

## **CAPÍTULO 4**

### **A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA PARA A REALIZAÇÃO DE CIRURGIAS CARDIOVASCULARES**

Amanda Castro Barroso Pinheiro;  
Daniela Perri Siqueira;  
Gabriela de Azevedo Kasper Martins;  
Ivan Zardo;  
Jael Andrea Rioja Gamboa;  
Marcelo Monteiro Mota;  
Roberta de Melo Coutinho Muniz Oliveira;  
Thiago Librelon Pimenta

---

#### **RESUMO**

Os pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular constituem uma população única com risco elevado de morte perioperatória e eventos cardíacos maiores. Estes riscos devem-se em parte à prevalência de aterosclerose difusa e comorbilidades associadas. Esse contexto ressalta a importância de uma avaliação cardíaca completa para avaliar DAC, IC, valvopatia e arritmias. O paciente, o cirurgião e o anestesiológico podem ser inicialmente informados sobre o risco da cirurgia por meio de índices de risco pré-operatórios. Na maioria dos casos, os medicamentos cardiovasculares crônicos, como aspirina, inibidores da ECA, BRA e betabloqueadores, devem ser continuados, mas a decisão deve ser individualizada de acordo com as circunstâncias de cada paciente. Idealmente, os inibidores P2Y12 devem ser mantidos antes da cirurgia, exceto em casos de implante de stent coronário recente, onde deve ser solicitada a opinião de especialistas. Apesar das complexidades, a adesão às orientações clínicas no período perioperatório se mostra fundamental para o benefício e sucesso do procedimento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cirurgia torácica. Procedimentos cirúrgicos cardiovasculares. Procedimentos cirúrgicos profiláticos. Doenças cardiovasculares. Uso de medicamentos.

## **1. RISCOS CIRÚRGICOS**

Cerca de 313 milhões de procedimentos cirúrgicos importantes são realizados em todo o mundo todos os anos<sup>1</sup>. Desde a década de 1970, a cirurgia vascular tem sido identificada como uma subpopulação com taxas desproporcionais de risco elevado. Esse risco persiste até hoje<sup>2,3</sup>. Por exemplo, no estudo Vascular Events in Noncardiac Surgery Patient Cohort Evaluation (VISION), realizado com mais de 15.000 pacientes submetidos a grandes cirurgias não cardíacas, a cirurgia vascular foi um preditor de mortalidade em 30 dias<sup>6</sup>. É importante ressaltar que os riscos específicos do procedimento variam consideravelmente com base no local da operação, na abordagem utilizada e na urgência do procedimento<sup>5</sup>. Uma análise de cerca de 123.500 casos no banco de dados do National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) de 2007 a 2010 revelou o risco absoluto de morte dentro de 30 dias após uma grande cirurgia vascular é de 3%<sup>4</sup>.

Uma razão importante para o risco elevado em pacientes de cirurgia vascular é a carga de doença aterosclerótica. Muitos procedimentos cirúrgicos vasculares tratam de complicações de doença arterial periférica (DAP) ou doença cerebrovascular (DCV). A aterosclerose é o mecanismo fisiopatológico de ambas as entidades, assim como da doença arterial coronariana (DAC). A aterosclerose envolve placas que formam depósitos densos nas paredes arteriais e se expandem irreversivelmente, levando a um estreitamento do lúmen do vaso e à diminuição da complacência<sup>7</sup>.

Embora a aterosclerose não seja um processo regional, é definida de uma forma que a distingue entre DAC, DVC E DAP. Porém, devido a sua fisiopatologia compartilhada, se estabelece uma alta associação entre essas doenças<sup>7</sup>. No cenário não operatório, a DAP assintomática é relacionada a um aumento de 3 a 4 vezes no risco de DAC e DCV<sup>8</sup>, além de ser considerada um preditor de piores resultados após infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC). Assim, a aterosclerose em múltiplos sistemas é indicativa da amplitude e da gravidade da doença<sup>9,10</sup>.

Devido aos altos riscos da cirurgia vascular e ao fenótipo complexo dos pacientes submetidos a essas operações, é relevante realizar uma avaliação pré-operatória completa, com o objetivo de identificar possíveis problemas, garantir que o paciente esteja disposto e seja capaz de tolerar o procedimento com riscos associados, mitigar os riscos perioperatórios e facilitar o monitoramento pós-operatório adequado<sup>5</sup>.

Dada a influência das doenças cardiovasculares nos resultados da cirurgia vascular, é importante identificar os indivíduos em risco para garantir um tratamento adequado. Além disso, em indivíduos identificados como de muito alto risco, pode ser necessária uma discussão franca entre o paciente, o cirurgião e o anestesista sobre os riscos do procedimento, bem como sobre possíveis alternativas à cirurgia planejada<sup>5</sup>.

## **2. PREPARO PRÉ-OPERATÓRIO**

No período que antecede a cirurgia cardíaca, é fundamental que o paciente reconheça a importância de sua participação nesse processo. Isso significa fornecer a ele informações suficientes para obter consentimento informado para a cirurgia, mas também uma discussão detalhada dos eventos previstos, a importância das intervenções pré-operatórias e as expectativas sobre a mobilização precoce e o retorno à função normal. Esta discussão oportuna e honesta é uma parte essencial da recuperação reforçada e depende da transferência consistente de informações de boa qualidade<sup>11</sup>.

### **2.1 ANTES DA ATENÇÃO PRIMÁRIA**

Muitos fatores de risco relacionados ao paciente podem ser alterados por mudanças de comportamento ou medicação antes do encaminhamento à atenção primária. Estes devem ser iniciados precocemente pelo médico responsável pelo encaminhamento (geralmente um cardiologista), com o médico de cuidados primários do paciente, desempenhando um papel ativo. A triagem inicial da aptidão para a cirurgia deve identificar fatores de risco, como diabetes ou hipertensão mal controlada, e fatores associados ao aumento de complicações, como anemia ou insuficiência renal. As mudanças comportamentais podem abordar a ingestão de álcool, o tabagismo e a má aptidão cardiorrespiratória. Ao estabelecer estes planos antecipadamente, pode-se aproveitar melhor o tempo entre o encaminhamento e a consulta ambulatorial<sup>12</sup>.

### **2.2 AVALIAÇÃO E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCOS**

Todos os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca passam por uma avaliação de risco completa para pontuar o risco intraoperatório. Modelos, como o European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) e o escore de risco de cirurgia cardíaca adulta da Society of Thoracic Surgeons (STS), podem ser usados para identificar pacientes de alto risco. Esses sistemas de pontuação de risco concentram-se no risco geral do procedimento e não envolvem, necessariamente, uma consideração holística de outras comorbidades e fatores modificáveis do paciente. Essas informações proporcionam maior compreensão ao paciente, melhoram a tomada de decisão, permitem a otimização pré-operatória e a alteração da técnica ou procedimento cirúrgico, se necessário<sup>12</sup>.

O controle glicêmico pré-operatório adequado é definido como valor de concentração de hemoglobina A1C (HbA1C)  $\leq 6,5\%$ . Otimizar o controle glicêmico reduz a morbidade e complicações pós-operatórias, como lesão miocárdica e infecções do sítio cirúrgico. Da mesma forma, a hipoalbuminemia pode ser um marcador útil para identificar pacientes com

risco aumentado de ventilação mecânica prolongada, LRA, complicações infecciosas, internação hospitalar mais longa e aumento da mortalidade. As diretrizes cardíacas recomendam medir HbA1C e albumina para auxiliar na estratificação de risco, com um nível de evidência de qualidade moderada<sup>13</sup>.

Pacientes com baixas concentrações de Hb apresentam mortalidade hospitalar muito maior do que aqueles com concentrações normais. Por exemplo, uma concentração de Hb  $\leq 10$  g/dl está associada a um aumento de cinco vezes na mortalidade, e graus menores de anemia também estão associados a riscos aumentados de morbidade e mortalidade<sup>14</sup>. A anemia deve ser investigada antes da cirurgia cardíaca e tratada sempre que possível. A deficiência de ferro é uma das causas mais comuns de anemia antes da cirurgia e as causas subjacentes devem ser excluídas. Às vezes, os pacientes se apresentam para cirurgia cardíaca com uma causa identificada de anemia, como malignidade ou DRC, o que requer um bom manejo sanguíneo do paciente com ferro, transfusão ou ambos<sup>15</sup>.

A terapia oral com ferro é mal tolerada e pode ser menos eficaz no tratamento da anemia, particularmente no período imediatamente anterior à cirurgia. Ferro intravenoso, como preparações de carboximaltose férrica, pode ser melhor para uma resposta mais rápida e sustentada<sup>15</sup>. A terapia com ferro também deve ser considerada – com ou sem agentes estimuladores da eritropoiese – na anemia de doença crônica onde, apesar da concentração sérica de ferritina normal ou elevada, pode haver deficiência simultânea de ferro absoluta ou relativa. Estão atualmente em andamento estudos para determinar o impacto da terapia pré-operatória com ferro nas transfusões e nos resultados após cirurgia cardíaca<sup>16</sup>.

### **3. HISTÓRICO CLÍNICO, AVALIAÇÃO E INDICAÇÕES CIRÚRGICAS**

#### **3.1 DAP e DCV**

A avaliação clínica do paciente de cirurgia vascular começa com o procedimento planejado e sua indicação. As indicações para a maioria dos procedimentos de cirurgia vascular incluem DAP sintomática, isquemia de membro, aneurisma central ou acidente vascular cerebral (AVC) prévio ou ataque isquêmico transitório. Assim, deve-se sempre suspeitar da presença de aterosclerose. As principais doenças ateroscleróticas que motivam a cirurgia vascular são DAP e DCV, embora muitos pacientes apresentem DAC concomitante<sup>17</sup>.

Embora o sintoma clássico da DAP seja a claudicação por esforço, ela está presente em apenas 10% dos indivíduos. Os sintomas geralmente surgem com um índice tornozelo-braquial (ITB) abaixo de 0,9. Porém, um quarto dos pacientes assintomáticos com DAP apresentam um ITB abaixo de 0,7<sup>18</sup>. Assim, os resultados dos testes devem ser revisados para avaliar a gravidade e extensão da doença. Curiosamente, um ITB anormal também é um fator de risco para complicações cardíacas pós-operatórias<sup>17</sup>.

Em um estudo de coorte de 242 pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca, um ITB abaixo de 0,9 ou ausência de todos os quatro pulsos pediosos foi um preditor de complicações cardíacas. Por isso, um exame físico específico para o paciente com DAP deve incluir medição da pressão arterial em ambos os braços, ausculta de sopros (carótidos, renais e femorais) e avaliação dos locais de acesso vascular<sup>17</sup>.

Em relação à DCV, o histórico deve determinar qualquer AVC anterior ou ataque isquêmico transitório, além de detalhar a apresentação e os déficits associados. É importante documentar a etiologia para distinguir a estenose carotídea (aterosclerose) da doença cardioembólica. As causas de êmbolos cardíacos incluem estase (fibrilação atrial, cardiomiopatia grave, aneurisma ventricular), trombogênica (doença cardíaca valvular, válvula cardíaca protética) e fonte venosa paradoxal (forame oval patente). O exame físico deve incluir um breve exame neurológico para identificar quaisquer déficits preexistentes, ausculta para ruídos carotídeos e avaliação precordial para sopros ou bulhas cardíacas extras<sup>12</sup>.

A presença de DAP e DCV tem implicações na avaliação e manejo de risco perioperatório, pois se tratam de fatores de risco significativos para morte pós-operatória<sup>4</sup> e eventos cardíacos adversos maiores (MACE)<sup>19</sup>. A DCV ajuda a informar a relação risco-benefício do  $\beta$ -bloqueio em pacientes cirúrgicos. Além disso, está associada a um aumento de 2 a 3 vezes no risco de AVC agudo após cirurgia não cardíaca de grande porte e lesão miocárdica após cirurgia não cardíaca de grande porte<sup>21</sup>.

### **3.2 DAC**

A prevalência geral de DAC entre adultos americanos é de 6,2%<sup>22</sup>. A prevalência em pacientes de cirurgia vascular é difícil de determinar devido ao viés de seleção dos estudos individuais e à sensibilidade variável de diferentes testes de triagem, como o teste de estresse cardíaco versus a angiografia coronária. Uma revisão sistemática realizada no ambiente não operatório constatou que a prevalência de DAC em indivíduos com DAP varia de 15% a 90% com base no método de triagem. Sua prevalência foi de cerca de 20% a 45% quando a DAC foi verificada por meio do histórico clínico mais eletrocardiograma (ECG), cerca de 60% quando foi utilizado teste de esforço e 90% quando foi utilizada angiografia<sup>7</sup>.

Provavelmente, a prevalência é ainda maior entre pacientes com DAP que precisam de cirurgia vascular. Esta prevalência foi quantificada pela primeira vez em 1984 por Hertzner et al<sup>23</sup> que realizaram angiografias coronárias pré-operatórias em 1.000 pacientes de cirurgia vascular. Apenas 8% tinham artérias coronárias normais, enquanto 60% tinham doença grave (>70% de estenose em  $\geq 1$  artéria coronária principal). Consistente com esses resultados, um ensaio clínico randomizado (ECR) de angiografia coronária pré-operatória de rotina, para cirurgias vasculares de grande porte, encontrou estenose significativa de uma artéria coronária em 62% dos indivíduos

alocados para triagem de rotina. Assim, é necessário um alto índice de suspeita de DAC não diagnosticada em pacientes de cirurgia vascular<sup>24</sup>.

A principal preocupação em relação à DAC decorre do fato de ela ser um fator de risco para morte pós-operatória<sup>4</sup>, IM<sup>19</sup>, e lesão miocárdica após cirurgia não cardíaca<sup>21</sup>. O IM perioperatório após cirurgia vascular registra uma mortalidade de 10% a 25%<sup>25,26</sup>. Além disso, é um forte preditor de mortalidade elevada precoce (hospitalar ou 30 dias) e em longo prazo<sup>27</sup>. A entidade clínica mais recente de lesão miocárdica após cirurgia não cardíaca – ou seja, elevações significativas de troponina após cirurgia não cardíaca – também está associada a mortalidade elevada em 30 dias. Notavelmente, as complicações cardiovasculares são a principal causa de morte após grandes cirurgias vasculares<sup>25–27</sup>.

Ao avaliar um paciente com DAC conhecida ou suspeita, a avaliação pré-operatória deve começar com uma história relativa a sintomas específicos, eventos anteriores, testes diagnósticos, intervenções anteriores e tratamento. É importante caracterizar a presença, frequência, precipitantes e duração da angina. A comunicação entre os médicos é muitas vezes facilitada por escalas padronizadas para avaliar a gravidade da angina. Além disso, é essencial documentar qualquer alteração temporal nos sintomas para diferenciar angina estável de angina instável<sup>28</sup>.

Como um IM prévio é um fator de risco para morbidade cardíaca perioperatória, é importante documentar a data de quaisquer eventos cardíacos e procedimentos de revascularização. O impacto de um IM prévio na cirurgia não cardíaca subsequente depende do intervalo desde o IM e de quaisquer procedimentos de revascularização. O impacto do intervalo de um IM anterior no risco perioperatório é informado por um grande estudo de coorte retrospectivo de 563.842 procedimentos cirúrgicos. A cirurgia de reparo do aneurisma da aorta abdominal (AAA) estava entre os cinco procedimentos incluídos no estudo. Um IM anterior dentro de 30 dias após a cirurgia foi associado a um dramático aumento do IM em 30 dias após correção do AAA. O risco ainda era elevado, embora não no mesmo grau, para um IM prévio dentro de 31 a 60 dias antes da cirurgia<sup>29</sup>.

Esses dados apoiam as recomendações das diretrizes para adiar cirurgias não cardíacas de grande porte não urgentes por pelo menos 60 dias após um IM, sendo importante documentar o momento de qualquer procedimento de revascularização anterior com intervenções coronárias percutâneas (ICP) ou cirurgia de revascularização miocárdica (CRM). Se a ICP foi realizada, é essencial determinar se um stent convencional (BMS) ou um stent farmacológico (DES) foi inserido. A distinção entre os tipos de stent determina a duração mínima recomendada da terapia antiplaquetária dupla com aspirina mais um inibidor P2Y. A preocupação em relação à ICP prévia é decorrente da potencial necessidade de interrupção da terapia antiplaquetária dupla, que juntamente com o estado pró-trombótico gerado pelo estresse da cirurgia, aumenta o risco de trombose aguda do stent<sup>30,31</sup>.

Diretrizes práticas recomendam que a cirurgia não cardíaca eletiva e urgente seja adiada por pelo menos 30 dias após a inserção do BMS, após o qual os pacientes podem prosseguir para a cirurgia apenas com aspirina, além de adiar a cirurgia não cardíaca eletiva até pelo menos 365 dias após o DES, com a condição de que o procedimento possa prosseguir após 180 dias em casos selecionados<sup>30,31</sup>. Combinados com outros estudos não randomizados, estudos de coorte subsequentes descobriram que a cirurgia não cardíaca pode ser realizada com segurança após >180 dias da inserção do DES. Por outro lado, evidências sobre o intervalo mínimo seguro desde a inserção do DES à cirurgia não cardíaca continua a evoluir<sup>30</sup>.

Outro importante preditor de resultados na DAC é a capacidade de praticar exercícios físicos. Já em 1988, um estudo de teste de exercício em 100 pacientes submetidos a grandes cirurgias vasculares descobriu que a tolerância ao exercício pré-operatório era inversamente proporcional ao risco de MACE<sup>32</sup>. Outros estudos demonstraram que a capacidade de realizar >4 a 6 equivalentes metabólicos (METs) em testes de exercício objetivos foi associada a um baixo risco cardiovascular perioperatório<sup>33,34</sup>.

O principal desafio na prática clínica é identificar indivíduos com baixa capacidade de exercício utilizando apenas a avaliação clínica, em oposição ao teste de exercício formal. A avaliação convencional da capacidade de exercício exige que seja feita uma estimativa subjetiva com base na história relatada pelos próprios pacientes. Os dados que apoiam a precisão prognóstica das estimativas subjetivas da capacidade de exercício são relativamente fracos. Um estudo unicêntrico com 600 pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca mostrou que a incapacidade autorreferida dos pacientes de subir 2 lances de escada ou caminhar 4 quarteirões é um fator de risco para complicações cardiovasculares perioperatórias. Porém, quando expressa como razão de verossimilhança (LR), a má capacidade de exercício autorrelatada teve uma LR positiva de 1,3 e LR negativa de 0,62 para prever complicações. Valores de LR >2 ou <0,5 são recomendados para fornecer informações adicionais mínimas<sup>35</sup>.

Outro estudo unicêntrico com 5.939 pacientes cirúrgicos identificou que estimativas subjetivas da capacidade de exercício têm precisão mínima a baixa na previsão de mortalidade ou complicações cardíacas<sup>36</sup>. Uma melhoria potencial encorajada pelas diretrizes são escalas objetivas com correlação com capacidade de exercício medida objetivamente, como o Duke Activity Status Index (DASI)<sup>30</sup>. O uso de um questionário, em oposição à avaliação subjetiva, pode levar a diferentes estimativas da capacidade de exercício. Um estudo unicêntrico com 74 pacientes cirúrgicos encontrou baixa concordância entre a avaliação subjetiva do médico e o DASI, com uma tendência do primeiro a subestimar a capacidade. Apesar dessas limitações, continua a ser importante avaliar a capacidade de exercício, especialmente para informar decisões sobre a necessidade de investigações adicionais<sup>37</sup>.

Além do exame cardíaco de rotina, o exame físico de um paciente com DAC conhecida ou suspeita deve avaliar outras doenças

cardiovasculares. O pulso deve ser examinado para avaliar o ritmo sinusal regular. Deve ser dada especial atenção aos sinais de insuficiência cardíaca (IC) e doença valvular. Os sinais vitais basais, particularmente a pressão arterial, devem ser registrados para informar o manejo hemodinâmico perioperatório e avaliar o controle terapêutico em pacientes hipertensos. A principal utilidade de documentar a pressão arterial basal é orientar os anesthesiologistas na manutenção da hemodinâmica dentro da faixa fisiológica normal de um indivíduo. Este objetivo é cada vez mais importante, dada a evidência acumulada de que a hipotensão intraoperatória está associada a grande morbidade após cirurgia não cardíaca<sup>38,39</sup>.

### **3.3 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (IC)**

A IC pode resultar de muitas etiologias diferentes, cada uma com implicações específicas. Durante a avaliação pré-operatória, a IC é melhor caracterizada em relação aos sintomas associados e à natureza do comprometimento ventricular. Classicamente, a IC era dividida em IC sistólica, quando havia disfunção sistólica ventricular, e IC diastólica, quando o enchimento ventricular estava prejudicado. A IC diastólica geralmente não tem recebido muita atenção na literatura perioperatória, apesar de ser muito mais comum do que se entendia anteriormente e responsável por metade de todos os casos de IC<sup>40</sup>.

Após estudos terem mostrado que a fisiopatologia da IC diastólica envolve uma gama muito mais ampla de fatores do que o enchimento ventricular prejudicado, houve uma mudança na terminologia da IC. A IC diastólica é agora descrita como IC com fração de ejeção (FE) preservada. É feita uma distinção entre IC com disfunção sistólica, que agora é denominada IC com FE reduzida<sup>40</sup>.

O tipo de IC é importante para o manejo e tem implicações para expectativa de vida. Em uma meta-análise de 41.927 pacientes, a sobrevivência foi significativamente melhor para IC com FE preservada versus FE reduzida. No entanto, é necessário destacar que a mortalidade absoluta por IC com FE preservada ainda foi elevada<sup>41</sup>. Embora a distinção entre IC com FE preservada versus FE reduzida tenha facilitado a intervenção terapêutica direcionada, sua relevância para o manejo perioperatório permanece ser minuciosamente investigado<sup>42</sup>.

A IC é reconhecida como um fator de risco para MACE perioperatório há quase 40 anos<sup>3</sup>. Goldman et al<sup>3</sup> a relataram como um dos 9 principais fatores de risco para MACE perioperatório, com a presença de IC definida por uma terceira bulha cardíaca. Os resultados sugerem que o manejo médico pré-operatório para alcançar a estabilidade é importante, uma vez que pacientes com IC e controles pareados por propensão não apresentaram diferenças significativas na mortalidade em 30 dias.

A IC sintomática continua a ser identificada como fator de risco para resultados perioperatórios adversos em vários estudos. Por exemplo, em

estudo de coorte retrospectivo de cerca de 47.800 beneficiários do Medicare nos Estados Unidos, um histórico de IC foi associado à duplicação do risco de morte em 30 dias após cirurgia não cardíaca<sup>43</sup>. Um estudo posterior também observou que o histórico de IC está associado a um aumento qualitativamente semelhante nos riscos de mortalidade em 30 dias em cerca de 159.300 beneficiários do Medicare<sup>44</sup>. Dados de um estudo de coorte correspondente usando o registro NSQIP mostraram IC nova ou piorada 30 dias antes da cirurgia estar associado ao risco aumentado de mortalidade em 30 dias ou morbidade maior<sup>45</sup>.

A estabilidade do estado de IC dos pacientes imediatamente antes da cirurgia também pode ter importância prognóstica. Em um estudo com 567 pacientes com IC submetidos a cirurgia não cardíaca eletiva, Xu-Cai et al<sup>46</sup> avaliaram o impacto de uma clínica pré-operatória especializada destinada a estabilizar os pacientes antes da cirurgia. Os resultados sugerem que o manejo médico pré-operatório para alcançar a estabilidade é importante, uma vez que pacientes com IC e controles pareados por propensão não apresentaram diferenças significativas na mortalidade em 30 dias. No entanto, o tempo de internação hospitalar e as taxas de readmissão permaneceram mais elevados para os pacientes com IC.

Embora a IC sintomática seja claramente um marcador de aumento da morbidade perioperatória, o impacto da redução da FE ventricular esquerda é menos claro. Para estudar o impacto da FE ventricular esquerda nos resultados perioperatórios, Healy et al<sup>47</sup> avaliaram 174 pacientes com IC submetidos a cirurgia não cardíaca, dos quais 47% foram submetidos a cirurgia vascular. Uma FE <30% foi associada ao desfecho composto de morte em 30 dias, IM e IC. Por outro lado, um estudo de coorte com 339 indivíduos submetidos a cirurgia não cardíaca, uma FE reduzida foi associada ao aumento da morbidade cardíaca, mas esta informação não melhorou a previsão de risco além daquela alcançada com fatores de risco clínicos<sup>48</sup>. Em outro estudo de coorte com 570 indivíduos submetidos a cirurgia não cardíaca, uma FE reduzida teve importância prognóstica apenas em indivíduos com pelo menos dois fatores de risco<sup>49</sup>.

Uma avaliação pré-operatória para IC deve incluir um histórico para esclarecer seu tipo, etiologia, exacerbações anteriores e investigações recentes, como, por exemplo, medições anteriores da função ventricular. A gravidade e as alterações recentes nos sintomas de IC devem ser documentadas, incluindo dispneia paroxística noturna, ortopneia e edema de membros inferiores. A terapia atual deve ser avaliada, com atenção especial aos medicamentos com implicações perioperatórias. As terapias potenciais podem incluir terapia de ressincronização cardíaca, que exigirá manejo perioperatório adequado. A limitação funcional devido à IC deve ser caracterizada usando o sistema de classificação da New York Heart Association para fornecer uma medida padronizada. Se um paciente não puder se exercitar por motivos não cardiopulmonares (por exemplo, artrite), a

FE ventricular esquerda não é uma medida substituta da capacidade de exercício<sup>40,43,44</sup>.

Os achados de IC no exame físico podem ser sutis, mas alguns sinais são úteis para fazer o diagnóstico. No exame precordial, um galope S<sup>3</sup> é o preditor mais forte de IC com um LR positivo de 11. Se houver incerteza quanto à presença de IC, um a radiografia de tórax pode fornecer orientação adicional. Em pacientes dispneicos, tanto a redistribuição vascular pulmonar quanto o edema intersticial aumentam a probabilidade de IC. Se a causa da dispneia ainda não está claro, os níveis de peptídeo natriurético tipo B (BNP) podem ser úteis para diferenciar entre etiologias cardíacas e não cardíacas<sup>50</sup>.

### **3.4 DOENÇA VALVULAR CARDÍACA (DVC)**

Durante a avaliação pré-operatória, é importante verificar qualquer doença valvular cardíaca conhecida por meio de histórico e exame precordial. Em indivíduos com doença conhecida, os sintomas de IC, a capacidade de exercício, os achados ecocardiográficos – ou seja, lesões valvares, função ventricular, hipertensão pulmonar – e a terapia, como o uso de anticoagulantes, devem ser documentados. É especialmente importante identificar lesões valvares estenóticas que limitam a capacidade dos pacientes de compensar os efeitos vasodilatadores da anestesia geral. Particularmente preocupante é a estenose aórtica, que é uma lesão valvular estenótica comum<sup>51</sup>.

A estenose aórtica significativa tem sido um fator de risco reconhecido para morbidade perioperatória há quase 40 anos<sup>3</sup>. Esses riscos foram confirmados em um estudo de coorte central de cerca de 630 pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca com estenose aórtica moderada à grave não reparada. Em comparação com controles correspondentes, os indivíduos com estenose aórtica apresentaram resultados significativos maior risco de morte ou IM dentro de 30 dias após a cirurgia<sup>52</sup>. Dois outros estudos menores realizados em um único local – com 74 pacientes no total – demonstraram que pacientes cuidadosamente selecionados com estenose aórtica não reparada poderiam ser submetidos a cirurgia não cardíaca com taxas aceitáveis de morbidade e mortalidade<sup>53,54</sup>.

Nesse caso, a decisão de realizar a troca valvar aórtica pré-operatória versus proceder diretamente à cirurgia vascular com estenose aórtica não reparada deve considerar a gravidade da lesão valvar, os sintomas, o nível de cuidados perioperatórios disponíveis, como, por exemplo, anesthesiologistas cardíacos, intraoperatório, ecocardiografia transesofágica, monitoramento de cuidados intensivos, além da urgência e invasividade do procedimento vascular planejado<sup>52-54</sup>.

Em um indivíduo sem valvopatia conhecida, um sopro sistólico de ejeção no exame precordial deve sempre levantar a suspeita de estenose aórtica não diagnosticada. Embora esses pacientes devam idealmente ser submetidos à ecocardiografia para avaliação diagnóstica definitiva, o exame

físico pode ajudar a descartar estenose aórtica moderada a grave. Especificamente, uma regra de decisão clínica descobriu que a ausência de um sopro irradiando abaixo da clavícula direita tem uma LR negativa de 0,05 a 0,1 para descartar doença significativa<sup>55</sup>.

### **3.5 ARRITMIAS**

A avaliação pré-operatória deve incluir história de arritmia significativa prévia. Deve-se observar se a arritmia é crônica ou paroxística, sendo que, nesse último caso, quaisquer fatores precipitantes, comprometimento hemodinâmico e tratamento eficaz devem ser documentados. As arritmias paroxísticas podem ser classificadas em ventriculares ou atriais. A fibrilação atrial está associada ao aumento do risco cardíaco em cirurgia não cardíaca<sup>56,57</sup>. No estudo VISION<sup>57</sup>, por exemplo, a fibrilação atrial pré-operatória foi associada ao aumento do risco de MACE.

É importante estabelecer a presença de terapia médica – ou seja, antiarrítmicos, medicamentos para controle de frequência, anticoagulantes – e qualquer dispositivo eletrônico cardíaco implantável (CIED). O CIED pode ser um desfibrilador ou um marca-passo. Os detalhes e a localização de qualquer CIED devem ser obtidos, juntamente com as configurações atuais, a resposta de arritmia e a resposta a um ímã. O exame físico deve avaliar pulsos, sinais de IC e sopros sugestivos de doença valvar<sup>56,58</sup>.

Entre os pacientes com fibrilação atrial, o índice CHADS tem desempenho modesto na discriminação de riscos de acidente vascular cerebral ou morte no pós-operatório. Esta informação tem o potencial de informar a seleção de pacientes que precisam de ponte de anticoagulação perioperatória. No entanto, o valor da ponte de anticoagulação foi questionado no estudo Bridging Anticoagulation in Patients that Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery (BRIDGE)<sup>58</sup>, que mostrou que a retirada perioperatória da anticoagulação não é inferior à terapia ponte em 1.884 participantes.

## **4. MANEJO PRÉ-OPERATÓRIO DE MEDICAMENTOS PARA CIRURGIA VASCULAR**

### **4.1 TERAPIA FARMACOLÓGICA**

#### **4.1.1 Aspirina**

Ao inibir a agregação plaquetária e reduzir a formação de trombos, a aspirina reduz MACE em pacientes com doença aterosclerótica. Uma meta-análise de dados de mais de 100 mil pacientes em 22 ensaios mostrou que a aspirina foi eficaz na redução de MACE para indicações de prevenção secundária, com benefício incerto para prevenção primária<sup>59</sup>. As diretrizes práticas recomendam aspirina para prevenção secundária em pacientes com

DAC<sup>60</sup> e DAP<sup>61</sup>. Na cirurgia não cardíaca, 40% dos pacientes tomam aspirina no pré-operatório, com a prevalência possivelmente ainda maior na cirurgia vascular. Apesar dos benefícios para prevenção secundária, a aspirina perioperatória não demonstrou prevenir MACE perioperatórios<sup>62</sup>.

Além disso, mesmo doses baixas de aspirina podem aumentar o risco de sangramento cirúrgico grave. Especificamente, o estudo PeriOperative ISchemic Evaluation (POISE) <sup>62</sup> com 10.010 pacientes submetidos a grandes cirurgias não cardíacas não encontrou nenhum efeito significativo da aspirina na morte ou infarto do miocárdio dentro de 30 dias após a cirurgia. Por outro lado, o risco de sangramento grave aumentou 7 dias após a cirurgia. Ao avaliar a generalização desses resultados, apenas 5% da amostra POISE-2 foi submetida a cirurgia vascular de grande porte, 9% teve DAP e <5% foram submetidos a ICP prévia.

#### **4.1.2 Inibidores P2Y12**

Em pacientes em uso de inibidores (clopidogrel, ticagrelor e prasugrel) é importante esclarecer a indicação. Eles são frequentemente usados em combinação com aspirina – ou seja, terapia antiplaquetária dupla – após ICP para prevenir trombose de stent. Também são indicados em pacientes com DAP que não toleram aspirina, e podem ser usados em indivíduos com AVC prévio<sup>61</sup>. Uma revisão sistemática descobriu que a maioria dos estudos que compararam a continuação versus a retirada pré-operatória de inibidores P2Y12 foram realizados em cirurgia cardíaca. Esses dados apoiaram a retirada das tienopiridinas antes da cirurgia cardíaca, mas não havia evidências suficientes para tirar conclusões para a cirurgia não cardíaca<sup>63</sup>.

As diretrizes perioperatórias, por sua vez, recomendam esperar pelo menos 30 dias após a ICP com SNF e pelo menos 180 dias (idealmente 365) após o DES antes de interromper a terapia antiplaquetária dupla<sup>56</sup>. Caso a cirurgia preciso ocorrer dentro deste período, é necessária uma discussão entre o cardiologista intervencionista, o cirurgião vascular e o paciente para equilibrar os riscos de atraso cirúrgico, sangramento devido à continuação da terapia antiplaquetária dupla e trombose do stent se a terapia antiplaquetária dupla for descontinuada<sup>64</sup>.

Se a cirurgia for urgente e o risco de sangramento superar o risco de trombose do stent, os inibidores P2Y12 podem ser temporariamente descontinuados e reiniciados o mais rápido possível, enquanto a aspirina deve ser continuada. As diretrizes recomendam que o clopidogrel e o ticagrelor sejam suspensos por 5 dias, enquanto o prasugrel seja suspenso por 7 dias antes da cirurgia<sup>64</sup>. É importante mencionar que a administração interina de heparina não substitui a retirada dos agentes antiplaquetários. Dados anteriores sobre pacientes de cirurgia vascular mostraram que a heparina reduz paradoxalmente a ação antiplaquetária da aspirina<sup>65</sup>.

### **4.1.3 Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA)**

Os inibidores da ECA e os BRA estão entre os tratamentos de primeira linha para a hipertensão primária<sup>66</sup>. Além disso, melhoram a sobrevivência na IC, previnem a progressão da doença renal crônica e previnem eventos cardiovasculares na DAC<sup>67</sup>. As diretrizes consideram razoável continuar com estes medicamentos durante todo o período perioperatório<sup>30</sup>. Porém, a administração desses medicamentos pouco antes da cirurgia apresenta riscos. Foram relatados episódios de hipotensão intraoperatória profunda associada a inibidores da ECA tomados na manhã da cirurgia. Assim, alguns centros instruem rotineiramente os pacientes a suspenderem a terapia crônica com inibidores da ECA e BRA por 12 a 24 horas antes da cirurgia eletiva<sup>68</sup>.

Uma revisão sistemática de 5 estudos – com um total de 343 pacientes – que compararam a continuação versus a retirada da terapia crônica mostrou que a continuação da terapia estava associada a um aumento significativo na hipotensão, necessitando de vasopressores logo após a indução da anestesia<sup>68</sup>. É menos claro que esta hipotensão geralmente tratável se traduza em outros eventos clínicos importantes, ou se a suspensão aguda da terapia cardiovascular crônica tem efeitos adversos não reconhecidos. Além disso, a falha em reiniciar os inibidores da ECA ou BRA após a retirada pré-operatória está associada a resultados pós-operatórios ruins<sup>69,70</sup>.

Dados os benefícios a longo prazo desses medicamentos e à escassez de evidências que sugiram danos perioperatórios significativos, uma abordagem razoável é dar continuidade a esses medicamentos até a cirurgia. Porém, em circunstâncias individuais, se a hipotensão for uma preocupação substancial devido à pressão arterial pré-operatória baixa, ao uso planejado de analgesia epidural ou ao potencial para perda sanguínea significativa, instabilidade hemodinâmica e grandes alterações de fluidos, é razoável manter inibidores da ECA ou BRA sob terapêutica na manhã da cirurgia, com o objetivo de retomar o tratamento quando estes as ameaças passaram<sup>69,70</sup>.

### **4.1.4 Betabloqueadores**

Os betabloqueadores profiláticos perioperatórios se mostraram promissores na redução do risco cardíaco perioperatório após cirurgia não cardíaca. Essa constatação se baseou em grande parte em dois pequenos ensaios clínicos randomizados que demonstraram reduções substanciais nos riscos de infarto do miocárdio e morte<sup>71,72</sup>. Esses benefícios, porém, não foram observados nos estudos subsequentes de tamanho intermediário<sup>73,74</sup>. Os dados publicados no estudo POISE-1<sup>20</sup> desafiaram ainda mais a visão

positiva sobre os betabloqueadores em cirurgia não cardíaca. Em mais de 8.000 pacientes randomizados para receber metoprolol perioperatório ou placebo, os betabloqueadores reduziram as taxas de IM perioperatório, mas ao custo de riscos significativamente aumentados de hipotensão, bradicardia, acidente vascular cerebral e morte.

Posteriormente, surgiram preocupações sobre a validade científica dos dois ensaios clínicos randomizados que encontraram benefícios significativos do betabloqueador perioperatório<sup>71,72</sup>. Visando esclarecer essa situação com base em evidências sobre o uso de betabloqueadores no perioperatório, as diretrizes foram acompanhadas por dados de revisão sistemática abrangente. Depois de excluir os 2 ensaios com validade incerta, a revisão identificou 16 ECRs, incluindo 12.043 participantes. Quando os resultados agrupados foram aplicados a uma população de 1.000 indivíduos, o uso profilático de betabloqueadores resultou em 17 IM a menos, ao custo de 4 AVCs excessivos e 6 mortes<sup>75</sup>.

É importante mencionar que os efeitos adversos de aumento de AVC e hipotensão também foram observados nos ensaios avaliados que não utilizaram o protocolo de succinato de metoprolol em altas doses como no ensaio POISE-2<sup>62</sup>. Além disso, a revisão identificou limitações importantes nos dados atuais. Por exemplo, não foram encontrados ensaios válidos avaliando o início do uso de betabloqueadores >24 horas antes da cirurgia, e muito poucos ensaios analisaram o uso de agentes além do metoprolol<sup>75</sup>.

Consistentes com esses achados, as diretrizes não recomendam o início da terapia com betabloqueadores <24 horas antes da cirurgia. Com base em dados observacionais, o início da terapia pode ser considerado em indivíduos com pontuações RCRI  $\geq 3$ <sup>76,77</sup> ou com isquemia reversível no teste de esforço. Deve-se ter cautela ao iniciar a terapia em indivíduos com anemia pré-operatória ou DCV<sup>78</sup>. Se for tomada a decisão de iniciar a terapia, ela deverá ser iniciada vários dias antes da cirurgia<sup>79</sup>, sendo os agentes preferidos o bisoprolol ou o atenolol<sup>80,81</sup>.

Essas informações, no entanto, correspondem ao início do uso de betabloqueadores em pacientes sem tratamento prévio. Muitos pacientes de cirurgia vascular estão em terapia crônica preexistente com betabloqueadores. Como a interrupção da terapia crônica está associada ao aumento de MACE e à morte<sup>82,83</sup>, a terapia crônica com esses medicamentos deve ser continuada no período perioperatório<sup>30</sup>.

#### **4.1.5 Agonistas $\alpha$ -2-adrenérgicos**

Agonistas  $\alpha$ -2-adrenérgicos, como, por exemplo, clonidina e dexmedetomidina, também foram avaliados para prevenir complicações cardiovasculares pós-operatórias. Uma revisão Cochrane identificou 35 ECRs com 4.500 participantes, sendo a maioria dos estudos pequenos e de qualidade insuficiente. Os agonistas  $\alpha$ -2 reduziram a mortalidade pós-operatória, mas com aumentos associados em bradicardia e hipotensão.

Curiosamente, os maiores benefícios para mortalidade e infarto do miocárdio foram relatados na cirurgia vascular<sup>84</sup>.

O estudo POISE-2<sup>63</sup>, por sua vez, avaliou a clonidina na prevenção de MACE em 10.010 participantes randomizados submetidos a grandes cirurgias não cardíacas. Não houve diferença nas taxas de morte ou infarto do miocárdio não fatal, o que também foi confirmado no subgrupo de cirurgia vascular<sup>85</sup>. A clonidina também aumentou os riscos de hipotensão significativa, mas não teve efeito significativo no AVC pós-operatório. Esses dados sugerem que os agonistas  $\alpha$ -2 não previnem complicações cardíacas, embora possam trazer outros benefícios, como melhora da analgesia pós-operatória<sup>86</sup>.

## **REFERÊNCIAS**

1. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet*. 2015;385(2):S11.
2. Detsky AS, Abrams HB, Forbath N, et al. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch Intern Med*. 1986;146:2131-2134.
3. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med*. 1977;297:845-850.
4. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2012;307:2295-2304.
5. Siracuse JJ, Meltzer EC, Gill HL, et al. Outcomes and risk factors of cardiac arrest after vascular surgery procedures. *J Vasc Surg*. 2015;61:197-202.
6. Beiles CB, Bourke B, Thomson I. Results from the Australasian Vascular Surgical Audit: the inaugural year. *ANZ J Surg*. 2012;82:105-111.
7. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation*. 2006;114:688-699.

8. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, et al. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol.* 1996;25:282-290.
9. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, et al. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1091-1095.
10. Tonelli C, Finzi G, Catamo A, et al. Prevalence and prognostic value of peripheral arterial disease in stroke patients. *Int Angiol.* 1993;12:342-343.
11. Engelman DT, Ali WB, Williams JB et al. Guidelines for perioperative care in cardiac surgery. *JAMA Surg* 2019;154: 755e66.
12. Schonborn JL, Anderson H. Perioperative medicine: a changing model of care. *Br J Anaesth* 2019;19: 27e33.
13. Robich MP, Iribarne A, Leavitt BJ et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Intensity of glycemic control affects long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2019; 107:477e84.
14. Koor G, Koch CG, Sabik JF, Li L, Blackstone EH. Implications and management of anaemia in cardiac surgery: current state of knowledge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:538e46.
15. Klein AA, Arnold P, Bingham RM et al. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternative 2016. *Anaesthesia* 2016; 71:829e42.
16. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anaemia of inflammation. *Blood* 2019;133:40e50.
17. Fisher BW, Ramsay G, Majumdar SR, et al. The ankle-to-arm blood pressure index predicts risk of cardiac complications after noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 2008;107:149-154.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Lower extremity disease among persons aged > or =40 years with and without diabetes—United States, 1999-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:1158-1160.

19. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100:1043–1049.
20. POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1839–1847.
21. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014;120:564–578.
22. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:e29-e322.
23. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg*. 1984;199:223-233.
24. Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, et al. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium- to high-risk patients: a prospective, randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:989–996.
25. Landesberg G, Mosseri M, Zahger D, et al. Myocardial infarction after vascular surgery: the role of prolonged stress-induced, ST depression-type ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1839-1845.
26. Le Manach Y, Perel A, Coriat P, et al. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery. *Anesthesiology*. 2005;102:885-891.
27. Simons JP, Baril DT, Goodney PP, et al. The effect of postoperative myocardial ischemia on long-term survival after vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2013;58:1600-1608.

28. Ultee KH, Rouwet EV, Hoeks SE, et al. Coronary revascularization induces a shift from cardiac toward noncardiac mortality without improving survival in vascular surgery patients. *J Vasc Surg.* 2015;61:1543-1549.
29. Livhits M, Ko CY, Leonardi MJ, et al. Risk of surgery following recent myocardial infarction. *Ann Surg.* 2011;253:857–864.
30. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;130:2215-2245.
31. Kluger MT, Tham EJ, Coleman NA, et al. Inadequate pre-operative evaluation and preparation: a review of 197 reports from the Australian incident monitoring study. *Anaesthesia.* 2000;55:1173-1178.
32. McPhail N, Calvin JE, Shariatmadar A, et al. The use of preoperative exercise testing to predict cardiac complications after arterial reconstruction. *J Vasc Surg.* 1988;7:60-68.
33. James S, Jhanji S, Smith A, et al. Comparison of the prognostic accuracy of scoring systems, cardiopulmonary exercise testing, and plasma biomarkers: a single-centre observational pilot study. *Br J Anaesth.* 2014;112:491-497.
34. Sgura FA, Kopecky SL, Grill JP, et al. Supine exercise capacity identifies patients at low risk for perioperative cardiovascular events and predicts long-term survival. *Am J Med.* 2000;108:334-336.
35. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA.* 1994;271:703-707.

36. Wiklund RA, Stein HD, Rosenbaum SH. Activities of daily living and cardiovascular complications following elective, noncardiac surgery. *Yale J Biol Med.* 2001;74:75-87.
37. Melon CC, Eshtiaghi P, Luksun WJ, et al. Validated questionnaire vs. physicians' judgment to estimate preoperative exercise capacity. *JAMA Intern Med.* 2014;174: 1507-1508.
38. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, et al. Association between intraoperative hypotension and hypertension and 30-day postoperative mortality in noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2015;123:307-319.
39. Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, et al. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2015;123:515-523.
40. Udelson JE. Heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2011;124: e540-e543.
41. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2012;33:1750-1757.
42. Lam CS. What is normal in HFNEF?: the case for HFpEF. *JACC Heart Fail.* 2014;2:541-543.
43. Hernandez AF, Whellan DJ, Stroud S, et al. Outcomes in heart failure patients after major noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1446-1453.
44. Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, et al. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008;108:559–567.
45. Maile MD, Engoren MC, Tremper KKJ, et al. Worsening preoperative heart failure is associated with mortality and noncardiac complications, but not myocardial infarction after noncardiac surgery: a retrospective cohort study. *Anesth Analg.* 2014;119:522-532.

46. Xu-Cai YO, Brotman DJ, Phillips CO, et al. Outcomes of patients with stable heart failure undergoing elective noncardiac surgery. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:280-288.
47. Healy KO, Waksmonski CA, Altman RK, et al. Perioperative outcome and long-term mortality for heart failure patients undergoing intermediate- and high-risk noncardiac surgery: impact of left ventricular ejection fraction. *Congest Heart Fail.* 2010;16:45-49.
48. Halm EA, Browner WS, Tubau JF, et al. Echocardiography for assessing cardiac risk in patients having noncardiac surgery. *Ann Intern Med.* 1996;125:433-441.
49. Rohde LE, Polanczyk CA, Goldman L, et al. Usefulness of transthoracic echocardiography as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2001;87:505-509.
50. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, et al. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA.* 2005;294:1944-1956.
51. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368:1005-1011.
52. Agarwal S, Rajamanickam A, Bajaj NS, et al. Impact of aortic stenosis on postoperative outcomes after noncardiac surgeries. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:193-200.
53. Raymer K, Yang H. Patients with aortic stenosis: cardiac complications in non-cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 1998;45:855-859.
54. Torsher LC, Shub C, Rettke SR, et al. Risk of patients with severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 1998;81:448-452.
55. Etchells E, Glens V, Shadowitz S, et al. A bedside clinical prediction rule for detecting moderate or severe aortic stenosis. *J Gen Intern Med.* 1998;13:699-704.

56. van Diepen S, Bakal JA, McAlister FA, et al. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation*. 2011;124:289-296.
57. McAlister FA, Jacka M, Graham M, et al. The prediction of postoperative stroke or death in patients with preoperative atrial fibrillation undergoing non-cardiac surgery: a VISION sub-study. *J Thromb*. 2015;13:1768–1775.
58. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823–833.
59. Antithrombotic Trialists Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849–1860.
60. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:2022-2060.
61. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2020-2045.
62. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1494–1503.
63. Au AG, Majumdar SR, McAlister FA. Preoperative thienopyridine use and outcomes after surgery: a systematic review. *Am J Med*. 2012;125:87-99.

64. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:e123-e210.
65. Webster SE, Payne DA, Jones CI, et al. Anti-platelet effect of aspirin is substantially reduced after administration of heparin during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2004;40:463-468.
66. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-520.
67. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Circulation*. 2015;131:e435–e470.
68. Rosenman DJ, McDonald FS, Ebbert JO, et al. Clinical consequences of withholding versus administering renin-angiotensin-aldosterone system antagonists in the preoperative period. *J Hosp Med*. 2008;3:319–325.
69. Mudumbai SC, Takemoto S, Cason BA, et al. Thirty-day mortality risk associated with the postoperative nonresumption of angiotensin-converting enzyme inhibitors: a retrospective study of the Veterans Affairs Healthcare System. *J Hosp Med*. 2014;9:289-296.
70. Lee SM, Takemoto S, Wallace AW. Association between withholding angiotensin receptor blockers in the early postoperative period and 30-day mortality: a cohort study of the Veterans Affairs Healthcare System. *Anesthesiology*. 2015;123:288-306.
71. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 1996;335:1713-1720.

72. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med.* 1999;341:1789-1794.
73. Yang H, Raymer K, Butler R, et al. The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J.* 2006;152:983–990.
74. Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, et al. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ.* 2006;332:1482.
75. Wijeyesundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C, et al. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;130:2246-2264.
76. London MJ, Hur K, Schwartz GG, et al. Association of perioperative beta-blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *JAMA.* 2013;309:1704-1713.
77. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005;353:349-361.
78. Beattie WS, Wijeyesundera DN, Karkouti K, et al. Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of beta-blockade: a single-center, propensity-matched cohort study. *Anesthesiology.* 2010;112:25-33.
79. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Wijeyesundera HC, et al. Duration of preoperative beta-blockade and outcomes after major elective noncardiac surgery. *Can J Cardiol.* 2014;30:217-223.

80. Ashes C, Judelman S, Wijeyesundera DN, et al. Selective beta 1-antagonism with bisoprolol is associated with fewer postoperative strokes than atenolol or metoprolol: a single-center cohort study of 44,092 consecutive patients. *Anesthesiology*. 2013;119:777-787.
81. Mashour GA, Sharifpour M, Freundlich RE, et al. Perioperative metoprolol and risk of stroke after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2013;119:1340–1346.
82. Hoeks SE, Scholte Op Reimer WJ, van Urk H, et al. Increase of 1-year mortality after perioperative beta-blocker withdrawal in endovascular and vascular surgery patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:13-19.
83. Shammash JB, Trost JC, Gold JM, et al. Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am Heart J*. 2001;141:148-153.
84. Wijeyesundera DN, Bender JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD004126.
85. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1504-1513.
86. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of perioperative systemic alpha2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012;116:1312-1322.