

# Artigos importantes para anestesia em cirurgia cardíaca do último ano

Michelle Nacur Lorentz<sup>1</sup>; Marcel Andrade Souki<sup>2</sup>; Jaci Custodio Jorge<sup>3</sup>

## RESUMO

1. Título Superior em Anestesiologia, Mestre em resposta inflamatória pela Universidade Federal de Minas Gerais, Anestesiologista do Biocor Instituto.
2. Coordenador do Conselho Editorial da Revista de Anestesiologia de Minas Gerais, Anestesiologista da Santa Casa de Belo Horizonte.
3. Título Superior em Anestesiologia, responsável pelo CET-SBA do Ipsemg coordenador da equipe de anestesiologia do Hospital Vera Cruz.

Anestesia e cirurgia cardíaca, talvez seja o tema mais frequente na literatura destinada aos anesthesiologistas. O objetivo deste texto foi selecionar as publicações mais recentes e de maior impacto publicadas em 2017 e final do 2016, fundamentando algumas práticas do cotidiano do Anestesiologista envolvido em cirurgias cardíacas. Cirurgias minimamente invasivas já são realidade em outras especialidades cirúrgicas e alguns procedimentos envolvendo o coração passam a fazer parte do nosso dia a dia, entre eles o implante percutâneo de válvula aórtica, e talvez chegou a hora do anesthesiologista também ser minimamente invasivo. A Anticoagulação e a abordagem dos distúrbios de coagulação, incluindo o uso do Rotem®, ácido tranexâmico, transfusão de hemoderivados, foram aspectos importantes abordados ao longo do ano e discutidos nestes textos. Injúria renal, pré condicionamento isquêmico e a técnica anestésica de escolha, são sempre temas amplamente discutidos, com o objetivo de melhorar o desfecho a longo prazo desse tipo de paciente, portanto não poderiam deixar de figurar nessa breve revisão.

## ABSTRACT

*Anesthesia and cardiac surgery may be the most frequent topic in the literature for anesthesiologists. The purpose of this text was to select the most recent publications of greatest impact published in 2017 and the end of 2016, basing some practices of the routine of the Anesthesiologist involved in cardiac surgeries. Minimally invasive surgeries are already a reality in other surgical specialties and some procedures involving the heart become part of our daily lives, among them, percutaneous aortic valve implantation. Perhaps it is time for the anesthesiologist to also be minimally invasive. Anti-coagulation and approach to coagulation disorders, including the use of Rotem®, tranexamic acid, transfusion of blood products, were important aspects discussed throughout the year and discussed in this text. Renal impairment, ischemic preconditioning, and the anesthetic technique of choice are always widely discussed topics with the aim of improving the long-term outcome of this type of patient, so they could not fail to be included in this brief review.*

Instituição: Biocor Instituto  
Autor correspondente: Michelle nacur Lorentz  
E-mail: mnacur@yahoo.com.br

## TÉCNICA ANESTÉSICA DE ESCOLHA PARA IMPLANTE PERCUTÂNEO DE VÁLVULA AÓRTICA<sup>1</sup> \_\_\_\_\_

O tratamento de estenose aórtica é feito através de cirurgia aberta com troca valvar ou via implante percutâneo de válvula aórtica (TAVI) e este tem se mostrado tratamento seguro e eficaz, tendo sido usado tanto para pacientes de alto risco quanto de risco intermediário. Em 2017 foi muito discutido qual a melhor técnica anestésica para tal procedimento que pode ser realizado sob anestesia geral ou sob sedação. Trabalho feito por Hyman e cols com importantes implicações clínicas demonstrou que o procedimento sob sedação tem sido cada vez mais frequente. Entre abril de 2014 a junho de 2015 foi feita uma análise detalhada dos registros de implantes de válvula aórtica via cateter (10.997 registros) demonstrando uso de sedação em 15.8% dos casos com conversão para anestesia geral em 5.9%. Após análise e comparação dos pacientes que receberam sedação x anestesia geral este estudo demonstrou mortalidade hospitalar de 1,5% X 2,4% e após 30 dias de 2.3% X 4.0%, morte e AVC em 30 dias de 4.8% X 6.4% e permanência hospitalar de 6.0 X 6.5%. Não houve diferença nas complicações vasculares, sangramento e implante de marcapasso demonstrando que o procedimento pode ser feito sob sedação em condições de segurança e com baixas taxas de conversão para anestesia geral. Após tal estudo pode-se concluir que a sedação se associa a menor permanência hospitalar, AVC e mortalidade em 30 dias que a anestesia geral. Além disso existe uma tendência ao menor uso de inotrópicos e vasopressores e menor tempo de permanência no CTI que nos pacientes que recebem anestesia geral. Ao que tudo indica a sedação poderia trazer vantagens hemodinâmicas ao procedimento além de menor custo. Embora não possa ser comprovada a superioridade de uma técnica sobre a outra, a anestesia local associada a sedação para realização de TAVI tem ganhado popularidade e deve ser considerada como alternativa segura à anestesia geral.

## ANTICOAGULAÇÃO EM CIRURGIAS CARDÍACAS<sup>2,3</sup> \_\_\_\_\_

Existe uma enorme variação no uso da heparina para anticoagulação em cirurgias cardíacas, bem como na reversão da anticoagulação, inexistindo, até o momento, uma recomendação específica para este assunto. As Sociedades de Cirurgia Torácica, Anestesia Cardiovascular e Circulação Extra-Corpórea realizaram uma revisão sistemática da literatura entre janeiro de 2000 a dezembro de 2015 com intuito de padronizar a anticoagulação e sua reversão em

cirurgias que demandem circulação extra-corpórea (CEC), elaborando algumas recomendações para guiar a prática clínica. Para a dose de heparina e monitorização da anticoagulação na CEC recomenda-se que teste sanguíneo de anticoagulação funcional deva ser feito para demonstrar anticoagulação adequada antes do início da CEC e em intervalos regulares. A administração em bolus de heparina não-fracionada baseado no peso é utilizada de rotina, entretanto a resposta a heparina é individual e heterogênea e requer teste de inibição do coágulo antes da CEC independente da dose utilizada, sendo razoável utilizar o tempo de coagulação ativado (TCA) e mantê-lo acima de 480 segundos durante a CEC. O uso de fórmula com dose resposta a heparina pode identificar a sensibilidade reduzida a heparina, mas não tem se mostrado mais útil que a dose de heparina baseada no peso em determinar a dose requerida de heparina para alcançar o TCA adequado. Durante a CEC a administração rotineira de heparina ultrafracionada a intervalos fixos com monitorização do TCA pode ser considerado e oferece uma alternativa segura à monitorização da concentração de heparina. São consideradas contraindicações à heparina a trombocitopenia induzida por heparina (HIT) e hipersensibilidade à heparina. Para pacientes com diagnóstico de HIT que necessitam de cirurgias com CEC de urgência a anticoagulação com Bivalirudin é uma opção razoável. Pacientes com disfunção renal significativa que são seropositivos para HIT e requeiram cirurgia de urgência com CEC, uso de plasmáfereze, argatroban ou heparina com agentes antiplaquetários (astirofiban, ilioprost) pode ser considerado, entretanto há risco aumentado de sangramento.

Quanto a reversão da anticoagulação o artigo considera ser necessário a retirada de toda a heparina circulante para evitar sangramento descrevendo três métodos para detectar heparina residual: Medida do TCA; testes "point-of-care" usando titulação da protamina na amostra de sangue e a tromboelastografia. Comparações dos 3 métodos sugerem que o TCA é o menos acurado deles. Embora existam muitas controvérsias sobre o método mais eficaz para o uso da protamina, tradicionalmente administra-se o fármaco baseado na quantidade de heparina utilizada, embora a literatura mostre que utilizar dose de protamina baseada na titulação sanguínea seja mais favorável para redução do sangramento e transfusões sanguíneas. Também tem sido sugerido o uso de testes fibroelásticos para uma reversão adequada da heparina com individualização das doses e menos sangramento que estratégia baseada no TCA. Os testes *point-of-care* de coagulação para anticoagulação perioperatória em cirurgias cardíacas podem ser afetados pela própria protamina. O TCA celite ou ka-

olin é usado para avaliar a neutralização da heparina pela protamina após a CEC e, embora o TCA possa retornar aos valores pré-operatórios após a protamina, existem evidências de que o TCA pós-protamina não reflita acuradamente as concentrações de heparina residual. Mesmo após neutralização com protamina 1:1 o TCA não tem valor preditivo em detectar heparina residual. Altas doses de protamina se associam a maiores transfusões pós-operatórias, portanto a dose de protamina nunca deve ultrapassar 1:1 com relação á heparina. Além disto o uso da protamina gera alterações inflamatórias podendo induzir choque anafilático, hipotensão, bradicardia e vasoconstrição pulmonar. Tais reações são efeitos colaterais relativamente frequentes variando de 0.06% a 10.6%. Portanto o artigo sugere ser benéfico calcular a dose de protamina baseada na titulação da heparina existente no sangue e considera que esta técnica se associa a redução do sangramento e necessidade de transfusão. Recomenda também evitar overdose de Protamina. Embora existam muitos estudos que recomendam calcular a dose de protamina baseada na relação mg de protamina para 100 Unidades de heparina limitando seu uso a 1:1, este artigo preconiza utilizar a relação protamina/heparina para menos de 2.6 mg de protamina por 100 unidades de heparina. Doses de protamina acima desta relação podem inibir a função plaquetária e poderia prolongar o TCA aumentando o risco de sangramento. Sugere também uma recomendação de a infusão de baixas doses de protamina (25 mg/h) por 6 horas após o final da CEC em pacientes que receberam altas doses de heparina e tiveram tempo prolongado de CEC, devido ao risco de rebote de heparina ressaltando que doses de heparina acima de 400 IU/kg podem resultar em rebote e este é descrito em 10% a 15% dos pacientes até 2 horas após a reversão com protamina. Por fim mantem-se a recomendação clássica de suspender a protamina em pacientes que apresentem reações anafiláticas, Hipertensão Pulmonar e colapso circulatório. Se necessário deve-se iniciar as manobras de ressuscitação e retornar ao bypass cardiopulmonar.

#### **USO ROTINEIRO DO TROMBOELASTOGRAMA EM CIRURGIAS CARDÍACAS<sup>4</sup>**

O sangramento pós-operatório é uma complicação comum após cirurgias cardíacas e calcula-se que 5% destas cirurgias demandem reexploração cirúrgica de urgência com aumento de morbidade e mortalidade. Como os testes viscoelásticos *point-of-care* promovem uma rápida análise quantitativa da formação do coágulo, têm sido usados para diagnosticar coagulopatias e guiar o tratamento adequado em cada situação específica. Embora tenha havido

grande interesse no uso do tromboelastograma em cirurgias cardíacas, os estudos comparando o uso rotineiro da Tromboelastografia com a monitorização padrão não demonstraram redução na mortalidade, número de reoperações por sangramento, AVC hemorrágico, tempo de ventilação ou tempo de permanência hospitalar. Nesta revisão sistemática e meta-análise embora tenha sido demonstrada a redução de transfusões sanguíneas e de plaquetas, não houve redução de mortalidade e morbidade com uso rotineiro do tromboelastograma, exceto por diminuição das injúrias renais.

#### **PRE-CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO E INJÚRIA RENAL<sup>5</sup>**

O pré-condicionamento isquêmico tem sido usado com o propósito de reduzir a mortalidade, infarto miocárdico pós-operatório e a incidência de disfunção renal em cirurgias cardíacas. Embora estudos prévios tenham falhado em demonstrar redução da morbimortalidade, prevalece o entendimento que possa reduzir a disfunção renal. Em estudo com 240 pacientes randomizados em 4 hospitais (*Renal RIP trial*) comparando o pré-condicionamento isquêmico com controle os autores relataram que o pré-condicionamento reduziu o risco de lesões renais em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas. O *follow-up* do estudo *Renal RIP trial* constou em examinar os efeitos do pré-condicionamento isquêmico remoto na mortalidade, necessidade de terapia de reposição renal e disfunção renal persistente até 90 dias. Neste estudo o pré-condicionamento reduziu significativamente a ocorrência de eventos renais adversos até 90 dias, além disso, o pré-condicionamento melhorou a recuperação da função renal em pacientes com injúria renal aguda.

#### **TÉCNICA ANESTÉSICA DE ESCOLHA EM CIRURGIAS CARDÍACAS**

Como as propriedades cardioprotetoras dos anestésicos inalatórios são bem conhecidas, revisão sistemática de meta-análises publicada em 2016<sup>6</sup> teve o objetivo de demonstrar que estudos clínicos que investigam tal efeito em cirurgias de revascularização do miocárdio não são mais necessários. Os autores também investigaram o efeito dos anestésicos inalatórios sobre as enzimas cardíacas em cirurgias cardíacas sem CEC. Após a análise de todas as meta-análises incluídas, com um total de 2.578 pacientes, demonstrou-se que todos os trabalhos apontam para uma redução nos níveis dos marcadores séricos de injúria miocárdica com o uso de anestésicos inalató-

rios e que trabalhos futuros sobre o tema são fúteis e desnecessários. Entretanto existem dúvidas se as propriedades cardioprotetoras se estendem a todos os anestésicos voláteis e se o isoflurano seria inferior ao sevoflurano em cirurgias cardíacas. Estudo realizado em 464 pacientes adultos submetidos a troca valvar e revascularização do miocárdio<sup>7</sup>, demonstrou que o tempo de permanência no CTI e mortalidade até 30 dias não diferiu entre os grupos. O uso de inotrópicos e vasopressores, hemodiálise e incidência de FA, AVC e readmissão no CTI também foi semelhante. Estes resultados são relevantes pois, devido aos elevados custos do sevoflurano em nosso país, utiliza-se Isoflurano com frequência em cirurgias cardíacas e este estudo demonstra que ambos os anestésicos são equivalentes e podem ser usados rotineiramente nestas cirurgias. Análise dos desfechos secundários demonstraram que a média da TnTc seis horas após admissão no CTI foram menores nos pacientes que receberam Isoflurano, o que poderia representar um melhor pré-condicionamento farmacológico. Da mesma forma o pico de creatinina foi maior nos pacientes que receberam sevoflurano, entretanto não houve correlação clínica com tais achados.

Em relação à proteção cerebral durante cirurgias cardíacas com *bypass* cardiopulmonar uma revisão sistemática da literatura e meta-análise foi conduzida avaliando anestesia inalatória X TIVA<sup>8</sup> demonstrando que os níveis de S100B em pacientes que receberam anestesia inalatória foram significativamente menores que no grupo que recebeu TIVA 24 horas após a CEC. Os escores pelos testes mini-mental demonstraram níveis significativamente mais altos nos pacientes que receberam anestesia inalatória demonstrando ter a anestesia inalatória efeitos mais proeminentes na proteção cerebral neste grupo de pacientes.

### **DESFECHO A LONGO PRAZO E O CUSTO EFETIVIDADE DO USO DE ALTAS DOSES DE DEXAMETASONA EM CIRURGIAS CARDÍACAS<sup>9</sup>**

Este estudo multicêntrico, randomizado e duplo cego avaliou a evolução clínica a longo prazo e o custo efetividade de dexametasona versus placebo em cirurgias cardíacas (DECS) realizando um seguimento de 12 meses após os pacientes receberem uma dose única dexametasona 1 mg/kg (n = 2239) ou placebo (n = 2255) não demonstrou diferença na incidência de eventos pós-operatórios maiores e o tratamento com dexametasona reduziu os custos por paciente às custas da redução na falência respiratória pós-operatória e tempo de permanência hospitalar. Embora a dose proposta neste trabalho tenha sido alta, os autores não relataram eventos adversos

maiores até 12 meses após a cirurgia propondo então que se faça uso rotineiro da dexametasona na indução das cirurgias cardíacas.

### **ÁCIDO TRANEXÂMICO EM CIRURGIAS DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO<sup>10</sup>**

Agentes antifibrinolíticos têm sido usados em cirurgias cardíacas com o propósito de reduzir o sangramento e conseqüentemente as hemotransfusões, entretanto existe o receio de que complicações trombóticas possam ocorrer. Dentre tais agentes o ácido Tranexâmico tem sido mais extensamente estudado e utilizado com maior frequência, mas além do risco de trombose existem também relatos de convulsões. Um grande estudo randomizado comparou ácido Tranexâmico ao placebo em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio (RVM) com circulação extra-corpórea (CEC). Como resultado primário foram avaliados os óbitos e complicações trombóticas (infarto do miocárdio não fatal, todos os infartos, AVC, TEP, insuficiência renal e infarto intestinal até 30 dias após a cirurgia. Evento primário ocorreu em 16.7% no grupo que recebeu ácido Tranexâmico e 18.1% no grupo placebo.

Na avaliação dos resultados primários estes foram semelhantes entre os grupos, porém o grupo que recebeu ácido Tranexâmico apresentou sangramento significativamente menor, entretanto a incidência de convulsões foi significativamente maior. Os investigadores concluíram que o ácido Tranexâmico reduz o risco de sangramento e transfusões de sangue em pacientes submetidos a RVM com CEC sem aumentar o risco de trombose. O aumento do risco de convulsões ocorreu a despeito da redução da dose de 100mg/kg para 50mg/kg.

### **TRANSFUSÃO SANGUÍNEA RESTRITIVA OU LIBERAL EM CIRURGIAS CARDÍACAS<sup>11</sup>**

Neste estudo multicêntrico e randomizado foram estudados 5243 pacientes adultos submetidos a cirurgias cardíacas com EuroSCORE I de 6 ou mais (escala de 0 a 47) comparando transfusão sanguínea restritiva quando a hemoglobina (Hb) fosse menor que 7.5g/dl com transfusão liberal, quando a Hb fosse menor que 9.5 g/dl na sala cirúrgica ou no CTI. O desfecho primário foi morte por qualquer causa, IAM, AVC ou falência renal com diálise na alta hospitalar ou em 28 dias. A mortalidade foi de 3.0% no grupo restritivo e 3.6% no grupo liberal. Foram realizadas transfusões em 52.3% dos pacientes no grupo restritivo comparados a 72.6% no grupo liberal de

monstrando que pacientes de risco moderado a alto submetidos a cirurgias cardíacas a estratégia transfusional restritiva não é inferior a estratégia liberal.

### **USO DO LEVOSIMENDAN APÓS SAÍDA DE CEC<sup>12,13</sup>**

A disfunção cardíaca que ocorre após a CEC costuma ser transitória com recuperação em 24 a 48 horas e tem sido postulado ser o Levosimendan o fármaco inotrópico mais adequado a estes casos por gerar melhora do débito cardíaco com pouco aumento de consumo miocárdico de  $O_2$ . Em estudo multicêntrico, aleatório e duplo cego envolvendo pacientes com necessidade de suporte hemodinâmico após cirurgias cardíacas os pacientes foram randomizados para receber Levosimendan (0.025 - 0.2 $\mu$ g/ Kg/min) em adição a terapia padrão ou placebo por até 48 horas ou até a alta do CTI. O desfecho primário avaliado foi a mortalidade em 30 dias. Não houve diferença na mortalidade em 30 dias, bem como na duração da ventilação mecânica, permanência no CTI e permanência hospitalar. Também não houve diferença na ocorrência de hipotensão e arritmia. Embora meta-análise prévia tenha mostrado maior sobrevivência com pacientes que receberam Levosimendan em cirurgias cardíacas, estes achados não foram confirmados no LEVO-CTS (Levosimendan em pacientes com disfunção ventricular esquerda submetidos a cirurgia cardíaca com CEC) sendo o trabalho foi interrompido por ser considerado sem valor após 506 pacientes serem estudados (248 receberam Levosimendan e 258 receberam placebo).

Um segundo estudo multicêntrico também publicado no *New England Journal of Medicine* e avaliou 849 pacientes com fração de ejeção menor que 35% que receberam Leosimendan profilático submetidos a cirurgia cardíaca com CEC. Os desfechos primários avaliados foram morte em 30 dias, necessidade de Terapia de reposição renal em até 30 dias, infarto do miocárdio perioperatório e assistência ventilatória até 5 dias. Os investigadores concluíram que o uso profilático do Levosimendan foi inefetivo em melhorar os desfechos dos pacientes com disfunção ventricular sistólica esquerda submetidos a cirurgia cardíaca com CEC. Juntos estes dois trabalhos nos mostram que, até o momento, não há evidências que justifiquem o uso perioperatório do Levosimendan, nem profilático nem como resgate.

### **USO DA VASOPRESINA NA SÍNDROME VASOPLÉGICA DURANTE A CEC<sup>14</sup>**

A Síndrome Vasoplégica é uma complicação comum em cirurgias cardíacas e impactam negativamente nos desfechos. Em estudo comparativo avaliando vasopressina (0.01 a 0.06 U/min) e norepinefrina (10 a 60 $\mu$ g/min) na abordagem da vasople-

gia em cirurgias cardíacas a mortalidade foi de 32% nos pacientes que receberam vasopressina e 49% nos que receberam norepinefrina. Os autores encontraram baixa incidência de fibrilação atrial no grupo da vasopressina e não houve diferença em isquemia mesentérica, hiponatremia e infarto do miocárdio. Portanto este estudo nos mostra que a Vasopressina é uma alternativa viável e segura para tratar a vasoplegia decorrente da CEC.

### **USO DO AZUL DE METILENO NA SÍNDROME VASOPLÉGICA APÓS CEC<sup>15</sup>**

A síndrome vasoplégica é um estado persistente de hipotensão com débito cardíaco usualmente alto, baixas pressões de enchimento e baixa resistência vascular sistêmica. Durante a CEC ocorre ativação das vias da coagulação, liberação de substâncias vasoativas incluindo óxido nítrico e prostaciclina e profunda resposta inflamatória. A remoção do clamp da aorta pode gerar síndrome de isquemia-reperusão e agravar o quadro de vasoplegia. A síndrome vasoplégica ocorre em 5–25% dos pacientes submetidos a cirurgias cardíacas com CEC e os pacientes mais susceptíveis são os submetidos a cirurgia valvar, transplante cardíaco e os submetidos à assistência ventricular. Esta síndrome pode persistir até 72 horas no pós-operatório sendo associada a altas taxas de mortalidade. O azul de metileno tem sido usado de forma empírica como fármaco de resgate na síndrome vasoplégica não responsiva ao tratamento, devido a sua ação inibidora do óxido nítrico sintetase que impede a geração de guanilciclase e a vasodilatação. Postula-se que o uso precoce na síndrome vasoplégica seja mais eficiente em prevenir a hipoperfusão dos órgãos. Estudos prospectivos e observacionais demonstraram que o azul de metileno promove melhora da pressão arterial e diminuição da demanda de vasopressores na síndrome vasoplégica, entretanto a diminuição da morbimortalidade não havia sido demonstrada. Este trabalho de revisão além de fazer um amplo estudo dos mecanismos de ação do azul de metileno, tenta padronizar as doses e recomenda uso deste fármaco como resgate na síndrome vasoplégica irresponsiva ao tratamento. As doses em bolus sugeridas são de 1–2 mg/kg durante 20 min e Infusão contínua quando necessário na dose de 0.25–2 mg/kg/hora. Doses elevadas (7mgKg) não são recomendadas devido à má perfusão esplâncnica.

### **REFERÊNCIAS**

1. Hyman MC, Vemulapalli S, Szeto WY, Stebbins A, Patel PA, Matsouaka RA, et al. Sedation Versus General Anesthesia for Transcatheter Aortic

- Valve Replacement Insights from the National Cardiovascular Data Registry Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation*. 2017 Nov; 136(22):2132–2140.
2. Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris VA, Greilich PE, Fitzgerald D, Roman P, et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCor-poreal Technology: Clinical Practice Guidelines-Anticoagulation During Cardiopulmonary Bypass. *Ann. Thorac. Surg*. 2018 Feb; 105(2):650-62.
  3. Boer C, Meesters MI, Veerhoek D, Vonk ABA. Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. *Br J Anaesth* 2018 May; 120(5):914-27.
  4. Serraino GF, Murphy GJ. Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac surgery: up-dated systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017 Jun 1; 118(6):823-33.
  5. Zarbock A, Kellum JA, Van Aken H, Schmidt C, Kullmar M, Rosenberger P, et al. Long-term Effects of Remote Ischemic Preconditioning on Kid-ney Function in High-risk Cardiac Surgery Patients. Follow-up Results from the RenalRIP Trial. *Anesthesiology* 2017 May; 126(5):787-98.
  6. Straarup TS, Hausenloy DJ, Rolighed Larsen JK. Cardiac troponins and volatile anesthetics in coronary artery bypass graft surgery: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2016 Jun; 33(6):396-407.
  7. Jones PM, Bainbridge D, Chu MW, Fernandes PS, Fox SA, Iglesias I, et al. Comparison of isoflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a randomized non-inferiority comparative effectiveness trial. *Can J Anesth*. 2016 Oct; 63(10):1128-39.
  8. Chen F, Duan G, Wu Z, Zuo Z, Li H. Comparison of the cerebroprotective effect of inhalation anaesthesia and total intravenous anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 Oct 11;7(10):e 014629.
  9. Dieleman JM, de Wit GA, Nierich AP, Rosseel PM, van der MAaten JM, Hofland J, et al. Long-term outcomes and cost effectiveness of high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomised trial. *Anaesthesia* 2017 Jun; 72(6):704-13.
  10. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med*. 2017 Jan 12; 376:136-48.
  11. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2017 Nov 30; 377(22):2133-44.
  12. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, Lobreglio R, Pisano A, Guarraci-no F, et al. Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2017 May 25; 376(21):2021-31.
  13. Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, Meza J, Wang A, Jankowich R, et al. Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2017 May 25; 376(21):2032-42.
  14. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2017 Jan; 126(1):85-93.
  15. McCartney SL, Duce L, Ghadimia K. Intraoperative vasoplegia: methylene blue to the rescue! *Curr Opin*. 2018 Feb; 31(1)43-49.