

# Studi osservazionali Rivascolarizzazione miocardica senza circolazione extracorporea in pazienti con malattia coronarica multivasale

Giovanni Troise, Federico Brunelli, Marco Cirillo, Margherita Dalla Tomba,  
Giordano Tasca, Zen Mhagna, Eugenio Quaini

Unità Funzionale di Cardiocirurgia, Ospedale Poliambulanza, Brescia

## Key words:

Cardiopulmonary bypass;  
Coronary artery disease;  
Coronary artery surgery;  
Myocardial  
revascularization.

**Background.** Some criticisms have been addressed to off-pump coronary surgery technique concerning the possibility of its systematic use with the respect of the completeness of revascularization. We report our experience with off-pump revascularization in patients with multivessel coronary disease.

**Methods.** Between September 1997 and April 2003, 868 patients with multivessel coronary disease were scheduled for off-pump surgical revascularization. From September 2000, the percentage of patients operated on without cardiopulmonary bypass has been stably > 90%. Fifteen patients (1.7%) had a conversion to cardiopulmonary bypass for anatomical reasons (n = 6) or clinical instability (n = 9).

**Results.** An average of  $2.5 \pm 0.8$  (range 1-5) anastomoses per patient were completed. Bilateral mammary artery was used in 573 patients (66%); totally arterial revascularization was accomplished in 479 patients (55.2%). In-hospital mortality rate was 0.6% (5 patients). Total incidence of non-fatal postoperative complications (bleeding requiring re-exploration, perioperative myocardial infarction, stroke, new onset of acute renal failure) was 3.5%. Mean postoperative hospital stay was  $4.8 \pm 3.8$  days. At a mean follow-up of  $21.6 \pm 15.6$  months (range 1-65 months), the postoperative actuarial survival rates were 97.3, 93.7 and 86.7% at 1, 3 and 5 years postoperatively. Actuarial freedom rates from new revascularization were 98.7, 96.6 and 96.6% at 1, 3 and 5 years postoperatively.

**Conclusions.** Early- and intermediate-term results of this study demonstrate the feasibility of off-pump revascularization in all patients with multivessel coronary disease, respecting the criterion of complete myocardial revascularization.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (4): 276-281)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 12 gennaio  
2004; nuova stesura il 26  
febbraio 2004; accettato il  
27 febbraio 2004.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni Troise

Unità Funzionale  
di Cardiocirurgia  
Ospedale Poliambulanza  
Via Bissolati, 57  
25124 Brescia  
E-mail:  
cch-segreteria.poli@  
poliambulanza.it

## Introduzione

Dagli anni '70, epoca corrispondente all'impiego su larga scala del bypass coronarico nella terapia della cardiopatia ischemica, si è assistito ad un concomitante progresso nelle tecniche di circolazione extracorporea (CEC) e protezione miocardica, che ha permesso l'ampia diffusione di questa forma di terapia. Negli anni successivi, i concetti di rivascolarizzazione completa e prevalentemente arteriosa hanno permesso di aggiungere alla bassa mortalità e morbilità perioperatorie, una più che soddisfacente sopravvivenza e libertà da eventi cardiaci a lungo termine<sup>1</sup>.

Negli ultimi 10 anni, l'estensione dell'indicazione chirurgica a pazienti sempre più anziani e con compromissione multiorgano, ha sollevato l'interesse verso la ricerca di tecniche meno invasive. Infatti, la diffusa risposta infiammatoria causata dalla CEC è stata spesso invocata per spiegare

l'incidenza di severo danno a carico di organi e tessuti extracardiaci, responsabile di numerose complicanze postoperatorie e di allungamento del tempo di recupero funzionale<sup>2</sup>. L'emodiluizione e l'emolisi sono dirette conseguenze della CEC e possono generare importante coagulopatia con necessità di trasfusione di emoderivati. In termini di protezione miocardica, l'infusione di un'efficace cardioplegia può proteggere il miocardio dall'ischemia globale causata dal clampaggio aortico, ma un danno miocardico può ancora avvenire, come dimostrato dal rilascio di enzimi miocardici e dal riscontro di onde Q, anche in assenza di alterazioni emodinamiche.

In relazione a tali svantaggi relativi alla CEC, si è rinnovato l'interesse per la "off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery", tecnica ideata e applicata già dagli anni '60<sup>3</sup>.

Differenti motivi sono stati adottati a favore o contro l'applicazione di questa me-

todica. La diffusione complessiva dell'OPCAB nel mondo occidentale è tuttora < 25%.

Questo studio indica la possibilità dell'utilizzo sistematico dell'OPCAB anche nei pazienti con malattia coronarica multivasale, rispettando i criteri della rivascolarizzazione completa e prevalentemente arteriosa.

### Materiali e metodi

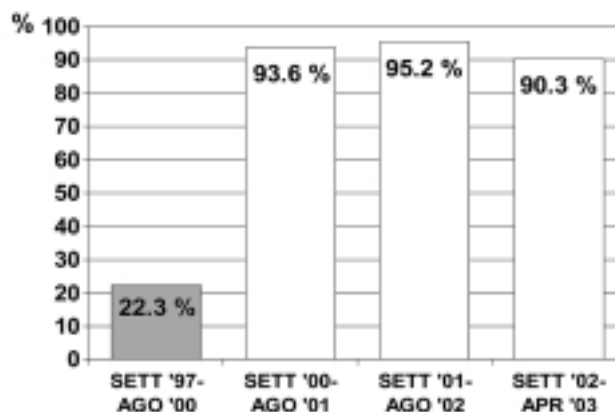
Dal settembre 1997 all'aprile 2003, presso l'Unità Funzionale di Cardiocirurgia dell'Ospedale Poliambulanza di Brescia, 1779 pazienti sono stati sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione miocardica isolata. Dal settembre 1997 all'agosto 2000, nella fase di implementazione del programma di chirurgia OPCAB, tale indicazione è stata riservata a pazienti selezionati in base alla presenza di condizioni patologiche controindicanti in modo assoluto o relativo l'utilizzo della CEC (inaccessibilità dei siti di cannulazione arteriosa, patologie neoplastiche attive, broncopneumopatia cronica ostruttiva grave, diffusa arteriopatia, disfunzione multiorgano, età > 75 anni). Dal settembre 2000 l'indicazione alla chirurgia OPCAB è stata estesa a tutti i pazienti. L'indicazione all'intervento con l'utilizzo della CEC è stata riservata, come scelta, ai pazienti con infarto miocardico acuto o con severa compromissione emodinamica da ischemia in atto. Con tale indicazione, dal settembre 2000 all'aprile 2003, 39 pazienti sono stati operati scegliendo l'intervento in CEC. Le caratteristiche di tali pazienti sono descritte nella tabella I. Dal settembre 2000 la proporzione di pazienti operati con tecnica OPCAB è stata costantemente > 90% (Fig. 1).

La popolazione oggetto di questo studio comprende 868 pazienti con malattia coronarica di due o più sistemi in cui è stata posta indicazione alla chirurgia OPCAB. Trattandosi di un'analisi "intention-to-treat", i risultati si riferiscono anche ai 15 pazienti (1.7%) di questo gruppo che hanno subito, durante la procedura, una conversione alla tecnica con CEC per motivi anatomici (6 casi) o per instabilità emodinamica (9 casi).

I dati pre, intra e postoperatori, sono stati prospettivamente inseriti nel database del Centro e analizzati retrospettivamente.

**Tabella I.** Caratteristiche dei 39 pazienti operati in circolazione extracorporea nel periodo settembre 2000-aprile 2003.

Età (anni)	65.5 ± 9.3 (range 42-81)
Sesso (M/F)	28/11
Frazione di eiezione (%)	37.9 ± 10.7 (range 20-50)
Infarto miocardico acuto	17 (43.6%)
Angina instabile	29 (74.4%)
Shock	5 (12.8%)
Sindrome da bassa portata	14 (35.9%)
Edema polmonare acuto	12 (30.8%)
N. bypass/paziente	2.9 ± 0.9 (range 1-5)
Mortalità ospedaliera	1 (2.6%)
Contropulsazione aortica preoperatoria	21 (53.8%)



**Figura 1.** Progressione della percentuale di interventi con tecnica off-pump nel tempo.

Le caratteristiche cliniche e i dati intraoperatori sono descritti nella tabella II.

**Chirurgia.** Il criterio d'urgenza è stato determinato dalla presenza di angina instabile. Il criterio d'emergenza è stato determinato dalla presenza di angina "refrattaria" alla terapia antianginosa e.v.

La contropulsazione aortica preoperatoria è stata applicata per instabilità elettrica e/o emodinamica (8 casi, 0.9%).

L'accesso chirurgico è consistito nella sternotomia mediana totale (818 pazienti) o parziale (50 pazienti). La ministernotomia è stata riservata ai pazienti con necessità di rivascolarizzazione chirurgica della sola coronaria interventricolare anteriore e sue diramazioni (46 casi) e a 4 pazienti, precedentemente laringectomizzati, in cui è stata eseguita una rivascolarizzazione multipla<sup>4</sup>.

La condotta anestesologica e la tecnica chirurgica, già descritte in precedenza<sup>5</sup>, rispettano i seguenti principi schematicamente elencati:

- nessuna somministrazione di farmaci bradicardizzanti;
- mantenimento di pressione arteriosa media > 80 mmHg mediante aggiustamento volemico;
- eparinizzazione;
- stabilizzazione coronarica compressiva mediante strumentazione originale e "non-disposable";
- verticalizzazione del cuore ed esposizione dei rami coronarici laterali e posteriori mediante sospensione del pericardio posteriore (tecnica di Lima);
- utilizzo sistematico dello shunt intracoronarico;
- strategie *ad hoc* in caso di reintervento e di stenosi del tronco comune della coronaria sinistra;
- protocollo "fast track".

**Follow-up.** Tutti i pazienti, dopo una valutazione clinica presso l'ambulatorio divisionale a 2-3 mesi di distanza dall'intervento, sono stati periodicamente controllati mediante intervista telefonica diretta o con il medico curante. Tutti i pazienti hanno eseguito un eco-

**Tabella II.** Caratteristiche cliniche e dati intraoperatori (868 pazienti).

Età (anni)	66 ± 9 (range 34-89)
Sesso (M/F)	682/186
Ipertensione	401 (46.2%)
Diabete	210 (24.2%)
Obesità	26 (3.0%)
Insufficienza renale	40 (4.6%)
BPCO	105 (12.1%)
IMA pregresso	424 (48.8%)
Intervento pregresso	22 (2.5%)
ATSA > 50%	158 (18.2%)
FE (%)	56.9 ± 10.6 (range 20-71)
35% < FE ≤ 50%	164 (18.9%)
FE ≤ 35%	43 (4.9%)
N. sistemi malati (> 50%)	
2	286 (32.9%)
3	582 (67.1%)
Stenosi tronco comune > 50%	178 (20.5%)
Angina instabile	153 (17.8%)
Indicazione	
Elezione	699 (80.5%)
Urgenza	143 (16.5%)
Emergenza	26 (3.0%)
CPA preoperatorio	8 (0.9%)
Tipo di rivascularizzazione	
Due arterie mammarie	573 (66.0%)
Totalmente arteriosa	479 (55.2%)
Condotti ad Y	266 (30.6%)
N. anastomosi distali	
Sistema dell'IVA	1039
Sistema della Cx	659
Sistema della CDx	461
N. anastomosi per paziente	2.5 ± 0.8
1	85 (9.8%)
2	356 (41.0%)
3	334 (38.5%)
4	81 (9.3%)
5	12 (1.4%)

ATSA = arteriopatia dei tronchi sopraortici; BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; CPA = contropulsatore aortico; CDx = arteria coronaria destra; Cx = arteria circonflessa; FE = frazione di eiezione; IMA = infarto miocardico acuto; IVA = arteria interventricolare anteriore.

cardiogramma e un test ergometrico a 3-6 mesi di distanza dall'intervento seguiti, in caso di risposta positiva/dubbia, da valutazione scintigrafica.

**Definizioni.** Tutte le definizioni impiegate sono dedotte dal Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database (data collection form 1998).

**Analisi statistica.** Le variabili continue sono espresse come medie ± DS. Gli eventi a distanza sono analizzati con il metodo Kaplan-Meier.

### Risultati

La mortalità ospedaliera è stata dello 0.6% (5 pazienti). Le cause di morte sono state: aritmia ventricolare intrattabile (1 caso), insufficienza multiorgano (2

casi), crisi blastica acuta seguita da shock settico in portatore di sindrome mieloproliferativa (1 caso), coma postanossico da insufficienza respiratoria acuta in portatore di grave broncopneumopatia cronica ostruttiva (1 caso). Complicanze postoperatorie non fatali si sono verificate in 30 pazienti (3.5%) (Tab. III).

Il follow-up medio, completo al 99.5% (4 pazienti dispersi), è stato di 21.6 ± 15.6 mesi (range 1-65 mesi) (Tab. IV).

Si sono verificati 37 decessi a distanza (4.3%): 10 (27.0%) per causa cardiaca, 27 (73.0%) per causa non cardiaca. La sopravvivenza (considerando qualunque causa di morte) è stata del 97.3 ± 0.6, 93.7 ± 1.3 e 86.7 ± 3.1% rispettivamente a 1, 3 e 5 anni dall'intervento (Fig. 2).

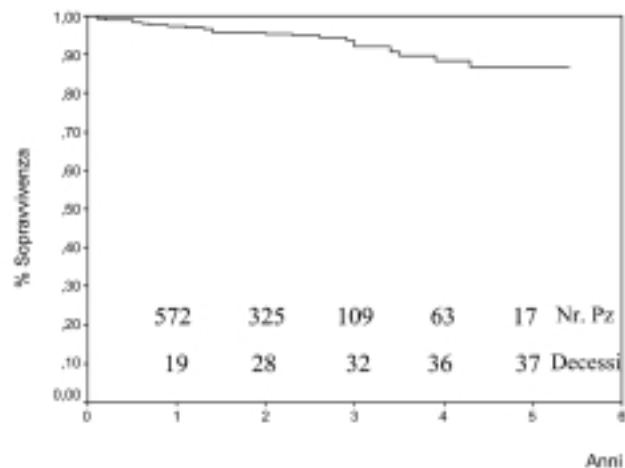
**Tabella III.** Risultati precoci (868 pazienti).

Mortalità ospedaliera	5 (0.6%)
Sanguinamento (ml/24 ore)	524 ± 212
Reintervento per sanguinamento	4 (0.5%)
Trasfusioni	225 (25.9%)
Contropulsatore aortico	7 (0.8%)
IMA perioperatorio	7 (0.8%)
Insufficienza renale	13 (1.5%)
Accidenti cerebrovascolari	6 (0.7%)
Tempo di intubazione (ore)	9.4 ± 11.5
Degenza in terapia intensiva (giorni)	1.3 ± 2.6
Degenza postoperatoria totale (giorni)	4.8 ± 3.8
Degenza postoperatoria totale ≤ 3 giorni	201 (23.2%)

IMA = infarto miocardico acuto

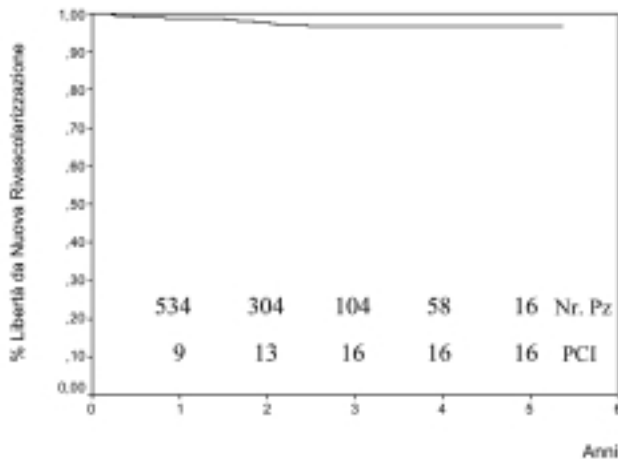
**Tabella IV.** Risultati a distanza (859 pazienti).

Follow-up medio (mesi)	21.6 ± 15.6 (range 1-65)
Completezza del follow-up	99.5%
Mortalità	37 (4.3%)
Recidiva di angina	24 (2.8%)
Nuova coronarografia	39 (4.5%)
Nuova rivascularizzazione	16 (1.9%)



**Figura 2.** Sopravvivenza attuariale.

Una nuova coronarografia è stata eseguita in 39 pazienti (4.5%) ad una distanza media di  $13.7 \pm 12.8$  mesi (range 1-46 mesi) dall'intervento, per recidiva di angina (17 casi) o diagnosi di ischemia strumentale certa (9 casi) o dubbia (13 casi). In 16 pazienti (1.9%) è stata necessaria una nuova rivascolarizzazione miocardica, in tutti i casi mediante intervento coronarico percutaneo. La libertà attuariale da nuova rivascolarizzazione è stata del  $98.7 \pm 0.4$ ,  $96.6 \pm 0.9$  e  $96.6 \pm 1.4\%$  rispettivamente a 1, 3 e 5 anni dall'intervento (Fig. 3).



**Figura 3.** Libertà da nuova rivascolarizzazione. PCI = intervento coronarico percutaneo.

La valutazione angiografica delle 91 anastomosi coronariche (67 con arteria mammaria, 21 con vena safena, 3 con arteria radiale) nei 39 pazienti sottoposti a nuova coronarografia, ha evidenziato: pervietà di 77 anastomosi (84.6%), 57 con mammaria, 17 con safena e 3 con radiale; occlusione di 5 anastomosi (5.5%), 2 con mammaria e 3 con safena; stenosi > 50% di 9 anastomosi (9.9%), 8 con mammaria ed 1 con safena. Complessivamente la pervietà delle anastomosi con arteria mammaria è stata registrata nell'85.1% e quella delle anastomosi con safena nell'80.9%. È stata inoltre evidenziata una progressione significativa della malattia in 10 rami coronarici nativi.

La procedura di rivascolarizzazione mediante intervento coronarico percutaneo è stata eseguita su 9 anastomosi (1 safena e 8 mammarie) e su 9 vasi nativi, per un totale di 18 procedure (in 16 pazienti).

## Discussione

Studi comparativi tra rivascolarizzazione miocardica in CEC e senza CEC hanno riportato, attraverso l'applicazione di sofisticati metodi statistici<sup>6,7</sup>, una riduzione significativa della mortalità e morbilità nei pazienti operati senza CEC. La maggiore critica alle conclusioni di queste esperienze ha riguardato il fatto che si trat-

tava di analisi su gruppi di pazienti non randomizzati. Più recentemente, studi randomizzati<sup>8,9</sup> di elevata consistenza numerica, hanno dimostrato differenze non statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda eventi quali decesso, stroke, infarto perioperatorio o insufficienza renale acuta. Dalla maggior parte degli studi è comunque emersa la superiorità della tecnica OPCAB rispetto a quella convenzionale con CEC, nel ridurre il sanguinamento, gli effetti della risposta infiammatoria ed i tempi di degenza<sup>5,10</sup>.

Nonostante l'evidenza di tali vantaggi, la diffusione dell'OPCAB, nel 2001, si attestava intorno al 18% negli Stati Uniti<sup>10</sup>, e < 20% nella maggior parte degli Stati Europei: Belgio 35%, Olanda 17.1%, Germania 5.7%, Austria 10.1%, Francia 13.6%, Italia 19.2%, Spagna 19.7%, Ucraina 86.8%. L'estrema variabilità di impiego dell'OPCAB nei diversi paesi, nei diversi Centri, e tra chirurghi diversi all'interno dello stesso Centro indica, da un lato, la mancanza di un'evidenza di superiorità provata e, dall'altro, comunque, la possibilità di realizzazione estesa della metodica.

Alcuni autori ritengono che nelle esperienze OPCAB in pazienti con malattia coronarica multivasale, sia più improbabile la realizzazione di una rivascolarizzazione miocardica completa, con le conseguenze negative che ne derivano<sup>9</sup>. Infatti nella maggior parte delle esperienze di OPCAB, il rapporto di bypass/paziente riportato è inferiore a quello delle casistiche tradizionali<sup>11</sup>.

Altri autori ritengono che, a fronte di eccellenti risultati precoci comparabili a quelli della tecnica convenzionale in CEC, l'OPCAB comporti costi maggiori dovuti al materiale "disposable" utilizzato ed alla maggiore durata degli interventi stessi, anche considerando l'eliminazione dei costi correlati alla CEC<sup>12</sup>.

Nonostante la spinta industriale, cui può essere dovuto l'incremento dei costi ma, nello stesso tempo, il continuo miglioramento della tecnica chirurgica<sup>13</sup>, l'impiego della metodica non appare in progressivo aumento né in progressiva diffusione.

Tra i detrattori, alcuni autori indicano nella difficile riproducibilità una delle maggiori cause di scarsa accettazione e diffusione della tecnica<sup>14</sup>. L'unica situazione in cui è universalmente accettata la scelta della metodica è la rivascolarizzazione monovasale che, in alcune esperienze, rappresenta il punto di partenza di un programma che poco frequentemente si estende alla rivascolarizzazione multivasale.

La scelta di adottare la tecnica dell'OPCAB appare a tutt'oggi difforme e imprevedibile. La nostra esperienza dimostra la possibilità di utilizzare la tecnica OPCAB sistematicamente in pazienti non selezionati. L'analisi della nostra casistica, con riferimento ai pazienti con malattia multivasale, permette una valutazione corretta della fattibilità e dell'efficacia dell'OPCAB in una popolazione con caratteristiche cliniche tipiche delle maggiori casistiche di rivascolarizzazione miocardica isolata.

Anche in considerazione dell'estensione delle procedure cardiologiche interventistiche, i pazienti attualmente candidati alla chirurgia coronarica presentano un più elevato grado di rischio definito da comorbidità come insufficienza renale, compromissione ventricolare sinistra, instabilità del quadro clinico di presentazione (Tab. II).

La nostra esperienza dimostra che l'intervento di rivascolarizzazione miocardica "off-pump" può essere eseguito, senza criteri di selezione, in qualsiasi situazione anatomica e clinica con una ridotta percentuale di conversione in CEC (1.7%).

Parallelamente all'estensione della tecnica OPCAB, è stato incrementato l'utilizzo di entrambe le arterie mammarie, sia *in situ* che confezionate in Y-graft, ottenendo un'elevata percentuale di pazienti con rivascolarizzazione totalmente o prevalentemente arteriosa, limitando la possibilità di lesioni dell'aorta ascendente<sup>15</sup>.

I risultati postoperatori di questo studio sono sovrapponibili a quelli registrati nelle più ampie casistiche di rivascolarizzazione miocardica<sup>16-18</sup>, indipendentemente dalla metodica utilizzata e sono caratterizzati da bassa mortalità ospedaliera, significativa riduzione dei tempi di ospedalizzazione e ridotta incidenza di necessità di trasfusioni.

Il principio della completezza della rivascolarizzazione appare rispettato analizzando i dati di efficacia presenti ad un follow-up intermedio. L'utilizzo estensivo di condotti arteriosi (doppia mammaria nel 66% dei casi e rivascolarizzazione totalmente arteriosa nel 55.2% dei casi), nonostante la maggiore complessità tecnica, concorre a garantire la persistenza del beneficio clinico a distanza dall'intervento<sup>1</sup>. Le curve attuariali di sopravvivenza e libertà da nuova rivascolarizzazione (Figg. 2 e 3) e la percentuale di recidiva di angina (Tab. IV) dimostrano un'efficacia dell'OPCAB anche a distanza dall'intervento, elemento fino ad ora controverso<sup>9</sup>.

La realizzazione di un programma di chirurgia OPCAB necessita di un approccio sequenziale<sup>5</sup> che garantisca un costante miglioramento tecnico dell'intero staff chirurgico ed anestesiologicalo. Attraverso diversi passaggi, nel nostro Centro, è stato possibile l'allargamento dell'autonomia chirurgica a tutti i componenti dell'équipe che comprende due specializzandi. La nostra intenzione di proseguire nell'impiego dell'OPCAB deriva dalle considerazioni sopraesposte, dall'analisi prospettica costante dei risultati e dalla possibilità che la metodica offre in termini di contenimento dei costi, derivato dall'utilizzo di stabilizzatori originali "non-disposable" e da metodi convenzionali di verticalizzazione del cuore.

## Riassunto

**Razionale.** Alcune critiche sono state rivolte alla chirurgia coronarica off-pump riguardo alla possibilità

di un suo utilizzo sistematico nel rispetto contemporaneo della completezza della rivascolarizzazione. Scopo dello studio è stato dimostrare la possibilità di operare senza circolazione extracorporea i pazienti con malattia coronarica multivasale, senza compromettere la completezza della rivascolarizzazione.

**Materiali e metodi.** Dal settembre 1997 all'aprile 2003, in 868 pazienti con malattia coronarica multivasale è stata posta indicazione ad intervento di rivascolarizzazione chirurgica off-pump. Dal settembre 2000, la percentuale di pazienti operati senza la circolazione extracorporea è stata stabilmente > 90%. Quindici pazienti (1.7%) hanno avuto una conversione alla tecnica in circolazione extracorporea per cause anatomiche (n = 6) o instabilità emodinamica (n = 9).

**Risultati.** Sono state eseguite in media  $2.5 \pm 0.8$  (range 1-5) anastomosi per paziente. In 573 pazienti (66%) sono state utilizzate le due arterie mammarie; una rivascolarizzazione totalmente arteriosa è stata realizzata in 479 pazienti (55.2%). La mortalità ospedaliera è stata 0.6% (5 pazienti). L'incidenza totale di complicanze non fatali (sanguinamento con necessità di revisione, infarto perioperatorio, stroke, nuova insufficienza renale acuta) è stata 3.5%. La degenza postoperatoria media è stata di  $4.8 \pm 3.8$  giorni. Ad un follow-up medio di  $21.6 \pm 15.6$  mesi (range 1-65 mesi), la sopravvivenza attuariale è stata 97.3, 93.7 e 86.7% ad 1, 3 e 5 anni postoperatori. La libertà attuariale da nuova rivascolarizzazione è stata 98.7, 96.6 e 96.6% ad 1, 3 e 5 anni postoperatori.

**Conclusioni.** I risultati precoci ed a medio termine di questo studio dimostrano l'applicabilità della rivascolarizzazione off-pump in tutti i pazienti con malattia coronarica multivasale, rispettando i criteri della completezza della rivascolarizzazione.

**Parole chiave:** Bypass cardiopolmonare; Chirurgia coronarica; Malattia coronarica; Rivascolarizzazione miocardica.

## Bibliografia

1. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 855-72.
2. Edmunds LH Jr. Why cardiopulmonary bypass makes patients sick: strategies to control the blood-synthetic surface interface. In: Karp RB, Laks H, Wechsler AR, eds. *Advances in cardiac surgery*. Vol. 6. St Louis, MO: Mosby, 1995: 131-67.
3. Kolessov VI. Mammary artery-coronary anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967; 54: 535-44.
4. Troise G, Brunelli F, Cirillo M, et al. Ministernotomy in myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass: technical aspects and early results. *Heart Surg Forum* 2002; 5: 168-72.
5. Troise G, Brunelli F, Cirillo M, et al. Off-pump coronary surgery in a single center experience: from selective to systematic use. *Ital Heart J* 2002; 3: 446-54.

6. Cleveland JC, Shroyer AL, Chen AY, Peterson E, Grover FL. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1282-9.
7. Plomondon ME, Cleveland JC, Ludwig ST, et al. Off-pump coronary artery bypass is associated with improved risk-adjusted outcomes. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 114-9.
8. Van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, et al, for the Octopus Study Group. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation* 2001; 104: 1761-6.
9. Jones EL, Weintraub WS. The importance of completeness of revascularization during long-term follow-up after coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 227-37.
10. Puskas JD, Williams WH, Duke PG, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 797-808.
11. Arom KV, Flavin TF, Emery RW, Kshetry VR, Janey PA, Petersen RJ. Safety and efficacy of off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 704-10.
12. Sabik JF, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Does off-pump coronary surgery reduce morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 698-707.
13. Jansen EW, Borst C, Lahpor JR, et al. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass using the Octopus method: results in the first one hundred patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 60-7.
14. Bonchek LI. Off-pump coronary bypass: is it for everyone? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 431-4.
15. Chavanon O, Carrier M, Cartier R, et al. Increased incidence of acute aortic dissection with off-pump aortocoronary bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 117-21.
16. Cartier R, Brann S, Dagenais F, Martineau R, Couturier A. Systematic off-pump coronary artery revascularization in multivessel disease: experience of three hundred cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 221-9.
17. Calafiore AM, Di Mauro M, Contini M, et al. Myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass in multivessel disease: impact of the strategy on early outcome. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 456-62.
18. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002; 359: 1194-9.