

Isquemia miocárdica perioperatória em cirurgia não-cardíaca

Dra. Heather Short

Pesquisadora (*Clinical Fellow*) em Anestesia Torácica, University Hospitals Bristol NHS Trust, Reino Unido

Editado por: Dra. Nicola Whittle, Anestesiologista Consultor, Waikato Hospital, NZ; Dr. Pranesh Jogia, Cardiologista e Especialista em Cuidados Intensivos, Waikato Hospital, Nova Zelândia

E-mail do autor: hevshort@gmail.com

Publicado dia 20 de março de 2018



PONTOS-CHAVE

- A isquemia miocárdica perioperatória pode aumentar a taxa de mortalidade em 30 dias devido a infarto do miocárdio.
- Pacientes de risco devem ser otimizados, se o tempo permitir.
- A demanda e a oferta de oxigênio ao miocárdio devem ser equilibradas no intraoperatório, e deve-se monitorar para indícios de isquemia no período perioperatório.

INTRODUÇÃO

A isquemia miocárdica pode evoluir para infarto do miocárdio (IM). Isso é importante porque o IM perioperatório é associado a um significativo aumento na taxa de mortalidade em 30 dias.¹ Este tutorial abordará as estratégias pré-operatórias, intra-operatórias e pós-operatórias de prevenção e manejo de isquemia miocárdica perioperatória.

CONSIDERAÇÕES PRÉ-OPERATÓRIAS

Sistemas de escores de risco

Existem diversos sistemas de escores para a estimativa do risco de eventos cardíacos adversos significativos.² Os sistemas tendem a focar no histórico do paciente e em fatores de risco cirúrgicos. O sistema de escores do Índice de Risco Cardíaco Revisado de Lee (RCRI) é simples, amplamente usado e validado. Ele prevê complicações cardíacas significativas em cirurgias não-eletiva de grande porte.² Quadro 1 mostra os seis fatores independentes.

A taxa prevista de eventos cardíacos aumenta quanto mais fatores de risco houver. Usa-se a seguinte classificação: 0 pontos = 0.4%; 1 ponto = 0.9%; 2 pontos = 6.6% ; ≥3 pontos = 11% .²

O RCRI só foi validado para cirurgia eletiva e não compreende todos os fatores de risco de eventos cardíacos adversos significativos. O desfecho é um parâmetro composto, não específico para isquemia miocárdica ou infarto. Outros fatores importantes são IM recente, inserção recente de stent coronário, elevado nível pré-operatório de troponina ultra-sensível, valvulopatia, insuficiência cardíaca descompensada e arritmia. Este tutorial aborda alguns desses fatores de risco com mais detalhes.

Intervenção coronária percutânea (PCI) recente

Após a PCI, existe um risco de trombose de stent, o qual diminui com o passar do tempo. A trombose de stent pode resultar em isquemia miocárdica e é associada a altas taxas de mortalidade. Para minimizar o risco, os pacientes recebem terapia antiplaquetária dupla na fase de maior risco. A duração da terapia depende do tipo de stent usado.

Um teste online está disponível para educação médica continuada (EMC) em regime auto-didata. A duração estimada é de 1 hora. Gentileza informar o tempo gasto na prova para a sua instituição certificadora caso queira receber pontos de EMC. Receberá um certificado aquele que passar no teste. Para maiores informações sobre a política de certificação: clique aqui..

[FAZER TESTE ONLINE](#)

Inscriva-se para receber os tutoriais ATOTW no site: www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week

ATOTW 375 — Isquemia miocárdica perioperatória em cirurgia não-cardíaca (20 de março de 2018)

Critérios	Pontos
- Cirurgia abdominal, cirurgia torácica ou vascular suprainguinal	1 ponto
- Doenças isquêmicas do curacao	1 ponto
- História de insuficiência cardíaca congestiva	1 ponto
- História de doença cerebrovascular	1 ponto
- Terapia de insulina para diabetes	1 ponto
- Creatinina sérica pré-operatória de 2.0 mg/dL (0.177 mmol/L)	1 ponto

Quadro 1: Índice de Risco Cardíaco Revisado de Lee (RCRI).

A terapia antiplaquetária dupla aumenta a suscetibilidade ao sangramento perioperatório. O risco de sangramento deve ser contraposto ao risco de trombose de stent após suspensão precoce da terapia antiplaquetária. À luz desses fatores, as diretrizes da AHA/ACC (2014 American Heart Association/American College of Cardiology) recomendam que as cirurgias eletivas sejam adiadas (Quadro 2) e que cirurgias de urgência/emergência sejam acompanhadas por uma discussão multidisciplinar sobre os riscos e benefícios de continuar ou suspender perioperatoriamente a terapia antiplaquetária.³ A aspirina deve ser continuada sempre que possível.

IM recente

Um IM recente aumenta o risco de IM perioperatório e morte.⁴ Quanto mais tempo tiver transcorrido desde a ocorrência do IM, menor o risco de um novo IM. Um estudo retrospectivo concluiu que o risco de um novo IM era 32,8% quando a cirurgia era feita de 0 a 30 dias após o IM, comparado com 5,9% quando a cirurgia era feita de 91 a 180 dias após o IM.⁴ A probabilidade de um novo IM e morte claramente diminui com o passar do tempo após o IM, mas as atuais evidências não permitem fazer uma estimativa precisa do risco a um dado momento após o IM. As diretrizes americanas recomendam adiar cirurgias eletivas até pelo menos 60 dias após o IM, se possível, para minimizar o risco.³

Otimização

Teste não-invasivo de esforço cardíaco

As diretrizes da ESC/ESA (2014 European Society of Cardiology/European Society of Anaesthesia) e da AHA/ACC sugerem fazer um teste de esforço cardíaco preoperatório caso sejam atendidos todos os critérios abaixo:

- Cirurgia eletiva.
- Capacidade funcional reduzida por angina ou dispneia (CF < 4 METs, ou capacidade desconhecida).
- Alto risco perioperatório de eventos coronários adversos significantes (RCRI > 2).
- O teste afetará a tomada de decisão sobre os cuidados perioperatórios.^{3,5}

Pacientes com excelente capacidade funcional (>10 METs) não precisam fazer teste de esforço. As orientações são menos claras no caso de pacientes com alto risco cardíaco e capacidade funcional moderada a boa (4-10 METs). Neste caso pode ser prudente abrir mão dos testes de esforço e proceder com a cirurgia.³

Revascularização coronariana

As indicações de revascularização coronariana pré-operatória em pacientes com risco de isquemia miocárdica são semelhantes às indicações aplicadas fora do contexto perioperatório.^{3,5} Particularmente, a revascularização profilática pré-operatória não traz benefícios comprovados em pacientes com doença da artéria coronariana estável ou assintomática.⁶ Não há provas de que a revascularização com angioplastia coronária (PCI) ou cirurgia melhore o desfecho, porém é preciso lembrar que todos os estudos excluíram da amostra pacientes com forte indicação para cirurgia cardíaca, tal como doença do tronco da coronária esquerda ou seu equivalente.

Tipo de PCI	Espera ideal para cirurgia não-cardíaca após a PCI
Angioplastia de balão	14 dias
Stent sem revestimento	30 dias
Stent farmacológico	180 a 365 dias

Quadro 2: Espera recomendada para cirurgia não-cardíaca eletiva após a PCI.³

Metas fisiológicas para aumentar a oferta de oxigênio miocárdico	Metas fisiológicas para diminuir a demanda de oxigênio miocárdico
Frequência cardíaca normal/baixa	Frequência cardíaca normal/baixa
Alto teor de oxigênio no sangue (I SaO ₂ , I Hb)	Baixa tensão da parede miocárdica ou pós-carga (evite excesso de líquidos e hipertensão)
Hipertensão e pressão aórtica normal/alta	Evite contratilidade miocárdica aumentada
Resistência vascular coronariana reduzida	
Pressão diastólica final baixa no ventrículo esquerdo	

Quadro 3: Determinantes da demanda/oferta de oxigênio miocárdico.

Considerações sobre medicações

Betabloqueadores

A literatura sobre o uso perioperatório de betabloqueadores não é confiável devido à publicação de pesquisas fraudulentas. As diretrizes sugerem continuar os betabloqueadores se já estiverem em uso, mas não se pode afirmar com certeza se pacientes com risco de isquemia miocárdica perioperatória devem voltar a tomar beta-bloqueadores.^{3,5} Uma dosagem ajustada à frequência cardíaca em pacientes de alto risco pode ser benéfica e psicologicamente atraente. Mas se adotar uma abordagem de “dose única”, embora reduza o risco de IM, a administração de betabloqueadores pode levar a um aumento na mortalidade e no risco de AVC, provavelmente associado a hipotensão induzida por droga.

Aspirina

A manutenção perioperatória de aspirina está sendo questionada depois da publicação de um grande ensaio controlado randomizado no qual foi observada uma taxa aumentada de sangramento significativa, sem melhora na taxa de mortalidade ou redução na taxa de IM não-fatal.⁷ O atual consenso recomenda que, em pacientes tratados com aspirina, a decisão de continuar a aspirina deve ser baseada no risco individual de sangramento perioperatório relativo ao risco de complicações trombóticas.^{3,5} Existem outras orientações para pacientes com síndrome coronária aguda recente ou PCI.

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ACEis) e antagonistas do receptor da angiotensina (ARBs)

Há controvérsias sobre o uso perioperatório de ARBs e ACEis. Segundo as diretrizes americanas, é razoável continuar o seu uso,³ mas as diretrizes europeias sugerem descontinuar quando a indicação é para hipertensão.⁵

Estatinas

As estatinas podem reduzir a incidência de IM perioperatório. Elas devem ser continuadas se o paciente já estiver recebendo, e podem ser começadas em pacientes pelo menos 2 semanas antes de uma cirurgia vascular,⁵ embora não existam ensaios prospectivos grandes que confirmem essa abordagem.

Clonidina

Não há indícios de que a profilaxia pré-operatória com clonidina traga benefícios.

Cirurgia de emergência

A cirurgia eletiva permite realizar exames detalhados e otimizar pacientes de alto risco. Esse benefício é obtido às custas das consequências do adiamento de uma cirurgia de emergência. Nessas circunstâncias, as diretrizes da AHA/ACC recomendam proceder usando “estratégias apropriadas de monitorização e manejo baseadas em avaliações clínicas.”³

CONSIDERAÇÕES INTRAOPERATÓRIAS

Metas fisiológicas

Acredita-se que a isquemia miocárdica perioperatória tem dois mecanismos causadores: ruptura de placa aguda na artéria coronariana e instabilidade e desequilíbrio entre a demanda e a oferta de oxigênio ao miocárdio (frequentemente na presença de doença estável da artéria coronariana). A contribuição proporcional de cada mecanismo é objeto de muito debate. Os fatores contribuintes incluem uma crescente demanda miocárdica de oxigênio associada a resposta simpática à dor, trauma e inflamação, e uma redução na oferta de oxigênio ao miocárdio associada a anemia, hipóxia, hipotensão e trombose arterial devido a hipercoagulabilidade perioperatória.

O desequilíbrio entre a demanda e a oferta de oxigênio ao miocárdio pode ser controlado no intraoperatório para prevenir isquemia miocárdica. A oferta de oxigênio ao miocárdio é determinada pelo conteúdo de oxigênio no sangue e o fluxo sanguíneo coronário. O conteúdo de oxigênio no sangue é sobretudo determinado pela concentração de hemoglobina e SaO₂, e o fluxo sanguíneo coronário cresce quando aumenta o tempo diastólico (inversamente proporcional à frequência cardíaca), a pressão sanguínea arterial média e o

calibre das artérias coronarianas. O calibre das artérias coronarianas é controlado principalmente pela autoregulação metabólica para atender às demandas do miocárdio e pela tensão da parede do miocárdio. Em estados patológicos, o calibre pode estar reduzido devido a aterosclerose.

A demanda miocárdica de oxigênio aumenta quando sobe a frequência cardíaca, a pós-carga, a tensão da parede do miocárdio, e a contratilidade miocárdica.

O emprego de técnicas para equilibrar a demanda e a oferta de oxigênio ao miocárdio em pacientes com doença cardíaca isquêmica é uma opção atraente, mas nem todas as técnicas tem efeito comprovado.

Oxigênio

Novas evidências provenientes de contextos não-perioperatórios sugerem que a hiperóxia pode aumentar o tamanho do infarto em IM agudo com elevação de ST.⁸ No contexto perioperatório foi demonstrada uma associação não-significante entre FiO₂ alto e síndrome coronária aguda.⁹ Embora sejam necessárias maiores evidências, pode-se adotar a abordagem pragmática de manter saturações normais de oxigênio com o FiO₂ mais baixo possível.

Frequência cardíaca

Grandes doses pré-operatórias de agentes profiláticos de redução da frequência cardíaca não tem benefício comprovado.¹⁰ Mas a prevenção de taquicardia através de uma titulação cuidadosa de analgésicos e betabloqueadores é, em teoria, uma abordagem coerente que não pode ser descartada com base nos poucos estudos que existem.

Limiares de transfusão

Evidências fracas sugerem que um limiar mais alto de transfusão (p.ex. Hb >10 mg/dL) pode resultar em desfechos melhores em pacientes com síndrome coronária aguda.¹¹ Porém, no perioperatório, não se observou taxas de sobrevida melhores usando altos limiares de transfusão em pacientes com risco de doença cardiovascular.¹² A diretrizes do NICE (National Institute for Health and Care Excellence) recomendam um limiar de transfusão restritivo de 7 mg/dL, a menos que o paciente tenha síndrome coronária aguda; neste caso recomenda-se um limiar mais liberal (8 mg/dL). Maiores estudos são necessários para definir o limiar adequado para pacientes com doença da artéria coronariana estável. Contudo, pacientes com sinais de isquemia ou com risco particularmente alto podem em teoria precisar de um limiar de 9 ou 10 mg/dL.

Controle de temperatura

De acordo com alguns estudos, hipotermia leve é associada a um aumento de isquemia miocárdica perioperatória e eventos cardíacos quando comparada a normotermia. O mecanismo envolvido não está bem elucidado.

Técnica anestésica

Não há fortes evidências de que uma técnica anestésica seja melhor que outra na prevenção de isquemia miocárdica.

Anestesia geral vs. regional/neuraxial

Apesar de algumas controvérsias, a maioria dos estudos mostra não haver diferença significativa entre as técnicas geral, neuraxial e regional.¹³⁻¹⁵ Porém, não se sabe se o poder estatístico dos estudos tem sido suficiente para produzir resultados confiáveis. A interpretação é confundida pelo fato de que pacientes de alto risco (p.ex. IM recente ou PCI) são mais prováveis de receberem terapia antiplaquetária, a qual pode excluir a possibilidade de anestesia neuraxial e regional, desta forma aumentando a proporção de pacientes de alto risco nos grupos de anestesia geral.

Óxido nitroso

O acréscimo de óxido nitroso a um anestésico geral não parece aumentar a mortalidade a 1 ano, nem as complicações cardiovasculares aos 30 dias, em pacientes com risco de complicações cardiovasculares.¹⁶

Anestesia intravenosa total vs. inalatória

Não há suficientes evidências para recomendar a anestesia intravenosa total vs. inalatória como método preferencial para prevenir isquemia miocárdica em cirurgia não-cardíaca.

Inibidores de cicloxigenase-2 (COX-2)

Alguns autores acreditam que os inibidores seletivos de COX-2 produzem um estado pró-trombótico que por sua vez aumenta o risco de IM. Duas grandes metanálises¹⁷ corroboraram essa hipótese: quando comparados com placebo, os inibidores de COX-2 foram associados a um maior risco de IM.

Monitorização intraoperatória

Para cada paciente há um risco basal de isquemia miocárdica perioperatória (discutido anteriormente), e a monitorização deve inicialmente ser baseada nele. Existem opções específicas de monitorização, como por exemplo:

Eletrcardiograma (ECG)

Segundo as diretrizes da AAGBI (Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland), a monitorização de ECG é um procedimento padrão durante a anestesia e recuperação. O ECG é um método barato, simples e não-invasivo de monitorar para isquemia miocárdica. O acréscimo de sensores precordiais aos 3 sensores padronizados em pacientes com risco de isquemia miocárdica aumenta a sensibilidade. Um pequeno estudo intraoperatório concluiu que, isoladamente, os sensores V5 e V4 eram os mais sensíveis (75% e 61% respectivamente). A combinação de sensores aumenta a sensibilidade: V4 + V5 = 90%; II + V5 = 80%; II + V4 + V5 = 96%.¹⁸ Um estudo mais recente mostrou que são necessários 2 ou mais sensores precordiais para conseguir $\geq 95\%$ de sensibilidade para IM ou isquemia.¹⁹ A análise computadorizada do segmento ST, embora não tão eficaz na detecção de isquemia, pode alertar sobre alterações no ECG.

Medição da pressão sanguínea

A hipotensão intraoperatória é associada a eventos cardíacos adversos.²⁰ A pressão sanguínea arterial média é um dos determinantes da oferta de oxigênio ao miocárdio. Portanto, uma correta medição e tratamento precoce da hipotensão (e da hipertensão) é importante em pacientes com risco de isquemia miocárdica. A inserção de um cateter arterial permite uma medição precisa da pressão sanguínea em tempo real e assim facilita alcançar os objetivos. A possibilidade de efeitos negativos da hipotensão justifica a monitorização invasiva da pressão em pacientes de alto risco.

Ecocardiografia transesofágica (TOE)

A TOE detecta isquemia miocárdica através da identificação de anormalidades do movimento da parede regional. Tem riscos e custos associados e requer um profissional treinado. Por essas razões não se recomenda TOE de rotina em pacientes com risco de isquemia miocárdica, exceto no caso de instabilidade hemodinâmica intraoperatória persistente.³

Catéter de artéria pulmonar

Não se recomenda o uso rotineiro de catéter de artéria pulmonar em pacientes de alto risco.^{3,5}

Diagnóstico de isquemia e infarto

Isquemia miocárdica aguda (ou síndrome coronária aguda)

A isquemia miocárdica é identificada com base em sinais e sintomas ou em anormalidades no ECG. Os sintomas de isquemia (p.ex. dor no tórax, mandíbula ou extremidade superior) podem estar ausentes no contexto perioperatório quando se administra anestésicos ou fortes analgésicos.²¹ Outros sinais de isquemia incluem taquicardia, instabilidade hemodinâmica e evidência de congestão pulmonar (p.ex. redução das saturações de oxigênio, complacência pulmonar ou sibilo).

Os critérios de ECG para o diagnóstico de isquemia miocárdica aguda requerem pelo menos 2 sensores anatomicamente contíguos, com os seguintes achados:²²

- i. Elevação do ST de pelo menos 1 mm no ponto J (dependendo do local), ou
- ii. Depressão do ST de pelo menos 0.5 mm, e/ou inversão da onda T de pelo menos 1 mm.

IM agudo

O IM é definido como morte celular miocárdica devido a isquemia miocárdica prolongada. É diagnosticado pelo aumento do valor do biomarcador cardíaco acima do limite do 99º percentil, com pelo menos um dos seguintes critérios:²²

- i. Sintomas de isquemia.
- ii. Novas alterações da onda T do segmento ST ou novo bloqueio atrioventricular esquerdo do primeiro grau.
- iii. Novas ondas Q patológicas.
- iv. Imagens evidenciando nova perda de miocárdio viável ou novas anormalidades do movimento da parede regional.
- v. Identificação de um trombo intracoronariano por meio de angiografia ou autópsia OU: morte cardíaca com sintomas sugestivos de isquemia miocárdica.

É importante destacar que os critérios acima não foram elaborados para o contexto perioperatório. Um elevado nível de troponina após cirurgia não-cardíaca, mesmo sem outros sinais de isquemia, aumenta independentemente o risco de mortalidade aos 30 dias.²¹ Por conta disso, criou-se um novo diagnóstico perioperatório: lesão miocárdica após cirurgia não-cardíaca (MINS). MINS é diagnosticado por um pico pós-operatório de troponina T de ≥ 0.03 ng/mL devido a isquemia miocárdica.²¹ O diagnóstico de MINS tem importância prognóstica, mas a sua utilidade clínica ainda não está clara.

Manejo de isquemia miocárdica

No caso de suspeita de isquemia miocárdica, pode-se adotar as seguintes estratégias:

Confirmar o diagnóstico

- i. Fazer um ECG com 12 sensores.
- ii. Se houver instabilidade hemodinâmica, considerar ecocardiograma transesofágico ou transtorácico.
- iii. Medir os níveis de troponina basal e depois de 4 horas.

Otimizar o equilíbrio oferta/demanda de oxigênio

- i. Pausar a cirurgia, se for apropriado, enquanto a situação é estabilizada.
- ii. Atingir as metas fisiológicas (citadas acima): frequência cardíaca normal/baixa, pressão sanguínea normal, saturações de oxigênio normais com o menor FiO₂ possível, evitar hipotermia, evitar excesso de líquido.
- iii. Administrar drogas: beta-bloqueadoras para atingir uma frequência cardíaca normal/baixa, contanto que não haja hipotensão; considere administrar aspirina (via tubo nasogástrico, se sob anestesia geral) e infusão de trinitrato de glicerina.
- iv. Considere usar uma bomba de balão intra-aórtico, seguindo orientações cardiológicas.

Considere desistir da cirurgia

A decisão dependerá da situação do paciente e requer uma discussão multidisciplinar. As seguintes questões devem ser avaliadas:

- i. O grau de instabilidade do paciente.
- ii. O grau de urgência da cirurgia.
- iii. A possibilidade de parar a cirurgia, se o paciente piorar.

Se a cirurgia for adiante, o cirurgião deve, idealmente, ser experiente o suficiente para minimizar a duração da cirurgia.

Consulte cardiologistas

Se houver indícios no ECG de IM de elevação de ST, ou se houver instabilidade hemodinâmica, é atualmente recomendado pelos cardiologistas considerar a necessidade de PCI. Geralmente, a trombólise é contraindicada depois de feita a incisão cirúrgica.

CONSIDERAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

A conduta pós-operatória deve ser individualizada, mas se aplicam as seguintes considerações:

- Sala de recuperação pós-operatória: considere uma monitorização mais intensiva, incluindo a necessidade de telemetria.
- Considere a necessidade de ECGs seriados ou troponinas, dependendo do grau de suspeita de IM.
- Providencie acompanhamento cardiológico ou parecer hospitalar se houver suspeita de infarto.
- Providencie analgesia, euvolemia e betabloqueadores (se a pressão sanguínea o permitir) para minimizar a taquicardia.
- Mantenha saturações de oxigênio normais, com oxigenioterapia criteriosa.
- Comece a administrar aspirina e considere usar inibidores PGI₂, conforme recomendações cardiológicas.

RESUMO

- A isquemia miocárdica perioperatória é um importante evento adverso, com implicações prognósticas.
- No pré-operatório, o risco perioperatório do paciente deve ser avaliado e, se o tempo permitir, otimizado.
- O manejo intraoperatório consiste de monitorização e técnica anestésica apropriadas, a prevenção de desequilíbrio de oferta/demanda de oxigênio, e a identificação e tratamento de isquemia miocárdica intraoperatória.
- As considerações pós-operatórias dependem dos eventos intraoperatórios e da categoria de risco do paciente, mas podem incluir monitorização intensiva e acompanhamento cardiológico.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

1. Devereaux P, Xavier D, Pogue J, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;154(8):523-528.
2. 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(10):1043-1049.
3. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(22):e77-e137.
4. Livhits M, Ko CY, Leonardi MJ, Zingmond DS, Gibbons MM, de Virgilio C. Risk of surgery following recent myocardial infarction. *Ann Surg.* 2011;253(5):857-864.
5. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J.* 2014;ehu282.
6. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2795-2804.
7. Devereaux P, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1494-1503.
8. Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air versus oxygen in ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2015;131(24):2143-2150.
9. Fonnes S, Gogenur I, Søndergaard ES, et al. Perioperative hyperoxia—long-term impact on cardiovascular complications after abdominal surgery, a post hoc analysis of the PROXI trial. *Int J Cardiol.* 2016;215:238-243.
10. Group PS. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9627):1839-1847.
11. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J.* 2013;165(6):964-971. e961.
12. Carson JL, Sieber F, Cook DR, et al. Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9974):1183-1189.
13. Guay J, Parker MJ, Gajendragadkar PR, Kopp S. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. *Cochrane Library.* 2016. Feb 22;2:CD000521.
14. Group GTC. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;372(9656):2132-2142.
15. Chu C-C, Weng S-F, Chen K-T, et al. Propensity score-matched comparison of postoperative adverse outcomes between geriatric patients given a general or a neuraxial anesthetic for hip surgery: a population-based study. *Anesthesiology.* 2015;123(1):136-147.
16. Myles PS, Leslie K, Chan MT, et al. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial. *Lancet.* 2014;384(9952):1446-1454.
17. Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(7):762-772.
18. London MJ, Hollenberg M, Wong MG, et al. Intraoperative myocardial ischemia: localization by continuous 12-lead electrocardiography. *Anesthesiology.* 1988;69(2):232-241.
19. Landesberg G, Mosseri M, Wolf Y, Vesselov Y, Weissman C. Perioperative myocardial ischemia and infarction identification by continuous 12-lead electrocardiogram with online ST-segment monitoring. *Anesthesiology.* 2002;96(2):264-270.
20. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology.* 2013;119(3):507-515.
21. Botto F, Alonso-Coello P, Chan M, 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(3):564-578.
22. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012;126(16):2020-2035.



This work by WFSa is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License. To view this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>