

# On-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery. What do the evidence show?

**Revascularização cirúrgica do miocárdio com versus sem circulação extracorpórea. O que mostram as evidências?**

Alfredo José Rodrigues<sup>1</sup>, MD; Paulo Roberto Barbosa Évora<sup>1</sup>, MD; Paulo Victor Alves Tubino<sup>1</sup>

DOI: 10.5935/1678-9741.20130086

RBCCV 44205-1508

## Abstract

The main purpose of the off-pump coronary artery bypass surgery is to reduce morbidity and mortality due cardiopulmonary bypass. However, even though many studies have shown that off-pump coronary artery bypass is feasible and provides hospital morbidity and mortality similar to the on-pump coronary artery bypass graft surgery, probably better in some aspects, its long-term results have been questioned, since some trials have shown reduced survival with off-pump coronary artery bypass. It is likely that incomplete revascularization and/or poor graft patency with off-pump coronary artery bypass probably are responsible for such unfavorable outcome.

**Descriptors:** Myocardial revascularization. Coronary artery bypass. Coronary artery bypass, off-pump. Evidence-based medicine.

## Resumo

A proposta da revascularização do miocárdio sem emprego da

circulação extracorpórea visa à diminuição da morbimortalidade decorrente dos potenciais efeitos deletérios da circulação extracorpórea. Todavia, embora a maioria dos estudos demonstre que a revascularização sem circulação extracorpórea é factível e forneça resultados similares à operação com circulação extracorpórea, no que se refere à morbimortalidade hospitalar, e pode mesmo diminuir a incidência de alguns eventos, sua eficácia a médio e longo prazo tem sido questionada. Alguns estudos demonstram menor sobrevida em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea, levantando a hipótese de que a revascularização incompleta e/ou a pior evolução dos enxertos realizados na operação sem circulação extracorpórea em comparação à operação com circulação extracorpórea, observadas em alguns estudos, seriam responsáveis por essa evolução desfavorável.

**Descritores:** Revascularização miocárdica. Ponte de artéria coronária. Ponte de artéria coronária sem circulação extracorpórea. Medicina baseada em evidências.

## INTRODUÇÃO

É indiscutível que o advento da circulação extracorpórea (CEC) propiciou o desenvolvimento da cirurgia cardíaca. Apesar de sua contínua evolução, é inegável que a CEC tem potencial lesivo, resultado dos processos fisiopatológicos que lhe são inerentes e que podem resultar em lesão tecidual e disfunção orgânica [1]. Ademais, há risco considerável de acidente vascular cerebral (AVC) nas operações cardiovasculares, em parte resultante de eventos relacionados à CEC [2,3].

Vasili Kolesov é considerado um dos pioneiros da cirurgia de revascularização do miocárdio, tendo publicado em 1967 sua série clínica com a utilização da artéria torácica interna anastomosada às artérias coronárias sem emprego da CEC [4-6]. Todavia, sua opção pela operação sem CEC não foi decorrente da falta de dispositivo para a realização da mesma, mas por reconhecer seus efeitos deletérios [7], sobretudo nos primórdios de seu emprego clínico. Em um de seus artigos, ele teria escrito: "Embora a circulação extracorpórea seja segura e confiável..., a resposta inflamatória

<sup>1</sup> Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:  
Alfredo José Rodrigues

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo  
Av. Bandeirantes, 3900 – Monte Alegre  
Ribeirão Preto, SP, Brasil – CEP: 14049-900  
E-mail: alfredo@fmrp.usp.br

Não houve suporte financeiro.

Artigo recebido em 26 de agosto de 2013  
Artigo aprovado em 15 de setembro de 2013

#### Abreviações, acrônimos & símbolos

AVC	Acidente vascular cerebral
CEC	Circulação extracorpórea
ECP	Ensaio clínico prospectivo
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

global após a circulação extracorpórea é muito intensa para justificar seu uso para a revascularização do miocárdio" [4].

Embora o emprego da CEC para a realização da revascularização cirúrgica do miocárdio tenha ganhado popularidade, impulsionada pelo melhoramento dos dispositivos de CEC e a publicação dos excelentes resultados da revascularização com o emprego da mesma [8,9], alguns cirurgiões continuaram a defender que a revascularização cirúrgica poderia oferecer resultados ainda melhores sem o emprego de CEC, diminuindo a morbimortalidade associada à CEC [10-12].

À medida que o interesse pela revascularização sem emprego da CEC foi progressivamente aumentando, sobretudo frente aos desafios impostos pela evolução progressiva dos procedimentos percutâneos, várias questões surgiram:

- A revascularização sem emprego da CEC é segura?
- Realmente diminui a morbimortalidade hospitalar?
- Os resultados são equiparáveis aos da operação com CEC, sobretudo no que se refere a segurança, sobrevida e qualidade dos enxertos?
- É possível proceder à revascularização completa com o método?
- O método é reproduzível?

Desse modo, a procura pelas respostas a essas questões estimulou a realização de diversos estudos, construindo progressivamente o corpo de evidências. É necessário que os cirurgiões avaliem criticamente as evidências disponíveis e saibam como empregá-las na prática clínica.

#### Morbimortalidade hospitalar

As primeiras investigações foram análises retrospectivas, sobretudo de grandes bases de dados, e pequenos estudos observacionais. Em sua maioria, esses estudos demonstravam que a revascularização sem CEC diminuía a morbimortalidade hospitalar [13-15] ou tinha morbimortalidade similar à revascularização com CEC [16]. Logo os resultados dos ensaios clínicos prospectivos com alocação aleatória (ECP) começaram a surgir, inicialmente com amostras pequenas e incluindo pacientes de baixo risco. Um dos estudos pioneiros foi realizado por Gerola et al. [17], que demonstrou que embora a mortalidade hospitalar em pacientes operados sem CEC fosse menor do que aquela observada em pacientes operados com CEC, a diferença não foi significativa, o mesmo sendo observado em relação à incidência de complicações pós-operatórias.

Em 2009, os resultados do primeiro ECP com grande amostragem, realizado pelo grupo de pesquisadores do *Veteran*

*Affairs*, da América do Norte, o ROOBY *Study Group* [18], foram publicados. Nesse estudo, 2023 pacientes foram aleatoriamente alocados para serem submetidos à revascularização do miocárdio com ou sem CEC. Os resultados demonstraram que a revascularização sem CEC proporcionou morbimortalidade hospitalar semelhante à de operação com CEC.

Em 2012, foram publicados os resultados com 30 dias do ECP realizado pelo grupo CORONARY [19], um estudo multicêntrico e multinacional que recrutou mais de 4.700 pacientes. Esse estudo demonstrou que, a despeito da mortalidade hospitalar ser semelhante entre operados com e sem CEC, a operação sem CEC reduziu significativamente a necessidade de transfusão e de reoperação por sangramento, além da incidência de lesão renal aguda e de complicações respiratórias.

Ainda no que concerne à mortalidade hospitalar, resultados de recentes meta-análises têm demonstrado que, aparentemente, na população geral de coronariopatas, a mortalidade dos pacientes operados com e sem extracorpórea é similar [20,21].

#### Acidentes vasculares cerebrais

A incidência de AVC após as operações cardíacas varia de 3% a 9%, e seu efeito sobre a morbidade pós-operatória é significativo, podendo aumentar a mortalidade de 4% a 19% [3]. Três mecanismos diferentes podem provocar AVC no perioperatório: déficit na perfusão cerebral, eventos embólicos e resposta inflamatória, que por sua vez pode também ampliar os efeitos dos demais mecanismos [2]. Assim, visto que parte dos AVCs está intimamente ligada à CEC, parece lógico que a exclusão da mesma diminuiria a incidência de AVC perioperatório.

Recentes meta-análises que incluíram diversos ECP [20-23] e análise de bases de dados [24] demonstram que a revascularização sem CEC está associada a menor risco de AVC. Mas, nos dois últimos grandes ensaios prospectivos, o estudo do grupo ROOBY [18] e o do CORONARY [19], a incidência de AVC foi similar em ambas as operações, tanto no primeiro mês como após um ano [25].

O maior poder estatístico das meta-análises para detectar diferenças pode explicar tal discrepância nos resultados, embora as meta-análises possam ser influenciadas pela seleção de ensaios clínicos com viés. Em recente meta-análise realizada pela Cochrane, observou-se menor risco de AVC na operação sem CEC quando foram considerados todos os estudos selecionados, mas quando a análise se restringiu aos estudos com baixo risco de viés, a diferença não foi significativa [26]. Além disso, diferentes critérios e protocolos para a detecção de AVC no pós-operatório também podem explicar as diferenças entre os estudos.

Ademais, provavelmente a maioria dos AVCs que ocorrem nas operações de revascularização do miocárdio não se relaciona diretamente com a CEC, mas sim com a manipu-

lação da aorta aterosclerótica, sobretudo seu pinçamento. Desse modo, nas operações sem CEC, a manipulação da aorta ascendente para confecção das anastomoses proximais é certamente uma das causas preponderantes de AVC embólico. Assim, alguns afirmam que a revascularização com CEC, mas sem pinçamento da aorta e/ou realização de anastomoses proximais de enxertos vasculares, com o coração em atividade e/ou em fibrilação, resultaria em diminuição na incidência de AVC. Deve-se ter em mente que a canulação da aorta, bem como dos vasos femorais, e o fluxo turbulento causado pelas cânulas arteriais também podem resultar em embolia de material aterosclerótico.

### Sobrevida

Embora diversos estudos demonstrem que a morbimortalidade precoce da revascularização sem CEC é equiparável à obtida com a utilização da CEC, senão menor em alguns aspectos, os resultados relacionados a médio e longo prazo são controversos.

Ao analisar o seguimento entre seis e oito anos de 401 pacientes que participaram de dois ECP (BHACAS I e II) Angeli et al. [27] observaram que a sobrevida livre de eventos cardíacos, incluindo morte, foi similar para as operações com e sem CEC. Resultado semelhante foi observado no estudo MASS III [28], após cinco anos de seguimento. Já Puskas et al. [29] observaram tendência a maior sobrevida nos pacientes operados sem CEC, que atingiu significância no quinto ano de seguimento, mas sem diferença significativa no sétimo ano.

Os estudos dos grupos ROOBY e CORONARY forneceram resultados divergentes. No estudo do grupo ROOBY [18], após um ano de seguimento, os autores observaram incidência significativamente maior de desfechos compostos, incluindo mortalidade por causas cardíacas, nos pacientes operados com CEC, embora quando se considerou a mortalidade por qualquer causa a diferença não foi significativa. Já os resultados com um ano de seguimento do estudo do grupo CORONARY [25] não demonstraram diferença significativa entre pacientes operados sem e com CEC em relação aos desfechos primários composto, da taxa de nova revascularização coronária, da qualidade de vida ou da função neurocognitiva. Os autores afirmam que tal divergência de resultados com o estudo do ROOBY é decorrente de diferenças importantes entre ambos os estudos. O estudo CORONARY recrutou mais do que o dobro de pacientes, no geral com mais comorbidades, e permitiu a participação apenas de cirurgiões com experiência em revascularização sem CEC, o que se traduziu em menor taxa de conversões (7,9% *versus* 12,4%) e necessidade de novas revascularizações com 30 dias e 1 ano (0,6% *versus* 3,5%).

Meta-análises e revisões sistemáticas de estudos prospectivos recentemente publicados demonstram maior risco de mortalidade tardia para os pacientes operados sem extracorpórea

[26,30,31]. Especula-se que tal tendência possa ser decorrente de maior probabilidade de revascularizações incompletas nos pacientes operados sem CEC.

### Revascularização completa

Diante das possíveis implicações prognósticas da revascularização incompleta do miocárdio [32,33], essa tem sido uma preocupação relevante nos estudos comparando a revascularização com e sem CEC, mas cujos resultados também têm se mostrado contraditórios. Vários autores observaram que o número de anastomoses distais é significativamente menor e/ou taxa de oclusão de enxertos maior nos pacientes submetidos à revascularização sem CEC [18,22,26,28,34-36], outros não encontraram diferenças significativas na evolução dos enxertos [25,37-40] ou qualidade das anastomoses [41].

Atualmente, considera-se que o “índice de revascularização completa” (número de enxertos realizados dividido pelo número de enxertos necessários) é mais importante do que o número absoluto de anastomoses distais. Magee et al. [42], analisando os dados cirúrgicos e angiográficos prospectivamente coletados de 945 pacientes incluídos em uma base de dados, observaram que, embora o número de enxertos realizados nas operações sem CEC fosse menor, o índice de revascularização completa foi, em geral, similar entre pacientes operados com e sem CEC. Todavia, observou-se que cirurgiões que realizavam revascularização sem CEC em menos de 25% dos pacientes tiveram índice de revascularização completa significativamente menor.

### Revascularização com *versus* sem CEC em pacientes de maior risco

Considerando-se que a capacidade de redução do risco da ocorrência de determinado desfecho proporcionada por determinado tratamento mantenha-se constante, quando o tratamento é empregado em população com maior risco de apresentar esse desfecho, portanto o desfecho tem maior incidência nesse grupo, menor será o número necessário de pacientes tratados para que se demonstre o benefício do tratamento [43].

Assim sendo, investigações visando comparar os resultados da revascularização sem e com CEC em grupos de maior risco têm surgido, embora ainda sejam poucos os ECP e, em geral, com amostras relativamente pequenas. Dois ECP recentes [44,45], nos quais as operações com e sem CEC foram comparadas em pacientes com idade superior a 75 anos, não demonstraram diferença significativa na morbimortalidade hospitalar e sobrevida em 6 meses e 1 ano.

Cavallaro et al. [23], ao analisarem os resultados de mais de 80.000 revascularizações com e sem CEC em um grupo de pacientes considerados de alto risco ( $\geq 85$  anos, portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, disfunção renal, arteriopatia periférica e aterosclerose aórtica), observaram que o

único evento com incidência significativamente diferente foi o AVC, menor no subgrupo de pacientes com idade  $\geq 80$  anos e/ou portadores de arteriopatia periférica ou de aterosclerose aórtica.

Quanto aos pacientes considerados de alto risco pelo EuroSCORE (escore $>5$ ), Moller et al. [46] não observaram diferença significativa na incidência de eventos cardíacos maiores, mas observaram maior mortalidade por qualquer causa após três anos nos operados sem CEC. Já Lemma et al. [47], em ECP multicêntrico (*on-off study*), observaram menor incidência de desfechos primários compostos, incluindo mortalidade hospitalar, nos pacientes operados sem CEC, embora a diferença na incidência de cada evento considerado individualmente não fosse significativa. Marui et al. [24], ao analisarem um registro multicêntrico no Japão (CREDO-Kyoto), observaram que, no substrato de pacientes de maior risco (EuroSCORE  $\geq 6$ ), a operação sem CEC estava associada a menor risco de AVC a curto e longo prazo. Todavia, nenhum benefício na sobrevivência foi observado, independentemente do nível de risco pré-operatório.

Em pacientes portadores de disfunção ventricular esquerda, tanto ensaios prospectivos, com [48] e sem alocação aleatória [49], quanto meta-análises (35) e análises retrospectivas de amplas bases de dados com ajustes de risco [50] têm demonstrado menor morbimortalidade nos pacientes operados sem CEC, o mesmo ocorrendo em pacientes diabéticos [51,52].

### Análise crítica das evidências

Embora os ensaios clínicos prospectivos com alocação aleatória estejam no topo da pirâmide hierárquica para o fornecimento de evidências, tais estudos não estão isentos de erro sistemático (*viés*) provocado por projetos inadequadamente elaborados e/ou conduzidos.

Tamanho inadequado da amostra, vieses de seleção e/ou alocação e/ou aferição, cointervenção, perda de seguimento, falta de validação externa e análise de eventos compostos devem ser considerados na análise crítica dos estudos e, muitas vezes, explicam a divergência de resultados. Devemos considerar, ainda, que mesmo projetos adequadamente elaborados e conduzidos também podem produzir resultados que não refletem a realidade, o chamado “erro aleatório” ou “erro tipo I ou alfa”, cuja probabilidade da ocorrência é dada pelo “valor de *P*” nos testes estatísticos [53].

Mesmo que pareça contraintuitivo não se observar diferenças significativas na morbimortalidade hospitalar quando se deixa de utilizar método que sabidamente impõe dano potencial, como a CEC, por exemplo, deve-se lembrar que o tamanho das amostras necessárias para se observar diferenças significativas de eventos raros é elevada. Utilizando-se o teste de qui-quadrado bicaudal com correção para continuidade (teste exato de Fisher) com valor de “*P*” de 0,05 e poder de 80% para se detectar redução de 40% na taxa de mortalidade,

digamos de 2% para 1,2%, seria necessária uma amostra de mais de 8.000 pacientes, e para redução de 3% para 1,8% uma amostra com cerca de 5.400 pacientes (software G\*Power 3.1.5, Heinrich Heine University Düsseldorf). Assim, tal dificuldade pode ser chamada de “efeito Poliana”, ou seja, sempre haverá dificuldade em demonstrar possibilidade de melhora significava quando tudo parece bem.

As meta-análises, embora aumentem o poder estatístico por agregarem amostras de diversos estudos, também não estão isentas de sofrer viés em decorrência do emprego de metodologia inadequada para a seleção dos ensaios clínicos incluídos e/ou erros na análise estatística. Ademais, embora haja métodos estatísticos sofisticados visando ao controle da ausência de alocação aleatória (*propensity score*) em estudos observacionais, ainda assim essas análises carregam risco de viés residual causado por “*confounding factors*” não mensurados, e podem subestimar possíveis efeitos deletérios com o tratamento proposto [26,53].

Em recente revisão sistemática filtrada realizada pela Cochrane Database of Systematic Reviews [26], os autores alertaram que dos 86 ensaios clínicos incluídos na revisão, apenas 10 tinham baixo risco de viés, 26 estudos tinham alto risco de viés de observação (“não cegos”), embora fossem considerados adequadamente “randomizados” e, nos outros 50 estudos, o risco de viés de alocação era indefinido ou tinham o risco de viés de observação alto ou indefinido. Nessa revisão, que não incluiu os resultados com um ano do grupo de estudo CORONARY [25], verificou-se que, comparada à operação com CEC, a revascularização sem CEC aumentou o risco de morte por qualquer causa e proporcionou menor número de anastomoses distais. E, embora o risco de AVC fosse menor nas operações sem CEC, quando se analisou apenas os dados provenientes dos ensaios com baixo risco de viés, a diferença desapareceu.

Importante ressaltar que na prática médica não apenas as melhores evidências devem ser consideradas, mas o médico tem por obrigação avaliar cada situação clínica em particular, ponderando também os valores e as expectativas do paciente, bem como a sua experiência clínica [53]. Deve também estar alerta para o fato de que, em geral, os eventos que compõem os “desfechos compostos” não têm todos os mesmos “valor”, sobretudo para os pacientes, e devem ser considerados isoladamente. Devemos considerar que, embora determinado tratamento possa não ser benéfico para a população geral, ele pode sê-lo em determinados subgrupos, sendo o contrário também possível, e que o potencial de causar dano do tratamento também deve ser considerado na avaliação do binômio risco/benefício.

### CONCLUSÃO

Podemos afirmar que, diante das evidências disponíveis, a revascularização do miocárdio com CEC continua sendo a

operação padrão, mas que a revascularização do miocárdio sem CEC é factível com morbimortalidade hospitalar similar à da operação com CEC, mas com potencial para reduzir a morbimortalidade hospitalar em subgrupos de maior risco. Todavia, estudos adicionais são necessários para avaliar seu emprego nesses subgrupos, pois embora a operação sem CEC possa fornecer benefícios, também tem potencial para causar dano, como qualquer tratamento.

Considerando-se que a tendência de menor sobrevida com a operação sem CEC observada em alguns estudos pode estar relacionada à revascularização incompleta e/ou à maior taxa de enxertos com evolução insatisfatória, o que parece ser mais provável com cirurgias menos experientes com a técnica, é prudente considerar que a revascularização sem CEC não é uma operação que deva ser realizada rotineiramente por qualquer cirurgião cardiovascular, mas que devido a seu potencial benéfico em situações específicas, todo cirurgião deveria habilitar-se para realizá-la mediante treinamento adequado e emprego da tecnologia específica disponível.

#### Papéis & responsabilidades dos autores

AJR	Autor, revisão e redação
PRB	Autor, revisão e redação
PVA	Coautor, levantamento bibliográfico, formatação, redação

#### REFERÊNCIAS

- Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PL, Jawad N, Vincent C, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1 - mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(2):223-31.
- Baufreton C. Role of surgical factors in strokes after cardiac surgery. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(5):326-32.
- McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM Jr, Baumgartner WA, Selnes OA. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. *Stroke.* 2006;37(2):562-71.
- Konstantinov IE. Vasilii I Kolesov: a surgeon to remember. *Tex Heart Inst J.* 2004;31(4):349-58.
- Berry D. Vasilii Kolesov a surgeon to remember: a pioneer in the field of coronary artery bypass surgery. *Eur Heart J.* 2010;31(8):898-9.
- Kolesov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1967;54(4):535-44.
- Kolesov VI, Levin AO, Vinogradov AG, Danilova LD. On changes of morphological and functional properties of the blood and hemodynamics during the use of the Niekhaii (AIK-59) and Baliuzek's (ISL-2) artificial circulation apparatus. *Grudn Khir.* 1963;5:34-40.
- Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg.* 1968;5(4):334-9.
- Favaloro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease. Operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1969;58(2):178-85.
- Buffolo E, Andrade JC, Succi J, Leão LE, Gallucci C. Direct myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;33(1):26-9.
- Buffolo E, Andrade JC, Succi JE, Leão LE, Cueva C, Branco JN, et al. Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation. Description of the technic and initial results. *Arq Bras Cardiol.* 1983;41(4):309-16.
- Trapp WG, Bisarya R. Placement of coronary artery bypass graft without pump oxygenator. *Ann Thorac Surg.* 1975;19(1):1-9.
- Li Z, Yeo KK, Parker JP, Mahendra G, Young JN, Amsterdam EA. Off-pump coronary artery bypass graft surgery in California, 2003 to 2005. *Am Heart J.* 2008;156(6):1095-102.
- Mack MJ, Pfister A, Bachand D, Emery R, Magee MJ, Connolly M, et al. Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(1):167-73.
- Puskas JD, Edwards FH, Pappas PA, O'Brien S, Peterson ED, Kilgo P, et al. Off-pump techniques benefit men and women and narrow the disparity in mortality after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(5):1447-54.
- Chu D, Bakaeen FG, Dao TK, LeMaire SA, Coselli JS, Huh J. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting in a cohort of 63,000 patients. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(6):1820-6.
- Gerola LR, Buffolo E, Jasbik W, Botelho B, Bosco J, Brasil LA, et al. Off-pump versus on-pump myocardial revascularization in low-risk patients with one or two vessel disease: perioperative results in a multicenter randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(2):569-73.
- Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2009;361(19):1827-37.
- Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E; CORONARY Investigators, et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1489-97.
- Afilalo J, Rasti M, Ohayon SM, Shimony A, Eisenberg MJ. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated

- meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J*. 2012;33(10):1257-67.
21. Sá MP, Ferraz PE, Escobar RR, Martins WN, Lustosa PC, Nunes EO, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: meta-analysis and meta-regression of 13,524 patients from randomized trials. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(4):631-41.
  22. Moller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbrüchel DA, Gluud C. Clinical outcomes in randomized trials of off- vs. on-pump coronary artery bypass surgery: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Eur Heart J*. 2008;29(21):2601-16.
  23. Cavallaro P, Itagaki S, Seigerman M, Chikwe J. Operative mortality and stroke after on-pump vs. off-pump surgery in high-risk patients: an analysis of 83 914 coronary bypass operations. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013.
  24. Marui A, Okabayashi H, Komiya T, Tanaka S, Furukawa Y, Kita T; CREDO-Kyoto Investigators, et al. Benefits of off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients. *Circulation*. 2012;126(11 Suppl 1):S151-7.
  25. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E; CORONARY Investigators, et al. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1179-88.
  26. Moller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbrüchel DA, Gluud C. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD007224.
  27. Angelini GD, Culliford L, Smith DK, Hamilton MC, Murphy GJ, Ascione R, et al. Effects of on- and off-pump coronary artery surgery on graft patency, survival, and health-related quality of life: long-term follow-up of 2 randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(2):295-303.
  28. Hueb W, Lopes NH, Pereira AC, Hueb AC, Soares PR, Favarato D, et al. Five-year follow-up of a randomized comparison between off-pump and on-pump stable multivessel coronary artery bypass grafting. The MASS III Trial. *Circulation*. 2010;122(11 Suppl):S48-52.
  29. Puskas JD, Williams WH, O'Donnell R, Patterson RE, Sigman SR, Smith AS, et al. Off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting are associated with similar graft patency, myocardial ischemia, and freedom from reintervention: long-term follow-up of a randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(6):1836-42.
  30. Bakaeen FG, Chu D, Kelly RF, Ward HB, Jessen ME, Chen GJ, et al. Performing coronary artery bypass grafting off-pump may compromise long-term survival in a veteran population. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(6):1952-8.
  31. Takagi H, Mizuno Y, Niwa M, Goto SN, Umemoto T; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of randomized trials for repeat revascularization following off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(5):878-80.
  32. Farooq V, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Zhang Y, Bourantas CV, Holmes DR, et al. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(3):282-94.
  33. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, Zhang Y, Muramatsu T, Feldman T, et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation*. 2013;128(2):141-51.
  34. Hattler B, Messenger JC, Shroyer AL, Collins JF, Haugen SJ, Garcia JA; Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group, et al. Off-Pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective revascularization: Results from the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) trial. *Circulation*. 2012;125(23):2827-35.
  35. Jarral OA, Saso S, Athanasiou T. Off-pump coronary artery bypass in patients with left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(5):1686-94.
  36. Takagi H, Matsui M, Umemoto T. Lower graft patency after off-pump than on-pump coronary artery bypass grafting: an updated meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(3):e45-7.
  37. Lingaas PS, Hol PK, Lundblad R, Rein KA, Mathisen L, Smith HJ, et al. Clinical and radiologic outcome of off-pump coronary surgery at 12 months follow-up: a prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(6):2089-95.
  38. Magee MJ, Alexander JH, Hafley G, Ferguson TB Jr, Gibson CM, Harrington RA; PREVENT IV Investigators, et al. Coronary artery bypass graft failure after on-pump and off-pump coronary artery bypass: findings from PREVENT IV. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(2):494-9.
  39. Nathoe HM, van Dijk D, Jansen EW, Suyker WJ, Diephuis JC, van Boven WJ; Octopus Study Group, et al. A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2003;348(5):394-402.
  40. Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, Huber PR, Block PC, Duke PG, et al. Off-pump vs. conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial. *JAMA*. 2004;291(15):1841-9.
  41. Cerqueira Neto FM, Guedes MA, Soares LE, Almeida GS, Guimaraes AR, Barreto MA, et al. Flowmetry of left internal

- thoracic artery graft to left anterior descending artery: comparison between on-pump and off-pump surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(2):283-9.
42. Magee MJ, Hebert E, Herbert MA, Prince SL, Dewey TM, Culica DV, et al. Fewer grafts performed in off-pump bypass surgery: patient selection or incomplete revascularization? *Ann Thorac Surg*. 2009;87(4):1113-8.
43. Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D, Menard J, Degoulet P. The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *BMJ*. 1996;312(7028):426-9.
44. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, Breuer M, Böning A, Ursulescu A; GOPCABE Study Group, et al. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1189-98.
45. Houliind K, Kjeldsen BJ, Madsen SN, Rasmussen BS, Holme SJ, Nielsen PH; DOORS Study Group, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in elderly patients: results from the Danish on-pump versus off-pump randomization study. *Circulation*. 2012;125(20):2431-9.
46. Moller CH, Perko MJ, Lund JT, Andersen LW, Kelbaek H, Madsen JK, et al. Three-year follow-up in a subset of high-risk patients randomly assigned to off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: the Best Bypass Surgery trial. *Heart*. 2011;97(11):907-13.
47. Lemma MG, Coscioni E, Tritto FP, Centofanti P, Fondacone C, Salica A, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in high-risk patients: operative results of a prospective randomized trial (on-off study). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(3):625-31.
48. Masoumi M, Saidi MR, Rostami F, Sepahi H, Roushani D. Off-pump coronary artery bypass grafting in left ventricular dysfunction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2008;16(1):16-20.
49. Caputti GM, Palma JH, Gaia DF, Buffolo E. Off-pump coronary artery bypass surgery in selected patients is superior to the conventional approach for patients with severely depressed left ventricular function. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(12):2049-53.
50. Keeling WB, Williams ML, Slaughter MS, Zhao Y, Puskas JD. Off-pump and on-pump coronary revascularization in patients with low ejection fraction: a report from the society of thoracic surgeons national database. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(1):83-8.
51. Emmert MY, Salzberg SP, Seifert B, Rodriguez H, Plass A, Hoerstrup SP, et al. Is off-pump superior to conventional coronary artery bypass grafting in diabetic patients with multivessel disease? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(1):233-9.
52. Renner A, Zittermann A, Aboud A, Pühler T, Hakim-Meibodi K, Quester W, et al. Coronary revascularization in diabetic patients: off-pump versus on-pump surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(2):528-34.
53. Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D. *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*. 2nd ed: McGraw-Hill Professional; 2008.