, Blackstone E, Hanley F, et al. Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery, 4th Edition ELSEVIER (Philadelphia) : 2013. p. 134-162.
- [5] Cooley DA, Reul GJ, Wukasch DC. Ischemic contracture of the heart: "stone heart". *Am J Cardiol.* 1972 Apr;29(4):575-7.
- [6] Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg.* 1950 Nov;132(5):849-66.
- [7] Dubost C, Blondeau P, Piwnica A, Weiss M, Lenfant C, Passelecq J, et al. Syphilitic coronary obstruction. Correction under artificial heart-lung and profound hypothermia. *Surgery* 1960;48:540-7.
- [8] Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, Baker JB. Elective cardiac arrest. *Lancet.* 1955 Jul 2;269(6879):21-2.
- [9] Tyers GF et al: Protection from ischemic cardiac arrest by coronary perfusion with cold Ringer's lactate solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 67(3):411-418.
- [10] Bretschneider HJ. Survival time and recuperative time of the heart in normothermia and hypothermia. *Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch.* 1964;30:11-34.
- [11] Jynge P, Hearse DJ, Feuvray D, Mahalu W, Canković-Darracott S, O'Brien K, et al. The St. Thomas' hospital cardioplegic solution: a characterization in two species. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg Suppl.* 1981;30:1-28.
- [12] Akins CW. Noncardioplegic myocardial preservation for coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984 Aug;88(2):174-81.
- [13] Bainbridge D, Martin J, Cheng D. Off pump coronary artery bypass graft surgery versus conventional coronary artery bypass graft surgery: a systematic review of the literature. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005 Mar;9(1):105-11.

- [14] Bonchek LI, Burlingame MW, Vazales BE, Lundy EF, Gassmann CJ. Applicability of noncardioplegic coronary bypass to high-risk patients. Selection of patients, technique, and clinical experience in 3000 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992 Feb;103(2):230-7.
- [15] Antunes MJ, Bernardo JE, Oliveira JM, Fernandes LE, Andrade CM. Coronary artery bypass surgery with intermittent aortic crossclamping. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1992;6(4):189-93.
- [16] Raco L, Mills E, Millner RJ. Isolated myocardial revascularization with intermittent aortic cross-clamping: experience with 800 cases. *Ann Thorac Surg.* 2002 May;73(5):1436-9.
- [17] Bonchek LI. Non-cardioplegic coronary bypass is effective, teachable, and still widely used: letter 1. *Ann Thorac Surg.* 2003 Aug;76(2):660-1; author reply 661-2.
- [18] Fujii M, Chambers DJ. Myocardial protection with intermittent cross-clamp fibrillation: does preconditioning play a role? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Dec;28(6):821-31.
- [19] Antunes PE, de Oliveira JF, Antunes MJ. Predictors of cerebrovascular events in patients subjected to isolated coronary surgery. The importance of aortic cross-clamping. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003 Mar;23(3):328-33.
- [20] Boethig D, Minami K, Lueth JU, El-Banayosy A, Breymann T, Koerfer R. Intermittent aortic cross-clamping for isolated CABG can save lives and money: experience with 15307 patients. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Jun;52(3):147-51.
- [21] Scarci M, Fallouh HB, Young CP, Chambers DJ. Does intermittent cross-clamp fibrillation provide equivalent myocardial protection compared to cardioplegia in patients undergoing bypass graft revascularisation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009 Nov;9(5):872-8.
- [22] Musumeci F, Feccia M, MacCarthy PA, Ellis GR, Mammana L, Brinn F, et al. Prospective randomized trial of single clamp technique versus intermittent ischaemic arrest: myocardial and neurological outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998 Jun;13(6):702-9.
- [23] Pepper JR, Lockey E, Cankovic-Darracott S, Braimbridge MV. Cardioplegia versus intermittent ischaemic arrest in coronary bypass surgery. *Thorax.* 1982 Dec;37(12):887-92.
- [24] Taggart DP, Bhusari S, Hopper J, Kemp M, Magee P, Wright JE, et al. Intermittent ischaemic arrest and cardioplegia in coronary artery surgery: coming full circle? *Br Heart J.* 1994 Aug;72(2):136-9.
- [25] Cohen AS, Hadjnikolaou L, McColl A, Richmond W, Sapsford RA, Glenville BE. Lipid peroxidation, antioxidant status and troponin-T following cardiopulmonary bypass. A comparison between intermittent crossclamp with fibrillation and crystalloid cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997 Aug;12(2):248-53.

- [26] Alex J, Ansari J, Guerrero R, Yogarathnam J, Cale AR, Griffin SC, et al. Comparison of the immediate post-operative outcome of two different myocardial protection strategies: antegrade-retrograde cold St Thomas blood cardioplegia versus intermittent cross-clamp fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2003 Dec;2(4):584-8.
- [27] Liu Z, Valencia O, Treasure T, Murday AJ. Cold blood cardioplegia or intermittent cross-clamping in coronary artery bypass grafting? *Ann Thorac Surg*. 1998 Aug;66(2):462-5.
- [28] Anderson JR, Hossein-Nia M, Kallis P, Pye M, Holt DW, Murday AJ, et al. Comparison of two strategies for myocardial management during coronary artery operations. *Ann Thorac Surg*. 1994 Sep;58(3):768-72.
- [29] Casthely PA, Shah C, Mekhjian H, Swistel D, Yoganathan T, Komer C, et al. Left ventricular diastolic function after coronary artery bypass grafting: a correlative study with three different myocardial protection techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997 Aug;114(2):254-60.
- [30] Sunderdiek U, Feindt P, Gams E. Aortocoronary bypass grafting: a comparison of HTK cardioplegia vs. intermittent aortic cross-clamping. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000 Oct;18(4):393-9.
- [31] Alhan HC, Karabulut H, Tosun R, Karakoç F, Okar I, Demiray E, et al. Intermittent aortic cross-clamping and cold crystalloid cardioplegia for low-risk coronary patients. *Ann Thorac Surg*. 1996 Mar;61(3):834-9.
- [32] Akins CW. Early and late results following emergency isolated myocardial revascularization during hypothermic fibrillatory arrest. *Ann Thorac Surg*. 1987 Feb;43(2):131-7.
- [33] Akins CW. Hypothermic fibrillatory arrest for coronary artery bypass grafting. *J Card Surg*. 1992 Dec;7(4):342-7.
- [34] Akins CW. 1987: Early and late results following emergency isolated myocardial revascularization during hypothermic fibrillatory arrest. Updated in 1994 by Cary W. Akins, MD. *Ann Thorac Surg*. 1994 Oct;58(4):1205-6.
- [35] Antunes PE, Ferrão de Oliveira J, Antunes MJ. Non-cardioplegic coronary surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 Sep;16(3):331-6.
- [36] Antunes PE, de Oliveira JM, Antunes MJ. Coronary surgery with non-cardioplegic methods in patients with advanced left ventricular dysfunction: immediate and long term results. *Heart*. 2003 Apr;89(4):427-31.

- [37] Chaudhry UA, Harling L, Sepehripour AH, Stavridis G, Kokotsakis J, Ashrafian H, et al. Beating-Heart Versus Conventional On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis of Clinical Outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2015.
- [38] Tsai YT, Lin FY, Lai CH, Lin YC, Lin CY, Tsai CS. On-pump beating-heart coronary artery bypass provides efficacious short- and long-term outcomes in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012.
- [39] Izumi Y, Magishi K, Ishikawa N, Kimura F. On-pump beating-heart coronary artery bypass grafting for acute myocardial infarction. *Ann Thorac Surg*. 2006.
- [40] Pegg TJ, Selvanayagam JB, Francis JM, Karamitsos TD, Maunsell Z, Yu LM et al. A randomized trial of on-pump beating heart and conventional cardioplegic arrest in coronary artery bypass surgery patients with impaired left ventricular function using cardiac magnetic resonance imaging and biochemical markers. *Circulation*. 2008 Nov.
- [41] Narayan P, Rogers CA, Bayliss KM, Rahaman NC, Panayiotou N, Angelini GD, et al. On-pump coronary surgery with and without cardioplegic arrest: comparison of inflammation, myocardial, cerebral and renal injury and early and late health outcome in a single-centre randomised controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011.
- [42] Quan XQ, Cheng ZY, Sun JJ, Zhao J, Liu XF, Xia DS et al. [Effects of on-pump beating-heart coronary artery bypass grafting for left-main patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013 Aug.
- [43] Edgerton JR, Herbert MA, Jones KK, Prince SL, Acuff T, Carter D, et al. On-Pump Beating Heart Surgery Offers an Alternative for Unstable Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Heart Surg Forum*. 2004 Jan.