

Farmacologia Clínica Cardiovascular em Anestesiologia

Farmacologia da protecção miocárdica – 1ª Parte

CRISTINA AMARAL, ASSISTENTE HOSPITALAR GRADUADA, SERVIÇO DE ANESTESIOLOGIA DO HOSPITAL DE S.JOÃO EPE, PORTO

Palavras-chave:

- *Farmacologia da protecção miocárdica*
- *Bloqueadores adrenérgicos beta*
- *Estatinas*
- *Anestésicos voláteis*
- *Inibidores da angiotensina*
- *Bloqueadores dos canais de cálcio.*

Resumo

O progressivo envelhecimento da população nos países desenvolvidos originou uma elevada prevalência de doentes medicados com fármacos de acção cardiovascular. Os anestesiológicos devem conhecer as indicações e interacções terapêuticas entre estes fármacos e os da anestesia. A evidência disponível permite falar de farmacologia da protecção miocárdica. As *guidelines* actuais seguem os estudos que apresentam melhores resultados relativamente aos fármacos a introduzir, manter ou suspender no perioperatório.

Clinical Cardiovascular Pharmacology in Anesthesiology

Pharmacology of myocardial protection – Part 1

CRISTINA AMARAL, ASSISTENTE HOSPITALAR GRADUADA, SERVIÇO DE ANESTESIOLOGIA DO HOSPITAL DE S.JOÃO EPE, PORTO

Keywords:

- *Pharmacology of myocardial protection*
- *Adrenergic beta receptors blockers*
- *Statins*
- *Volatile anesthetics*
- *Angiotensin-converting enzyme inhibitors*
- *Calcium channel blockers.*

Abstract

An increasingly older population in developed countries originated a high prevalence of patients taking cardiovascular medication. Anesthesiologists must know indications and therapeutic interactions between this drugs and anesthetic agents. Available evidence let's talk about the pharmacology of myocardial protection. The current guidelines seem to follow positive outcome studies concerning what drugs should be introduced, continued or suspended throughout the perioperative period.

Introdução

O progressivo envelhecimento da população nos países desenvolvidos originou uma elevada prevalência de doentes medicados com fármacos de acção cardiovascular. Alguns destes pacientes necessitam de ser submetidos a cirurgia, por vezes muito invasiva e de longa duração, a que acrescem outros factores de risco como a existência de co-morbilidades e a possibilidade de interacções farmacológicas, em particular com os agentes da anestesia.

A doença cardiovascular é uma das causas mais importantes de morbilidade e mortalidade no mundo, com relevo para o enfarte agudo do miocárdio (EAM) e o acidente vascular cerebral (AVC)¹.

Também no perioperatório, os eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos major respondem pela maior parte das causas de morbilidade e mortalidade². Foram identificados 7 factores independentes de risco para estes eventos: história de doença coronária, história de insuficiência cardíaca congestiva, história de doença cerebrovascular, história de doença renal crónica, alterações pré-operatórias do electrocardiograma, hipotensão intra-operatória e transfusão de glóbulos rubros².

Em Portugal, a hipertensão arterial (HTA) tem uma prevalência de 42,1%³. O seu tratamento adequado reduz as taxas das mais frequentes complicações cardiovasculares peri-operatórias, o que está demonstrado sobretudo para doentes com lesão dos órgãos alvo³. A HTA condiciona flutuações peri-operatórias graves da pressão arterial, que podem levar a isquemia miocárdica e alterações vasculares cerebrais. Existem três tipos de procedimentos cirúrgicos nos quais o controle da pressão arterial é notável na diminuição do risco perioperatório e que são a endarterectomia carotídea, a cirurgia cardíaca e a ressecção de feocromocitoma³.

Entre os países europeus, Portugal apresenta uma das mais baixas taxas de mortalidade por doença isquémica cardíaca, sendo de 74,6 por 10.000 habitantes⁴. A protecção farmacológica do miocárdio

melhora significativamente o prognóstico pós-operatório destes doentes.

Conhecer os factores de risco cardiovascular e as indicações e interacções da terapêutica torna-se imperativo para a optimização, sobrevivência e qualidade de vida dos doentes.

Os fármacos de acção cardiovascular podem ainda ter indicação em situações particulares relacionadas à necessidade cirúrgica peri-operatória e não à patologia associada. São disso exemplos o controle do edema associado à patologia tumoral cerebral e a hipotensão controlada na cirurgia do ouvido médio e vertebromedular.

Farmacologia da Protecção miocárdica

O risco de enfarte do miocárdio perioperatório em cirurgia não cardíaca é de cerca de 1% e a taxa de mortalidade cardíaca geral de 0,5%⁵. Em cirurgia vascular a mortalidade cardíaca é superior, podendo ir de 1 até mais de 5%^{6,7}.

A fisiopatologia do enfarte de miocárdio é multifactorial. Por um lado, o balanço negativo entre o suprimento e o consumo de oxigénio, agravado pela hipoxemia, anemia e taquicardia, conduz progressivamente à isquemia. Em segundo lugar, a rotura da placa de aterosclerose é um dos mecanismos responsáveis pelos síndromes coronárias agudas e tem sido reconhecida como causadora de cerca de 50% dos enfartes de miocárdio perioperatórios. Após prolongados períodos de isquemia, durante a reperfusão são libertados mediadores inflamatórios que desencadeiam a instabilidade e rotura da placa aterosclerótica. Por último, estes mediadores podem desencadear um síndrome de resposta inflamatória sistémica com aumento da reactividade vascular, redução da fibrinólise, activação trombocítica e hipercoagulabilidade⁸, comprometendo ainda mais o fluxo coronário.

Na anestesia a protecção farmacológica do miocárdio e o controle dos desvios homeostáticos, assumem um papel relevante na prevenção de eventos mórbidos cardíacos.

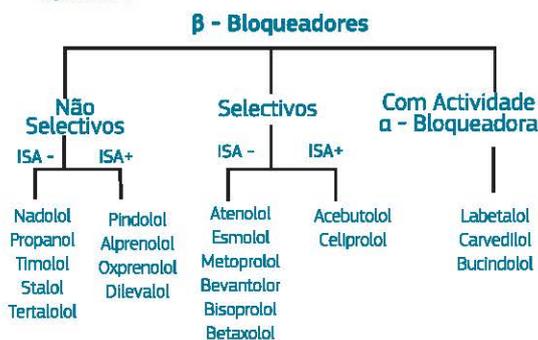
Bloqueadores adrenérgicos beta

Em populações de risco, o bloqueio perioperatório dos adrenorreceptores beta está associado a um notável efeito protector da isquemia miocárdica.

Quadro I - Propriedades Farmacodinâmicas dos Antagonistas Adrenérgicos Beta

Home	Selec.	(IBA)	Agonismo Inverso	Lipossolubilidade	Actividade Vasodilat.	Outros Efeitos
Acebutolol	+ β_1	+		+	+	
Atenolol	+ β_1	0		0	0	
Betaxolol	+ β_1	0		0		
Bevantolol	++ β_1	0		+	+	
Bisoprolol	++ β_1	0		+	0	
Bucindolol	$\beta_1\beta_2$	0		0	++	Vasodilatador "directo"
Carteolol	$\beta_1\beta_2$	+		0	0	
Carvedilol	(+) $\beta_1\alpha_1$	0	+	+	++	
Celiprolol	+ β_1	+		0	+	
Esmolol	+ β_1	0		0	+	
Labetalol	$\beta_1\beta_2\alpha_1$	0		+	++	
Metoprolol	+ β_1	0	+	+	0	
Nadolol	$\beta_1\beta_2$	0		0	0	
Nebivolol	+ β_1	0		0	+	Vasodilatador "directo"
Oxprenolol	$\beta_1\beta_2$	+		+	0	
Penbutolol	$\beta_1\beta_2$	+		+++	0	
Pindolol	$\beta_1\beta_2$	+		0		
Propranolol	$\beta_1\beta_2$	0	+	+++	0	
Sotalolol	$\beta_1\beta_2$	0		0	0	Antiarritmico classe III
Timolol	$\beta_1\beta_2$	0	+++	0	0	

Quadro I



Aspectos Farmacológicos e Clínicos

Os bloqueadores dos receptores adrenérgicos beta inibem as respostas cronotrópica, inotrópica e dromotrópica à estimulação simpática, levando à redução peri-operatória do consumo de oxigénio⁸. Além de aumentarem o limiar para a fibrilhação ventricular, promovem a redistribuição do fluxo coronário para o subendocárdio e têm sido implicados na estabilização da placa aterosclerótica⁹.

Alguns apresentam *cardiosselectividade* (atenolol, metoprolol, esmolol, bisoprolol), isto é maior afinidade para os receptores β_1 , não interferindo, nas doses usadas na clínica, com o tónus vascular periférico e a resistência das vias aéreas.

Quando usados em concentrações mais elevadas do que aquelas necessárias para produzir bloqueio beta, possuem *efeito anti-arritmico*, prevenindo a acção das catecolaminas endógenas e exógenas e

levando à inibição da taquicardia com o exercício. Diminuem a velocidade de despolarização diastólica (fase 4) e são eficazes na redução de disritmias ectópicas em particular na aurícula. Na fibrilhação e flutter auriculares controlam a frequência ventricular pelo aumento que produzem no período refractário e pela interferência na velocidade de condução do nó aurículo-ventricular. Também são eficazes na interrupção de taquidisritmias de reentrada¹⁰.

Os bloqueadores adrenérgicos beta actuam como antagonistas competitivos dos receptores beta, desviando a curva dose-resposta de agonista (isoprenalina, dobutamina), para a direita. A bradicardia não é razão para suspender estes fármacos se o débito cardíaco se mantiver e é facilmente revertida pela atropina. A dose de agonista beta necessária para antagonizar o bloqueio chega a ser 5 a 20 vezes superior à habitual. No caso dos bloqueadores adrenérgicos beta 1 selectivos o fármaco de eleição é a dobutamina. Para antagonizar os bloqueadores dos adrenorreceptores beta não selectivos é preferível a isoprenalina.

Podem comportar-se como agonistas parciais dos receptores adrenérgicos beta 1 (acebutolol, xamoterol) ou beta1 e beta2 (oxprenolol, pindolol), um efeito conhecido como *actividade simpaticomimética intrínseca* (ASI). Esta característica faz com que sejam melhor tolerados na insuficiência cardíaca do que os antagonistas puros, porque o risco de bradicardia em repouso é menor.

Alguns bloqueadores adrenérgicos beta têm efeitos antagonistas dos recetores alfa (labetalol, carvedilol), o que lhes confere propriedades vasodilatadoras e diuréticas e os torna indicados na HTA e IC. O labetalol tem boa absorção oral e sofre metabolização hepática na primeira passagem. A sua administração endovenosa tem indicação no tratamento do feocromocitoma e das emergências hipertensivas.

No per-operatório tem sido também utilizado para diminuir a resposta à intubação traqueal e na hipotensão controlada (0.25 mg-0.75 mg.Kg em bólus de 5 mg antes da indução e bólus de 0.55 mg.Kg + perfusão de 0.3 mg.Kg.h-1). O labetalol é fracamente lipofílico, tendo a vantagem de ter efeitos mínimos sobre os fluxos cerebral e uterino¹¹.

Em termos farmacocinéticos os beta bloqueadores lipofílicos (metoprolol, propranolol), são quase completamente absorvidos por via oral, enquanto os hidrofílicos (atenolol, sotalol) são absorvidos em menos de 50% por esta via. Estes últimos não dependem da metabolização hepática e são excretados praticamente inalterados pelo rim. Além disso, praticamente não penetram a barreira hematoencefálica, tendo menos efeitos secundários no sistema nervoso central.

O emprego profilático do atenolol no perioperatório, em pacientes com coronariopatia submetidos a cirurgia não cardíaca, é recomendado há mais de 25 anos¹². Reduz a mortalidade a curto e a longo prazo com poucos efeitos laterais e tem um regime posológico confortável por permitir uma toma única diária¹³. A introdução do fármaco deve ser titulada (iniciar com 25 mg p.o. até 50 a 100 mg p.o./dia)^{12,13} de acordo com as necessidades individuais, para que não ocorram complicações. Em Portugal o atenolol não está disponível para administração endovenosa. A formulação oral é a que tem o preço mais competitivo comparativamente a outros bloqueadores adrenérgicos beta.

Metabolizado pelo citocromo CYP2D6, o metoprolol pode ter a sua semi-vida aumentada pelos inibidores da recaptação da serotonina (fluoxetina). Outras interferências com a metabolização hepática, nomeadamente a existência de metabolizadores lentos e rápidos, podem justificar uma mais variável acção ao longo das 24 horas, comparativamente ao atenolol¹³. O tartarato de metoprolol tem um regime posológico bidiário (100+100mg p.o.), enquanto o succinato permite uma toma única diária, o que está relacionado à sua maior semi-vida plasmática. Alguns estudos mostraram que a inibição da taquicardia com o exercício é significativamente maior com o atenolol do que com o metoprolol em doses equipotentes¹³. O metoprolol pode causar alterações do sono, da capacidade de concentração e memória, cansaço e até ansiedade.

O xamoterol é um bloqueador beta 1 selectivo e com ASI, actuando como agonista em repouso e no exercício moderado e como antagonista para uma maior estimulação simpática. Também diminui a pressão de enclavamento capilar pulmonar. Está indicado na angina associada à disfunção ventricular esquerda.

A metabolização por esterases plasmáticas confere ao esmolol uma curta duração de acção, com uma semi-vida de eliminação de cerca de 9 minutos. A sua baixa lipossolubilidade limita a passagem pelas barreiras hematoencefálica e placentária. Só está disponível para administração endovenosa. Tem sido usado no per-operatório na prevenção da resposta à laringoscopia e intubação, com o objectivo de fazer hipotensão controlada, na ressecção do feocromocitoma quando associado a bloqueador dos receptores adrenérgicos alfa, na hipertensão provocada pela tireotoxicose e no controle de taquidismias supraventriculares. A dose terapêutica situa-se entre 25-500 µg.Kg.min⁻¹ e a concentração da perfusão deve ser inferior a 10 mg/ml para evitar irritação local.

O bloqueio beta tem sido associado à diminuição dos níveis de renina, com consequente diminuição dos níveis de angiotensina II e aldosterona e ao aumento dos peptídeos natriuréticos auricular e cerebral^{8,14}.

Um estudo feito com bisoprolol, demonstrou que exerce propriedades anti-inflamatórias, ajudando a estabilizar a placa coronária. Melhora a função ventricular direita e a fracção de ejeção do ventrículo esquerdo¹⁵.

O bisoprolol e o metoprolol mostraram reduzir a morbidade em doentes com cardiomiopatia dilatada e isquémica e a mortalidade em doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) de causa não isquémica¹⁶.

Administrados imediatamente após enfarte agudo do miocárdio, os bloqueadores adrenérgicos beta podem reduzir o tamanho do enfarte e baixar o risco de reenfarte, sobretudo por fomentarem o fluxo colateral¹⁶.

Estudos randomizados em pacientes de baixo risco e estudos de coorte sugerem que o bloqueio beta perioperatório não diminui o risco de complicações cardíacas nestes doentes¹⁷.

Os bloqueadores adrenérgicos beta foram também associados à protecção cerebral durante a cirurgia cardíaca, por ter sido comprovada uma significativa redução de eventos vasculares cerebrais com a sua utilização¹⁸. Um dos mecanismos envolvido é o controle da fibrilhação auricular.

Efeitos Adversos do Bloqueio Beta

A administração prolongada de bloqueadores adrenérgicos beta condiciona um aumento do número de receptores beta, também conhecida por *up regulation*. A suspensão súbita destes fármacos origina um efeito *rebound* associado ao aumento da sensibilidade às catecolaminas circulantes e à subida dos níveis de triiodotironina podendo resultar em HTA grave, taquidismias ventriculares, enfarte agudo do miocárdio e morte súbita. No perioperatório a suspensão abrupta, foi associada a aumento significativo da mortalidade a 30 dias e a 1 ano em todos os tipos de cirurgia¹⁹.

Inversamente, na insuficiência cardíaca terminal e no feocromocitoma, ocorre um fenómeno de *down regulation*. Particularmente, no doente geriátrico com insuficiência cardíaca, podem ocorrer efeitos dramáticos quando se demonstra a dependência da estimulação adrenérgica após o bloqueio com antagonistas puros.

O propranolol, à semelhança de outros bloqueadores não selectivos, agrava o broncospasmo e baixa a resposta ventilatória ao CO₂, o que o contra-indica na asma e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Exacerba o fenómeno de Raynaud e pode mascarar os sinais de hipoglicemia associados à diabetes. Um estudo recente mostrou que os bloqueadores adrenérgicos beta selectivos reduzem a mortalidade em pacientes com DPOC submetidos a cirurgia vascular²⁰.

Outras contra-indicações ao uso de bloqueadores adrenérgicos beta como distúrbios severos da condução, bradicardia e hipotensão sintomáticas devem ser tidas em conta, qualquer que seja o receptor envolvido.

Recomendações para Bloqueio Adrenérgico Beta no Perioperatório

As recomendações para bloqueio adrenérgico beta no perioperatório constituem uma das práticas que mais melhoram a segurança dos pacientes de alto risco cardiovascular¹⁶ (*Indicações de nível I*).

Depois da publicação do estudo multicêntrico de Mangano em 1996 sobre o efeito do atenolol na redução da mortalidade e morbidade cardiovasculares após cirurgia não cardíaca, em pacientes de alto risco, estava claramente indicada a utilização de bloqueadores adrenérgicos beta no perioperatório¹².

O San Francisco Veterans Affairs Medical Center, codificou as indicações deixadas no Perioperative Cardiac Risk Reduction Protocol (PCRRT) e implementou o protocolo.

Em 2008, o estudo Perioperative Ischemic Evaluation (POISE), mostrou, que o succinato de metoprolol, apesar de diminuir o enfarte de miocárdio, estava associado a um aumento da bradicardia e hipotensão, por seu turno associadas ao aumento de AVC e mortalidade em geral¹⁹. Este facto, veio alertar a comunidade científica para a escolha do tipo e de dose de bloqueador adrenérgico beta e para a necessidade de encontrar o tempo ideal de introdução do mesmo numa primeira administração no pré-operatório.

Actualmente, o conceito de cardioproteção recomenda o uso de bloqueadores adrenérgicos beta 1 selectivos, sem ASI e com longa semi-vida com é o caso do bisoprolol e do atenolol.

A análise epidemiológica dos doentes operados segundo o PCRRT (1996-2008), publicada em 2011, levou à conclusão de que o atenolol estava associado a uma mais significativa redução da mortalidade a curto e a longo prazo do que o metoprolol¹³.

Um estudo comparativo acerca do padrão de bloqueio beta demon-

strou que o bloqueio agudo estava relacionado a uma significativamente maior incidência de efeitos cardíacos adversos pós-operatórios, do que o crónico¹⁹. Este facto estaria relacionado à falta de titulação do fármaco e à ausência do efeito protector sobre a aterosclerose coronária, que leva semanas a desenvolver-se. De qualquer forma, ficou provado, que em doentes de risco ainda não tratados, introduzir um bloqueador adrenérgico beta pela primeira vez era melhor do que não o fazer¹⁸.

No POISE não foi investigada a existência de anemia pré-existente ao bloqueio adrenérgico beta. A actual aceitação de níveis baixos de hemoglobina per-operatórios para transfusão, pode contribuir para o desenvolvimento de eventos cerebrais adversos na presença de bloqueadores dos adrenerreceptores beta.

As Guidelines publicadas em 2009 pela European Society of Cardiology (ESC)[21] referem que o início óptimo do bloqueio beta deve ser de 30 dias a uma semana antes da cirurgia. Acrescentam que a frequência cardíaca deve ser mantida entre 60-70 batimentos por minuto e a pressão sistólica acima de 100mmHg (parâmetros hemodinâmicos idênticos ao do PCRRT). No mesmo sentido, as Guidelines do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)²² referem que o bloqueio adrenérgico beta deve ser iniciado dias a semanas antes da cirurgia e a frequência cardíaca mantida entre 60-80 batimentos por minuto na ausência de hipotensão. Ambas as recomendações revelam preocupação com a titulação de fármaco, sendo as da ACC/AHA mais restritivas em relação ao intervalo hemodinâmico, uma vez que a hipotensão é um conceito sujeito à variabilidade individual. As recomendações são consensuais em manter a terapêutica já existente com bloqueadores adrenérgicos beta no pré-operatório (Classe I C) e em evitar a instituição de altas doses sem titulação, devendo esta ser monitorizada pelos parâmetros hemodinâmicos (Classe III A).

Os bloqueadores dos adrenerreceptores beta estão indicados em doentes com doença isquémica cardíaca (DIC) ou isquemia miocárdica (IM) conhecidas, de acordo com os testes de stresse pré-operatórios (Classe I B).

Em relação ao tipo de cirurgia, a ESC refere que a cirurgia de alto risco (mais de 5% de risco de enfarte de miocárdio perioperatório e morte cardíaca), definida como cirurgia aórtica, vascular major e vascular periférica, tem indicação para bloqueio beta (Classe I B). Na cirurgia de risco intermédio como a carotídea, reparação endovascular de aneurisma, angioplastia periférica ou cirurgia abdominal, os bloqueadores adrenérgicos beta devem ser considerados (Classe IIa B).

De acordo com a ACC/AHA a cirurgia vascular não requer necessariamente bloqueio adrenérgico beta, a não ser que seja acompanhada de factores de risco adicionais. É o caso dos pacientes de alto risco cardíaco como aqueles com DIC ou IM comprovada. Os bloqueadores dos adrenerreceptores beta têm igual nível de indicação na cirurgia vascular com mais do que um factor clínico de risco, de acordo com o *Índice de Risco Cardíaco Revisto* (IRCR). Os factores considerados são: isquemia miocárdica, história de ICC prévia, história de doença cerebrovascular, diabetes sob insulino-terapia e insuficiência renal pré-operatória com concentrações séricas de creatinina superiores a 2.0mg/dl.

Uma meta-análise recente²³ mostra que o IRCR é pouco sensível na previsão de efeitos adversos na cirurgia vascular. Alguns factores individuais de risco, como a doença cerebrovascular e a diabetes em combinação com o bloqueio adrenérgico beta têm sugerido aumento da morbidade.

A indicação sobre a duração de bloqueio adrenérgico beta no pós-operatório não é consensual. A ocorrência de eventos cardíacos tardios é um incentivo à continuação da terapêutica por vários meses. O PCRRT dá indicação para que ela seja continuada durante pelo menos 30 dias. O tónus do sistema nervoso simpático aumenta após a cirurgia e volta à linha de base 4 a 5 dias depois. Este será provavelmente o tempo mínimo aconselhado sob terapêutica, que depois tem que ser levantada progressivamente. Alguns estudos referem ter adoptado 7 dias.

Estatinas

A evidência científica sugere que as estatinas e os bloqueadores adrenérgicos beta podem produzir efeitos aditivos, mas independentes na diminuição do risco cardiovascular²⁴.

Aspectos Farmacológicos e Clínicos

Inibindo a redutase do 3-hidroxi-3-metil glutaril Co A (HMG-CoA), as estatinas baixam o colesterol sérico, promovendo a prevenção primária e secundária da doença cardiovascular.

Os mecanismos envolvidos na diminuição dos eventos cardíacos perioperatórios são independentes do efeito lipídico. As estatinas exercem uma espécie de efeito pleiotrópico aumentando a integridade funcional do endotélio vascular, inibindo a resposta inflamatória, reduzindo a trombose e aumentando a fibrinólise, com diminuição da reactividade plaquetária, inibição do crescimento celular e redução da isquemia associada à injúria de reperfusão²⁵. Induzem a estabilização da placa coronária²⁴.

Actuam modulando a complexa interacção entre inflamação, obstrução dinâmica e trombose. Esta tríada está envolvida na resposta ao stresse cirúrgico e tem um papel relevante no prognóstico pós-operatório. Inibem a síntese endotelial do NO, com efeito anti-inflamatório directo pela diminuição das proteínas de fase aguda (proteína c reactiva e mieloperoxidase), redução de citocinas pró-inflamatórias (interleucina 1,6 e 8) e aumento de citocinas anti-inflamatórias (interleucina 10). O efeito anti-trombótico deve-se ao aumento da expressão da trombomodulina endotelial e à redução da expressão do factor tecidual endotelial. As estatinas também reduzem os níveis circulantes de factor de von Willebrand e interferem na activação do plasminogénio em favor da trombólise. Mostraram ter efeitos nos factores da coagulação V, VII e XII²⁵.

A sua utilização está associada a uma redução da mortalidade de cerca de 44 % em cirurgia não cardíaca e de 59 % em cirurgia vascular²¹.

Um estudo prospectivo, revelou que a terapêutica crónica com estatinas tem um efeito protector não só em relação à mortalidade, mas também ao enfarte de miocárdio, AVC e insuficiência renal²⁶. A mortalidade em pacientes que desenvolvem falência multiorgânica ou complicações cirúrgicas, também é reduzida²⁶. Este último facto é particularmente visível após cirurgia cardíaca e vascular, em que o trauma cirúrgico e a reperfusão isquémica são mais acentuados²⁵. Baixam a ocorrência de síndrome coronária aguda²⁵. As estatinas também demonstraram estar associadas à protecção contra a vasculopatia a 10 anos dos enxertos cardíacos e à melhoria da sobrevivência dos transplantes²⁵.

Efeitos Adversos das Estatinas

Um dos efeitos temidos é a rabdomiólise ou miopatia induzida por estatinas. Este efeito era mais acentuado com a cerivastatina, que deixou de estar disponível no mercado. O risco com as estatinas actualmente disponíveis é de 0 - 0.19/milhão de prescrições. A probabilidade da sua ocorrência está relacionada a factores que aumentam a concentração plasmática de fármaco como baixo índice de massa corporal, idade avançada, disfunção hepática ou renal, diabetes, hipotiroidismo ou fármacos que interfiram com o metabolismo das estatinas (ciclosporina, anti-fúngicos, bloqueadores dos canais de cálcio e amiodarona)²⁷. A pravastatina e a rosuvastatina parecem estar menos implicadas nestes efeitos dependentes da metabolização hepática. O uso de analgésicos pode mascarar os sintomas da miopatia e a continuação da terapêutica pode levar à rabdomiólise e insuficiência renal aguda²¹.

Alguns estudos associam a descontinuação das estatinas no perioperatório a um efeito rebound²¹, presumivelmente devido à desestabilização da placa, tanto mais que provocam uma up regulation da síntese endotelial do NO²⁵. A suspensão súbita no pós-operatório aumenta a morbidade comparativamente à administração

continuada ou à ausência de tratamento com estatinas²⁵. Uma potencial limitação à continuação peri-operatória de estatinas é a falta de uma fórmula endovenosa. A via nasogástrica pode ser uma alternativa.

Recomendações para o uso de Estatinas no Perioperatório

Além da indicação em pacientes com ou em risco de coronariopatia, têm indicação na aterosclerose não coronária (carotídea, aórtica, renal, periférica), independentemente do tipo de cirurgia, como forma de prevenção secundária².

Foi reconhecido que o efeito pleiotrópico atinge um plateau após mais de 5 dias de terapêutica com estatinas²⁶.

Estatinas com maior semi-vida, como a rosuvastatina, atorvastatina e fluvastatina asseguram a cobertura do pós-operatório imediato.

A ESC recomenda o tratamento com estatinas em doentes de alto risco cirúrgico, idealmente de 30 dias até pelo menos 1 semana antes da cirurgia (Classe I, nível b). Também recomenda a continuação peri-operatória de estatinas (Classe I, nível C).

Anestésicos Voláteis

Os anestésicos voláteis representam o potencial contributo da anestesia para a protecção do miocárdio.

Aspectos Farmacológicos e Clínicos

Possuem efeitos intrínsecos, cronotrópicos e lusinotrópicos negativos, que estão relacionados às alterações da homeostasia do cálcio no miócito. Num coração saudável deprimem de forma dose-dependente a contratilidade da aurícula esquerda e de ambos os ventrículos e baixam a *afterload*. Na presença de IC, os estudos sugerem que não exercem nenhuma acção benéfica no *afterload*, possivelmente por não afectarem as características mecânicas da aorta²⁷.

Os efeitos hemodinâmicos dos anestésicos voláteis resultam da interacção do efeito miocárdico com o efeito periférico directo nas paredes arterial e venosa, conjuntamente com o efeito no sistema nervoso autónomo.

O isoflurano e o desflurano aumentam a frequência cardíaca, em função da resposta reflexa dos baroreceptores à simultânea redução da pressão arterial, causada pela diminuição da resistência periférica. Ambos os anestésicos preservam, mais que os restantes, a regulação circulatória do sistema nervoso autónomo²⁷. O sevoflurano provoca taquicardia menos intensa²⁸.

A redução da pressão arterial com o enflurano e o halotano é atribuída à diminuição da contratilidade miocárdica e débito cardíaco. Já no caso do isoflurano, desflurano e sevoflurano essa redução é devida à diminuição do *afterload* do ventrículo esquerdo, o que está relacionado à diminuição da resistência vascular periférica.

Ao nível da condução cardíaca, os anestésicos voláteis lentificam o nó sinusal. O isoflurano prolonga a condução auriculoventricular, encurta o potencial de acção e a duração do período refratário nas fibras de Purkinje, mas também prolonga a condução His-Purkinje e ventricular. Exceptuando o isoflurano²⁸, os anestésicos inalatórios sensibilizam de forma variável o miocárdio aos efeitos arritmogénicos da adrenalina. Podem prevenir ou facilitar o desenvolvimento de arritmias auriculares ou ventriculares durante a isquemia ou enfarte de miocárdio, dependendo da concentração de agente, da extensão da lesão e do local afectado no sistema de condução²⁷.

São vasodilatadores coronários fracos, não causando *roubo coronário* nas concentrações usadas clinicamente, mesmo em doentes coronários.

Nos anos 80 do século passado, foi descoberto, que os anestésicos voláteis melhoravam a tolerância à isquemia miocárdica e reduziam o tamanho do enfarte em vários modelos animais^{29,30}. Hoje é aceite que estes agentes produzem *pre-condicionamento farmacológico*.

O conceito de pre-condicionamento foi introduzido por Murry, que descobriu que 4 ciclos de oclusão, de 5 minutos cada, da artéria circun-

flexa coronária, previamente a uma oclusão de 40 minutos, reduziam o enfarte de miocárdio em 79%. Este fenómeno foi designado *pre-condicionamento isquémico*. A explicação estaria no facto de que o estímulo de um curto período de isquemia seguido de reperfusão, criaria uma cascata de eventos intracelulares, que produziria um efeito de memória para agressões isquémicas posteriores. O efeito cardioprotector desenvolve-se em duas fases. O *pre-condicionamento precoce* dura 2 a 3 horas, enquanto uma segunda janela de protecção ou *pre-condicionamento tardio* aparece 12 a 24 horas depois, continuando por 72 horas³⁰. Este efeito foi descrito noutros órgãos como é o caso do cérebro, rins e fígado³⁰.

Os efeitos benéficos dos anestésicos inalatórios podem ser atribuídos a um menor consumo de oxigénio pelo miocárdio e à simultânea preservação dos fosfatos de alta energia. Aparentam atenuar o efeito dos radicais livres de oxigénio²⁷.

À semelhança do pré-condicionamento isquémico, os anestésicos voláteis podem provocar um efeito de memória cardioprotectiva aguda, que permanece após a sua eliminação³⁰. A conservação da função bioenergética mitocondrial parece desempenhar um papel central na protecção contra a isquemia miocárdica. A activação dos canais K ATP mitocondriais mantém a homeostase do cálcio intracelular, impedindo a hipercalemia mitocondrial. Este efeito aumenta a sobrevivência do miócito prevenindo a necrose tecidual e a apoptose³¹.

Os dados disponíveis mostram que em concentrações clínicas, os anestésicos voláteis protegem o miocárdio da isquemia e da injúria de reperfusão, como demonstra o seu efeito na diminuição do tamanho do enfarte e na mais rápida recuperação da função contráctil durante a reperfusão³¹. O efeito cardioprotector é dose-dependente e a administração repetitiva aparenta conferir benefícios adicionais. Este efeito mostrou estar restrito a períodos de isquemia de 25 a 40 minutos²⁷.

Os anestésicos inalatórios também mostraram ter um efeito de *pós-condicionamento*, se administrados só durante o período de reperfusão após isquemia, preferencialmente nos primeiros minutos com o sevoflurano. Os pressupostos deste efeito são semelhantes aos do pre-condicionamento³⁰.

Limitações Cardiovasculares dos Anestésicos Voláteis

Os efeitos inotrópicos negativos são exacerbados pela hipocalcemia, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores adrenérgicos beta 1, agonistas da fração III da fosfodiesterase cardíaca e por estimulação dos receptores da adenosina. Estes efeitos podem ser revertidos pela administração de cálcio, agonistas do cálcio, agonistas dos adrenoreceptores beta 1, inibidores da fosfodiesterase como a milrinona, pelas xantinas e pelos sensibilizadores dos miofilamentos de cálcio como o levosimendão.

O fenómeno de pré-condicionamento está limitado na idade avançada³⁰. A hiperglicemia mostrou antagonizar o pré-condicionamento isquémico e anestésico³². Este parece ser restaurado pelo uso de estatinas, mediado via NO³⁰. O pré-condicionamento anestésico é abolido pelos bloqueadores adrenérgicos beta³³. Paradoxalmente os pacientes que mais beneficiam de cardioproteção são os que têm coronariopatia e estes estão normalmente sob bloqueio adrenérgico beta.

Recomendações para o pré-condicionamento

Os anestésicos voláteis mostraram ter propriedades cardioprotetoras marcadas na cirurgia cardíaca, reduzindo a mortalidade pós-operatória e a taxa de enfarte de miocárdio, comparativamente à anestesia total intravenosa³⁴.

No fundamento das 2007 *Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Non Cardiac Surgery do ACC/AHA*, os autores analisaram 15 estudos clínicos randomizados em doentes submetidos a cirurgia de revascularização coronária com enxerto, que demonstraram, que o uso de anestésicos voláteis reduziu a libertação de troponina e melhorou a função ventricular esquerda, comparativamente aos anestésicos intravenosos. Na sequência destes achados,

as Guidelines sugerem que os anestésicos inalatórios sejam utilizados com a mesma finalidade em cirurgia não cardíaca.

No entanto, nenhum estudo confirmou estes benefícios em cirurgia não cardíaca. Uma meta-análise que envolveu 80 estudos randomizados e controlados mostrou completa falta de ligação dos halogenados ao pré-condicionamento em cirurgia não cardíaca³⁵. Um estudo prospectivo, randomizado e controlado, publicado em 2011, conclui que não há benefícios com o uso de sevoflurano em termos de pré-condicionamento em cirurgia não cardíaca³⁶.

Em conclusão, foi encontrada uma relação de benefício dos anestésicos halogenados na cardioproteção em cirurgia cardíaca, ao contrário do observado em cirurgia não cardíaca.

Não foi encontrado nenhum estudo, que pondere a atribuição relativa dos benefícios do pré-condicionamento em cirurgia cardíaca, tendo em conta o uso simultâneo de beta bloqueadores e/ou estatinas.

A combinação do pré com o pós-condicionamento não oferece benefício adicional, comparativamente ao uso de cada um isoladamente³⁷.

Inibidores da Angiotensina

Estes fármacos podem prevenir eventos relacionados à isquemia miocárdica e disfunção ventricular esquerda²¹.

Aspectos Farmacológicos e Clínicos

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha um importante papel no controle da pressão arterial. Em resposta à queda da pressão renal é secretada renina, que por sua vez converte o angiotensinogénio em angiotensina I. Esta é convertida em angiotensina II, que tem efeito vasoconstritor e estimula a secreção de aldosterona com consequente retenção de sódio e água. Adicionalmente ao controle da HTA, da volemia e do equilíbrio hidroelectrolítico, reconhece-se à renina-angiotensina um importante papel nas alterações funcionais e estruturais responsáveis por um vasto leque de patologias como a insuficiência cardíaca, a diabetes, o glaucoma e as doenças do tecido conjuntivo³⁸.

O SRAA pode ser inibido por bloqueio directo da biossíntese ou da actividade da renina, pelos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), por antagonistas dos receptores At 1 da angiotensina II (ARAS) ou por antagonistas da aldosterona (espironolona e eplerenona).

Os IECA e os ARAS têm sido usados no tratamento da hipertensão, insuficiência cardíaca, disfunção ventricular e pós enfarte de miocárdio. Possuem atividade vasodilatadora, baixando a pressão intracavitária e a tensão da parede do miocárdio, com melhoria do balanço de O₂. Ao diminuir a produção de aldosterona reduzem o volume intravascular e a pré-carga. Deprimem o sistema nervoso simpático e estimulam o parasimpático. Reduzem o metabolismo intra-renal da bradicinina o que pode contribuir para o seu efeito hipotensor. Os seus efeitos são potenciados quando há depleção salina.

Independentemente dos efeitos sobre a HTA, os IECA têm um efeito de preservação funcional dos órgãos. Melhoram a função endotelial, têm propriedades anti-inflamatórias e interferem directamente com a aterogénese²¹. Podem prevenir eventos relacionados à isquemia miocárdica e disfunção ventricular esquerda. Vários estudos têm provado, que prolongam a sobrevivência nestes doentes. Também está provada a redução da morbidade na doença renal.

Embora os IECA, entre si, apresentem acções hemodinâmicas e hormonais sobreponíveis, existem, no entanto, diferenças em termos de efeitos laterais e farmacocinética. Todos têm boa absorção por via oral.

O captopril tem um rápido início da acção, principalmente por via sublingual e uma duração de acção relativamente curta necessitando de duas a três administrações diárias e é o único com eventual interesse no tratamento da crise hipertensiva. Tem eliminação pre-

dominantemente renal e é excretado no leite materno. Os seus efeitos laterais podem limitar a utilização.

O enalapril é convertido no fígado em enalaprilato, o metabólito activo, sendo ambos excretados pelo rim. Tanto o enalapril como o lisinopril têm semi-vidas longas, permitindo uma única toma diária.

O fosinopril é eliminado pelo fígado em cerca de 50%, mas esta percentagem pode aumentar se o rim for insuficiente. O fosinopril, o moexipril e otrandolapril não necessitam de ajuste de dose na insuficiência renal.

A associação dos IECA com diuréticos, vasodilatadores e bloqueadores dos canais de cálcio, potencia os seus efeitos hemodinâmicos. Reduzem a hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia e hiperuricemia causadas pela terapêutica com diuréticos.

Os ARAS - losartan, valsartan, irbesartan, candesartan e eprosartan - inibem os efeitos vasoconstritores, retentores de água e tróficos da angiotensina II (AII). Em contraste com os IECA não interferem com a bradicinina, pelo que não provocam tosse ou angioedema³⁸. Produzem um bloqueio potencialmente mais marcado do SRAA, porque ao contrário dos IECA, aumentam as concentrações plasmáticas de AII, que impossibilitada de estimular os receptores At 1, fica disponível para actuar nos At 2³⁸. Admite-se que a estimulação destes desperte a libertação de NO e provoque acções vasodilatadoras e anti-proliferativas, reforçando os benefícios cardiovasculares. Estes compostos têm boa absorção oral, excreção dupla renal e hepática e intensa ligação às proteínas plasmáticas, apresentando excelente tolerabilidade e comodidade posológica (uma toma única diária).

Efeitos Adversos dos Inibidores da Angiotensina

Em ambos os grupos de fármacos, a inibição do SRAA pode pôr em causa a defesa endócrino-metabólica contra a hipovolemia e provocar hipotensão grave. Este efeito é potenciado pelos fármacos da anestesia, que reduzem o suporte do sistema nervoso simpático ao tónus vascular. A hipotensão por eles provocada é muitas vezes refractária ao tratamento vasopressor convencional, como aquele que é feito com efedrina e fenilefrina. Contudo responde à terlipressina, um agonista do sistema da vasopressina, que é a última linha de defesa contra a hipotensão³. Foi descrita uma taxa superior de hipotensão, durante a indução em doentes submetidos a cirurgia vascular, com ARAS do que com IECA³⁹. Estes episódios são mais frequentes, de maior duração e necessitam de mais fármacos vasoactivos para ser revertidos, do que aqueles causados por IECA³⁹.

Embora esteja demonstrado, que os inibidores da angiotensina melhoram a função renal em alguns pacientes com doença renal primária e sobretudo em consequência de HTA e diabetes, também limitam a capacidade de auto-regulação renal e de manutenção da filtração glomerular. Se no decurso do seu uso a creatinina se elevar progressivamente devem ser suspensos.

A associação com suplementos de potássio e diuréticos poupadores de potássio como a espironolona pode causar hipercalemia. Os níveis de potássio devem ser monitorizados nestes casos.

Os inibidores da angiotensina estão contra-indicados na estenose renal bilateral e na gravidez.

O grupo sulfidril do captopril exacerba os seus efeitos adversos - rash, tosse, alterações do paladar, proteinúria, leucopenia, alterações da função renal, hipotensão - relativamente ao enalapril e ao lisinopril que têm grupos carboxílicos.

A secreção tubular renal é a primeira via de metabolização do captopril, podendo ser antagonizada pelo probenecide e outros anti-inflamatórios (aspirina, ibuprofeno, naproxeno, indometacina) com consequente aumento das suas concentrações.

Estão descritos aumentos das concentrações de lítio, quando este é usado em associação com IECA.

Recomendações Peri-Operatórias para os Inibidores da Angiotensina

Da suspensão dos inibidores da angiotensina não resulta hipertensão rebound.

Durante vários anos houve cumulativa evidência do risco de hipotensão refractária per-operatória, muitas vezes contrariada pelo suposto maior benefício das propriedades descobertas nos IECA e ARAS.

Um estudo retrospectivo realizado em 2005 na Clínica Mayo⁴⁰ concluiu, que a suspensão de IECA e ARAS pelo menos 10 horas antes da anestesia, estava associada a um menor risco de hipotensão após a indução.

As recomendações atuais são para descontinuar os inibidores da angiotensina na manhã da cirurgia³. A ESC considera esta indicação, de *Classe IIa, nível C*, em cirurgia não cardíaca²¹.

Porém, em doentes estáveis com disfunção sistólica ventricular esquerda, tanto para cirurgia não cardíaca como para cirurgia de alto risco, a ESC dá como recomendação de *Classe I, nível de evidência C*, manter a terapêutica com estes fármacos no per-operatório.

Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Alguns bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), particularmente o diltiazem, mostraram reduzir a morbidade miocárdica após cirurgia não cardíaca de forma substancial^{12,41}.

Aspectos Farmacológicos e Clínicos

Ao contrário do músculo esquelético que armazena intracelularmente cálcio suficiente para exercer a função contráctil, o músculo liso e o cardíaco requerem cálcio extra-celular.

O fluxo de cálcio transmembrana faz-se através de dois tipos de canais: os rápidos, que são abertos pela despolarização da membrana celular, sendo dependentes da voltagem e os lentos, que são activados pela estimulação de receptores adrenérgicos.

A maior parte do tecido cardíaco depende da rápida corrente de sódio para iniciar a despolarização (Fase 0), sendo depois o potencial de acção prolongado pela entrada de cálcio (fases 1 e 2). Mas áreas com actividade pace-maker como os nós sinusal e auriculo-ventricular e o tecido isquémico, só despolarizam com o influxo lento de cálcio⁴².

Alterações minor no cálcio plasmático não interferem com a função contráctil, uma vez que a sua concentração extra-celular é cerca de 10.000 vezes superior à das células do músculo liso em repouso.

Alguns dos BCC inibem os canais lentos: verapamil, diltiazem e dihidropiridinas. Os canais rápidos são bloqueados selectivamente por fármacos como a lidocaína e a procainamida.

Em termos teóricos, o efeito dos BCC sobre o balanço do O₂ no miocárdio parece uma boa estratégia de redução de risco cardíaco. No entanto, é importante distingui-los entre si, porque a diferente potência relativa para o músculo liso vascular e para o tecido miocárdio, condiciona distintas acções. O diltiazem e o verapamil têm uma acção predominantemente electrofisiológica, prolongando a condução nodal auriculo-ventricular e o período refractário, com diminuição da contratilidade e da frequência cardíacas, sendo vasodilatadores periféricos e coronários moderados. Por outro lado as dihidropiridinas - nifedipina, nimodipina, nicardipina, e nitrendipina - são potentes vasodilatadoras periféricas, não actuando directamente na frequência cardíaca e produzindo ainda aumentos reflexos na estimulação simpática⁴².

O verapamil e o diltiazem são eficazes na prevenção do vasospasmo coronário e no tratamento de taquiarritmias supra-ventriculares. Após injeção endovenosa o verapamil atinge efeito máximo em 3 a 5 minutos, acção que desaparece ao fim de 10-20 minutos. O diltiazem atinge concentrações plasmáticas terapêuticas após 30 a 60 minutos por via oral.

A nifedipina provoca taquicardia reflexa, embora reduza a resistência vascular coronária, não sendo eficaz como anti-arrítmico e menos aconselhável ainda no vasospasmo coronário. O seu uso deve ser evitado no perioperatório²¹. No tratamento agudo da HTA, sendo absorvida rapidamente por via s.l., provoca descidas significativas da pressão arterial em 5-10 minutos minutos.

A nimodipina é eficaz no controle do vasospasmo cerebral.

As dihidropiridinas de segunda geração, em especial a amlodipina e a felodipina, têm menos efeitos inotrópicos negativos que as antecessoras.

Uma diferente classe de antagonistas, que bloqueiam os canais de cálcio tipo t, de que é exemplo o mibefradil, tem efeitos electrofisiológicos e causa menos vasodilatação periférica que as dihidropiridinas. O mibefradil tem sido utilizado na HTA associada a angina estável.

A cardiomiopatia hipertrófica responde bem ao tratamento com BCC, que melhoram a compliance e baixam as pressões de enchimento ventricular⁴¹.

Na insuficiência hepática há interferência farmacocinética principalmente com o verapamil, que é sujeito a uma extensa extracção à primeira passagem pelo fígado.

Os idosos são mais sensíveis ao efeito hipotensor dos BCC. Isto deve-se provavelmente ao facto dos valores tensionais tenderem a ser mais altos e ao facto de a metabolização hepática poder estar diminuída aumentando a concentração plasmática de fármaco.

Ao contrário dos beta bloqueadores, IECA e diuréticos, o efeito anti-hipertensor dos BCC não é modificado pelos anti-inflamatórios não esteroides.

Efeitos Adversos dos Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Os BCC podem elevar a mortalidade em doentes com disfunção sistólica.

O verapamil pode provocar depressão miocárdica e hipotensão sobretudo se associado a beta bloqueadores em doentes com disfunção do ventrículo esquerdo⁴¹.

Em termos de efeitos laterais, a nifedipina pode originar cefaleias, rubor, hipotensão e até precipitar sintomas anginosos em doentes com coronariopatia.

No decurso da anestesia os BCC potenciam o bloqueio neuromuscular. A associação com anestésicos inalatórios provoca reduções na pressão arterial, frequência e índice cardíacos e aumento do intervalo PR de forma dose-dependente. Potenciam os efeitos da teofilina e aumentam os níveis de digoxina. A cimetidina e a ranitidina aumentam a biodisponibilidade dos BCC e os barbitúricos reduzem-na⁴¹.

Uma interacção potencialmente fatal é a associação de dantroleno e verapamil. O dantroleno, um derivado da hidantoína, é o único fármaco eficaz no tratamento da hipertermia maligna, um distúrbio metabólico do músculo-esquelético desencadeado por anestésicos voláteis ou por relaxantes musculares despolarizantes como a succinilcolina. O dantroleno reduz os níveis intra-celulares de cálcio e o verapamil acentua este efeito reduzindo o fluxo de cálcio, contribuindo para a produção de hipercalemia e depressão miocárdica crítica³.

Recomendações Perioperatórias para Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Uma recente meta-análise mostrou que os BCC perioperatórios, particularmente o diltiazem, reduziram substancialmente a isquemia miocárdica, a taquicardia supraventricular, a morbidade e a mortalidade⁴¹.

Os BCC não estão indicados em pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica²¹ e deve haver especial precaução em presença de uma fracção de ejeção ventricular esquerda <40%³.

Se não houver contra-indicações os BCC devem ser mantidos no

perioperatório³.

A ESC recomenda (Classe I, nível C), que os BCC sejam continuados durante cirurgia não cardíaca em pacientes com angina de Prinzmetal. Adicionalmente dá a indicação de que, os BCC de atividade eletrofisiológica podem ser considerados previamente a cirurgia não cardíaca em pacientes com contra-indicação para bloqueador beta (Classe IIb, nível C). Acrescenta que o uso rotineiro de BCC para reduzir o risco

vascular perioperatório não é recomendado (Classe III, nível C).

Agradecimentos

A autora agradece ao Professor Doutor Jorge Tavares o estímulo para a escrita deste trabalho, bem como a sua aprovação e revisão.

Bibliografia

- Macedo ME. Estudo da prevalência, tratamento e controlo da hipertensão em Portugal. 19º Boletim Eurotrials, Saúde em mapas e números, 2005.
- Sabaté S, Mases A, Gullere N et al. On behalf of the Anescardlocat Group. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2011; 107: 879-890.
- Wolf A, Mcgoldrick KE. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations in patients undergoing anesthesia. *Cardiol Rev* 2011; 19: 12-16.
- Consultores científicos. Cardiovascular. 1º Boletim Eurotrials, Saúde em mapas e números, Maio 2000.
- Boersme E, Kertai MD, Schouten O et al. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee Cardiac Risk Index. *Am J Med* 2005; 118: 1134-1141.
- Bursi F, Babuin L, Barbieri A et al. Vascular surgery patients: perioperative and long-term risk according to the ACC/AHA Guidelines, the additive role of postoperative troponin elevation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2448-2456.
- Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management on non cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009; 30, 2769-2812.
- Filer S, Buhre WF and Van Klei WA. Cardioprotective effects of perioperative beta blockade in vascular surgery patients: fact or fiction? *Curr Opin Anesthesiol* 2011; 24: 104-110.
- Gruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers? *Int J Cardiol* 2007; 120: 10-27.
- Gregory FH. Disritmias cardíacas e anestesia. In: Braz JRC, Auler JR JOC, Gomes do Amaral JL et al. O sistema cardiovascular e a anestesia. São Paulo, Unesp & Arts, 1997; 77-99.
- Jouppilla P, Kirkinen P, Keivula A et al. Labetalol does not alter the placental and fetal bloodflow or maternal prostanoids in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1986; 93: 543-547.
- Mangano DT, Layug EL, Wallace A et al. Effects of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med*, 1996; 335: 1713-1720.
- Wallace AW, Au S, Cason BA. Perioperative beta blockade: atenolol is associated with reduced mortality when compared to metoprolol. *Anesthesiology* 2011; 114: 824-836.
- Lucher A, Bumett JC Jr, Jongasaki M et al. Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta receptor antagonism: evidence from a population based study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32, 1839-1844.
- Madej A, Buldak L, Basiak M et al. The effects of 1 month antihypertensive treatment with perindopril, bisoprolol or both on the ex vivo ability of monocytes to secrete inflammatory cytokines. *Int J Clin Pharmacol* 2009; 47: 686-694.
- Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489-497.
- Ellenberger C, Tait G, Beattie WS. Chronic beta blockade is associated with a better outcome after elective noncardiac surgery than acute beta blockade. A single-center propensity-matched cohort-study. *Anesthesiology* 2011; 114: 817-823.
- Bonser RS, Pagano D. Brain protection in cardiac surgery. Axel Havenrich Medical, 2011.
- Wallace AW, Au S, Cason BA. Association of the pattern of use of perioperative beta-blockade and post-operative mortality. *Anesthesiology* 2010; 113: 794-805.
- Van Gestel YRBM, Hoeks SE, Sin DD, Welten GMJM, Schouten O, Witteveen HJ, Simsek C, Stam H, Mertens FW, Bax JJ, Van Dorburg RT, Poldermans D. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 695-700.
- Poldermans D, Bax JJ, Boersma E et al. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in noncardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Risk Management in Noncardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Anesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009; 30: 2769-2812.
- Fleisher LA, Beckman JA et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2009; 120: e169- e276.
- Ford MK, Beattie WS, Wijeysundera DN. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann Intern Med* 2010; 152: 26-35.
- Hindler K, Shaw AD, Samuel SJ, Fulton S, Collard CD, Riedel B. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology* 2006; 105: 1260-1272.
- Le Manach Y, Coriat P, Collart CD, Riedel B. Statin therapy within the perioperative period. *Anesthesiology* 2008; 108: 1141-1146.
- Le Manach Y, Esteves CI, Bertrand M, Goarin JP, Fleron M MH, Coriat P et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology* 2011; 114: 98-104.
- Pagel PS, Farber NE, Pratt JRP et al. Cardiovascular pharmacology. In: Ronald Miller. *Miller's Anesthesia*. 7ª ed. Churchill Livingstone, 2010: 595-632.
- Castro Tavares J. Anestésicos gerais e anestésicos locais. In: Guimarães S, Moura D, Soares da Silva P. *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 5ª ed. Porto Editora 2006: 159-173.
- Tamow J, Marksches-Hornung A, Schulte-Sasse V. Isoflurane improves the tolerance to pacing induced myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1986; 64: 147-156.
- Riess ML, Stone DF, Warltier DC. Cardiac pharmacological preconditioning with volatile anesthetics: from bench to bedside? *Am J Physiol. Heart Circ Physiol* 2004; 286: H 1603-H 1607.
- De Hert SG, Turani F, Mathur S et al. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg* 2005; 100: 1584-93.
- Kersten J R. Anesthetic preconditioning an anesthesiologist's tale. *Anesthesiology* 2011; 114: 162-166.
- Lange M, Smul TM, Blo Meyer CA et al. Role of the beta1 adrenergic pathway in anesthetic and ischemic preconditioning against myocardial infarction in the rabbit heart in vivo. *Anesthesiology* 2006; 105: 503-510.
- Landoni G, Blondi-Zoccal G G., Zanrillo A et al. Desflurane and Sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 502-511.
- Fochi O, Bignemi E, Landoni G et al. Cardiac protection by volatile anesthetic in noncardiac surgery. A meta-analysis. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73 Suppl. 2: 26.
- Zanrillo A, Testa V, Aldrovandi V et al. Volatile agents for cardiac protection in non-cardiac surgery: a randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25(6): 902-907.
- Deyhimy DI, Fleming NW, Brodtkin IG et al. Anesthetic preconditioning combined with postconditioning offers no additional benefit over preconditioning or postconditioning alone. *Anesth Analg* 2007; 105: 316-324.
- Polónia J. Angiotensina e sistema renina-angiotensina. In: Guimarães S, Moura D, Soares da Silva P. *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 5ª ed. Porto Editora 2006: 329-336.
- Brabant S M, Bertrand M, Eyraud D et al. The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptor antagonists. *Anesth Analg* 1999; 89: 1388-1392.
- Comfere T, Sprung J, Kumar M M et al. Angiotensin system inhibitors in a general surgical population. *Anesth Analg* 2005; 100: 636-644.
- Wijeysundera D N, Beattie W S. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2003; 97: 634-664.
- Polónia J. Bloqueadores da entrada do cálcio. In: Guimarães S, Moura D, Soares da Silva P. *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 5ª ed. Porto Editora 2006: 368-378.