

# AS EVIDÊNCIAS SOBRE O USO DE MEDICAMENTOS PERIOPERATÓRIOS

## EVIDENCE ON THE USE OF PERIOPERATIVE MEDICATIONS

ANA PAULA ALVES DRUMOND<sup>1</sup>, VICTORIA DORNAS PARREIRAS COUTINHO GONÇALVES<sup>1</sup>, LAURA CAVALLI MARCONATO<sup>1</sup>, RAPHAEL SILVA CASTRO<sup>1</sup>, THAINÁ MARIA PEREIRA CAVALCANTI<sup>2</sup>, PATRICK DELLANO DE OLIVEIRA NUNES ALVES<sup>2</sup>, GIOVANA DA SILVA CARDOSO<sup>2</sup>, AMANDA FERREIRA DE SOUZA CAMPOS<sup>3\*</sup>

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS); 2. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE- Campos Guarulhos); 3. Médica, formada pelo Centro Universitário FIPMoc/UNIFIPMoc. Pós-graduada em Psiquiatria pela Faculdade Global (FG). Especialista em Saúde Coletiva pela Universidade Federal da Bahia (UFBA).

\* Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) – Rua São Miguel, 97, Itapoã. Belo Horizonte, Minas Gerais. Brasil. CEP: 31710-350. [amandferreiradesouza.campos@gmail.com](mailto:amandferreiradesouza.campos@gmail.com)

Recebido em 23/08/2021. Aceito para publicação em 21/09/2021

### RESUMO

A maior parte dos pacientes submetidos à cirurgia tomam medicamentos regularmente, esses medicamentos devem ser analisados se podem ser continuados ou não no período perioperatório. Os seguintes princípios informam o manejo de medicamentos crônicos no período perioperatório, tais como um histórico completo de medicamentos que deve ser obtido e todos os médicos envolvidos no tratamento do paciente devem revisar o histórico de medicamentos. Além disso, informações sobre o uso de substâncias (incluindo álcool, nicotina e drogas ilícitas) devem ser obtidas. Os medicamentos associados à morbidade médica conhecida, se suspensos abruptamente, devem ser continuados no período perioperatório ou diminuídos, se possível. Os medicamentos intravenosos, transdérmicos ou transmucosos devem ser substituídos quando a absorção for prejudicada devido à perda da função gastrointestinal ou restrições à ingestão oral. Os medicamentos administrados no perioperatório durante um período relativamente curto aumentam o potencial para interações medicamentosas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Medicamentos, perioperatório, cirurgia, contraindicações.

### ABSTRACT

Most patients undergoing surgery take medication regularly, these medications should be analyzed if they can be continued or not in the perioperative period. The following principles inform the management of chronic medications in the perioperative period, such as a complete medication history that must be obtained and all physicians involved in the patient's treatment should review the medication history. In addition, information on substance use (including alcohol, nicotine and illicit drugs) must be obtained. Medications associated with known medical morbidity, if abruptly discontinued, should be continued perioperatively or decreased if possible. Intravenous, transdermal, or transmucosal medications should be replaced when absorption is impaired due to loss of gastrointestinal function or restrictions on oral intake. Medications administered

perioperatively over a relatively short period increase the potential for drug interactions.

**KEYWORDS:** Medicines, perioperative, surgery, contraindications.

### 1. INTRODUÇÃO

Em torno de 50% dos pacientes submetidos à cirurgia tomam medicamentos regularmente<sup>1</sup>, os médicos frequentemente devem decidir se os medicamentos crônicos devem ser continuados no período perioperatório. Infelizmente, existem poucos dados de resultados sobre a maioria dos medicamentos tomados no período perioperatório. Essa falta de evidência médica é refletida pela grande variação nas recomendações de manejo perioperatório.

Os seguintes princípios informam o manejo de medicamentos crônicos no período perioperatório, tais como um histórico completo de medicamentos que deve ser obtido e todos os médicos envolvidos no tratamento do paciente devem revisar o histórico de medicamentos. O uso de medicamentos relatado pelo paciente deve ser verificado para avaliar a precisão dos medicamentos e das doses<sup>2</sup>. Isso deve incluir todos os medicamentos de venda livre, fitoterápicos, complementares, bem como medicamentos prescritos. Além disso, informações sobre o uso de substâncias (incluindo álcool, nicotina e drogas ilícitas) devem ser obtidas.

Os medicamentos associados à morbidade médica conhecida, se suspensos abruptamente, devem ser continuados no período perioperatório ou diminuídos, se possível. Os medicamentos intravenosos, transdérmicos ou transmucosos devem ser substituídos quando a absorção for prejudicada devido à perda da função gastrointestinal ou restrições à ingestão oral. Os medicamentos considerados para aumentar o risco de complicações anestésicas ou cirúrgicas e não essenciais a curto prazo devem ser mantidos durante todo o

período perioperatório. Outros medicamentos podem ser descontinuados ou continuados com base no julgamento do médico. Os medicamentos administrados no perioperatório durante um período relativamente curto aumentam o potencial para interações medicamentosas.

O metabolismo e a eliminação dos medicamentos e seus metabólitos podem ser alterados durante o período perioperatório. Em particular, a absorção gastrointestinal de medicamentos orais pode ser prejudicada devido a alterações no fluxo sanguíneo esplâncnico e edema<sup>3</sup>. A maioria dos medicamentos pode ser reiniciada assim que o paciente for capaz de tolerar a ingestão oral.

O presente estudo tem como objetivo informar sobre as recomendações sobre os medicamentos conhecidos por terem efeitos perioperatórios, aqueles que interagem com os agentes anestésicos e aqueles de uso comum a fim de dispor de informações para os pacientes que irão ser submetidos à cirurgias e para os profissionais de saúde responsáveis pelos procedimentos, de acordo com as evidências científicas atuais.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Medicines, Perioperative, Surgery, Contraindications. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 20 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1984 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos

de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre as recomendações sobre os medicamentos conhecidos por terem efeitos perioperatórios, aqueles que interagem com os agentes anestésicos e aqueles de uso comum.

## 3. DESENVOLVIMENTO

Em casos de cirurgia eletiva, o planejamento pré-operatório e os cuidados devem ser otimizados para reduzir o risco e para minimizar a necessidade de mudanças agudas no gerenciamento de medicamentos no período perioperatório. Os beta-bloqueadores têm uma série de efeitos benéficos potenciais quando tomados no período perioperatório. Os beta-bloqueadores reduzem a isquemia ao diminuir a demanda de oxigênio do miocárdio devido ao aumento da liberação de catecolaminas eles também podem ajudar a prevenir ou a controlar arritmias. Os pacientes que tomam betabloqueadores cronicamente para o controle da angina apresentam risco de isquemia com a retirada do betabloqueador. A retirada aguda de um betabloqueador no pré ou pós-operatório pode levar a morbidade e até mortalidade substancial. As questões de abstinência são menos preocupantes quando os beta-bloqueadores são usados para a profilaxia da hipertensão ou da enxaqueca. Os potenciais efeitos adversos do beta bloqueador perioperatório incluem bradicardia e hipotensão. Os beta-bloqueadores não seletivos podem interagir com a epinefrina, usada para anestesia de infiltração ou tratamento de anafilaxia intraoperatória<sup>4</sup>.

Em relação ao uso dos bloqueadores do canal de cálcio, os dados são limitados em relação aos riscos e benefícios dos bloqueadores dos canais de cálcio no contexto perioperatório. Os inibidores da ECA e bloqueadores do receptor da angiotensina II, o tratamento de pacientes que tomam inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAs) no pré-operatório é controverso. Os inibidores da ECA e os BRAs podem teoricamente embotar a ativação compensatória do sistema renina-angiotensina durante a cirurgia e resultar em hipotensão prolongada. Além disso, o efeito dessas drogas pode ser diferente em cirurgia cardíaca e não cardíaca, bem como em anestesia geral e neuroaxial.

Os dois principais efeitos fisiológicos preocupantes dos diuréticos de alça e do tipo tiazídico são a hipocalcemia e a hipovolemia. A hipocalcemia pode teoricamente aumentar o risco de arritmia perioperatória, embora os estudos observacionais de pacientes com doença cardíaca estrutural não tenham conseguido encontrar tal relação. Além disso, a hipocalcemia pode potencializar os efeitos dos relaxantes musculares usados durante a anestesia, bem como provocar íleo paralítico. A vasodilatação sistêmica induzida por agentes anestésicos pode causar hipotensão em pacientes com depleção intravascular de diuréticos. No entanto, em um estudo de cirurgias não

cardíacas eletivas em pacientes tratados cronicamente com furosemida, a administração de furosemida no dia da cirurgia não aumentou significativamente o risco de hipotensão intraoperatória. Não há consenso sobre se os diuréticos devem ser descontinuados antes da cirurgia eletiva.

Os agentes hipolipemiantes não estatinas, como a niacina e derivados de ácido fíbrico (gemfibrozil, fenofibrato) causam miopatia e rabdomiólise. O risco é maior quando esses agentes são usados em combinação com estatinas, e a cirurgia também pode aumentar o risco de miopatia. Os agentes hipolipemiantes que são sequestrantes da bile (colestiramina e colestipol) interferem na absorção intestinal de vários medicamentos que podem ser necessários no período perioperatório. Os benefícios ou riscos da ezetimiba no período perioperatório são desconhecidos. Estudos recomendam a descontinuação temporária de niacina, derivados de ácido fíbrico, sequestrantes biliares e ezetimiba no período perioperatório. É provável que a descontinuação seja segura, uma vez que esses agentes são administrados com o objetivo de redução a longo prazo da morbidade vascular<sup>5</sup>. O intervalo ideal para descontinuar esses agentes antes da cirurgia é desconhecido, estudos recomendam que sejam interrompidos um dia antes da cirurgia para permitir a eliminação do medicamento.

Os bloqueadores H2 e inibidores da bomba de prótons possuem várias vantagens potenciais de continuar os bloqueadores H2 ou inibidores da bomba de prótons no período perioperatório. O estresse da cirurgia e outras condições, como permanência na unidade de terapia intensiva e ventilação mecânica, podem aumentar o risco de danos à mucosa relacionados ao estresse, que podem ser minimizados pela administração desses medicamentos. Além disso, a aspiração gástrica durante a anestesia, embora rara, pode causar lesão pulmonar grave. Tanto os bloqueadores H2 quanto os inibidores da bomba de prótons diminuem o volume gástrico e aumentam o pH do fluido gástrico, reduzindo assim o risco de pneumonite química por aspiração. Embora a terapia com bloqueadores H2 seja geralmente segura, reações raras do sistema nervoso central, incluindo confusão e delírio, estão associadas ao uso de bloqueadores H2 intravenosos em pacientes criticamente enfermos no pós-operatório<sup>6</sup>. Os fatores de risco do paciente para reações do SNC incluem idade avançada, disfunção orgânica e prejuízo cognitivo preexistente. É incerto se algum bloqueador H2 é menos provável de causar efeitos no SNC do que outros. Nem os bloqueadores H2 nem os inibidores da bomba de prótons mostraram interagir com os agentes anestésicos comuns, embora a cimetidina possa alterar o metabolismo de vários medicamentos. Com base nos benefícios potenciais e na falta de contraindicações, estudos recomendam que os pacientes que estejam tomando bloqueadores H2 ou inibidores da bomba de prótons continuem tomando esses medicamentos no período perioperatório.

Os beta-agonistas inalados e anticolinérgicos são

medicamentos inalados usados para controlar doença pulmonar obstrutiva, como beta-agonistas (albuterol, salmeterol, formoterol) e anticolinérgicos (ipratrópio, tiotrópio), reduziram a incidência de complicações pulmonares pós-operatórias em pacientes com asma e obstrução crônica doença pulmonar e deve ser continuado no perioperatório. Estudos recomendam a continuação dos beta-agonistas no período perioperatório, incluindo o dia da cirurgia. Os beta-agonistas e anticolinérgicos inalados são normalmente administrados na manhã da cirurgia.

Não há dados que indiquem se a continuação da teofilina no período perioperatório diminui as complicações pulmonares. A teofilina tem o potencial de causar arritmias graves e neurotoxicidade em um nível logo além da faixa terapêutica, e o metabolismo da teofilina é afetado por muitos medicamentos perioperatórios comuns. Estudos recomendam que os medicamentos com teofilina sejam interrompidos na noite antes da cirurgia. Outros medicamentos para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva podem ser iniciados ou ajustados, incluindo beta-agonistas inalados, glicocorticoides e medicamentos anticolinérgicos<sup>5,6</sup>.

Os pacientes com doença pulmonar que são mantidos com glicocorticoides (corticosteroides) correm o risco de insuficiência adrenal se os esteroides forem interrompidos abruptamente, principalmente em face do aumento do estresse relacionado à cirurgia. Além disso, os glicocorticoides nesses pacientes podem ser necessários para manter as funções pulmonares ideais. O risco de possíveis complicações perioperatórias relacionadas aos glicocorticoides, incluindo infecções de feridas, é baixo. Tanto os glicocorticoides inalados quanto os sistêmicos devem ser continuados durante o período perioperatório.

Os inibidores de leucotrieno zafirlucaste e montelucaste ajudam a manter o controle da asma, mas não são usados para terapia aguda. A meia-vida de eliminação desses agentes é relativamente curta, mas seu efeito sobre os sintomas da asma e a função pulmonar continua por até três semanas após a interrupção do tratamento. Não há evidência de síndrome de abstinência com interrupção abrupta desses agentes. Os estudos não demonstraram conhecimento de nenhuma evidência de interações prejudiciais desses medicamentos com os anestésicos. Estudos recomendam que os inibidores de leucotrieno sejam administrados na manhã da cirurgia e reiniciados quando o paciente estiver tolerando medicamentos orais.

Os anticoncepcionais orais (ACOs) são estatisticamente a causa mais frequente de trombose em mulheres jovens devido ao seu uso generalizado. O risco de trombose aumenta quatro meses após o início e diminui para os níveis anteriores três meses após a interrupção do tratamento. A cirurgia em si é um fator de risco para trombose e aumenta o risco associado ao uso de anticoncepcionais orais. Os ACOs com maior

teor de estrogênio ( $\geq 35$  mcg) apresentam maior risco de tromboembolismo em comparação com aqueles com menor teor de estrogênio ( $\leq 30$  mcg). No entanto, mesmo as pílulas com menor teor de estrogênio estão associadas a um risco aumentado de trombose<sup>7</sup>. Os adesivos de estrogênio/progesterona também aumentam o risco de trombose e o risco também varia com o tipo de progesterona. Em geral, normalmente estudos recomendam a continuação de ACOs e fornecimento de tromboprofilaxia perioperatória adequada. Em pacientes com maior risco de TEV submetidos a cirurgia de alto risco, a descontinuação de ACOs pode ser razoável para mitigar o risco adicional de TEV, se for tomada a decisão de descontinuar, os ACOs devem ser interrompidos quatro semanas antes da cirurgia<sup>7</sup>.

As indicações para o uso de moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs), como tamoxifeno e raloxifeno, incluem o tratamento do câncer de mama, quimioprevenção do câncer de mama e, pelo menos para o raloxifeno, a prevenção e o tratamento da osteoporose. Tanto o tamoxifeno quanto o raloxifeno aumentam o risco de TEV. É improvável que a descontinuação breve dos SERMs usados para a prevenção ou tratamento da osteoporose ou do câncer de mama resulte em danos. Para pacientes com câncer de mama que estão sendo tratadas com SERMs, o risco de progressão da doença com a interrupção pré-operatória do tratamento é uma consideração. Os SERMs podem ser continuados sem interrupção para cirurgias de baixo e moderado risco, proporcionando profilaxia de TEV apropriada.

Estudos recomendam a continuação perioperatória da terapia para hipertireoidismo e hipotireoidismo. No caso de um paciente não poder tomar medicamentos orais por vários dias, a abordagem depende da medicação para a tireoide, a tiroxina (T4) tem meia-vida longa e os pacientes em terapia crônica com T4 que não conseguem tomar medicação oral por vários dias não precisam de T4 parenteral. Se o T4 oral não puder ser retomado em cinco a sete dias, ele deve ser administrado por via parenteral (por via intravenosa ou intramuscular). Os medicamentos de tionamida antitireoidiana (metimazol e propiltiouracil) têm meia-vida muito curta. A decisão sobre por quanto tempo reter medicamentos antitireoidianos para um paciente que não pode tomar medicamentos orais deve ser individualizada com base em vários fatores, incluindo a história do paciente de doença da tireoide e a duração do tratamento anterior com medicamentos antitireoidianos<sup>6,7</sup>.

O uso de bifosfonatos, especialmente em doenças malignas, foi associado à osteonecrose da mandíbula em pacientes submetidos a cirurgia dentária. O risco absoluto é muito baixo, mas a osteonecrose é difícil de controlar. A duração do efeito dos bifosfonatos na remodelação óssea é longa e a descontinuação desses agentes por semanas ou mesmo meses antes da cirurgia não demonstrou diminuir o risco de osteonecrose. Da mesma forma, não há evidências de que a interrupção

em curto prazo desses agentes resulte na redução da eficácia do tratamento para a prevenção de fraturas ósseas osteoporóticas. Estudos recomendam suspender os bifosfonatos apenas na manhã da cirurgia.

Os diversos pacientes submetidos à cirurgia estão tomando medicamentos que se destinam a prejudicar a hemostasia normal ou trombose apropriada (por exemplo, varfarina, aspirina ou outros agentes antiplaquetários), ou tomam medicamentos para outra indicação que têm um efeito indesejado na hemostasia, como medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Os bloqueadores do receptor de plaquetas P2Y<sub>12</sub> clopidogrel, prasugrel, ticagrelor e ticlopidina são usados em pacientes que tiveram eventos cerebrovasculares anteriores, síndromes coronárias agudas recentes ou intervenções coronárias percutâneas ou vasculares recentes com implante de stent. O dipiridamol tem atividade vasodilatadora e antiplaquetária, com a publicação do ensaio ESPSP-2<sup>8</sup>, seu uso se tornou mais comum em pacientes com AVC anterior ou ataque isquêmico transitório (AIT). A meia-vida da preparação de liberação modificada é de aproximadamente 10 horas. O cilostazol é um inibidor seletivo da enzima fosfodiesterase-3 com atividade antiplaquetária reversível mais fraca do que os bloqueadores do receptor P2Y<sub>12</sub> e é usado principalmente para o tratamento de sintomas de claudicação, sua meia-vida é de aproximadamente 21 horas. Muitos pacientes tomam aspirina e terapia com bloqueador do receptor P2Y<sub>12</sub> plaquetário para prevenir a trombose do stent coronário. A interrupção prematura da terapia antiplaquetária dupla está associada a um risco aumentado de trombose do stent. Não há dados sobre a segurança do dipiridamol se continuado no período perioperatório. Como a aspirina, os fatores a serem considerados na decisão de continuar ou manter o dipiridamol refletem um equilíbrio entre o risco de sangramento e o risco de eventos isquêmicos. Se interrompido, o medicamento deve ser interrompido pelo menos dois dias antes da cirurgia. Aggrenox (combinação de aspirina e dipiridamol) deve ser descontinuado 7 a 10 dias antes da cirurgia. O cilostazol deve ser interrompido por pelo menos dois a três dias antes da cirurgia eletiva, mas o fabricante recomenda interrompê-lo pelo menos cinco dias antes. Os sintomas de claudicação podem reaparecer quando a medicação é interrompida, mas devem responder assim que o cilostazol for reiniciado no pós-operatório.

Os efeitos antiplaquetários dos AINEs são devidos à inibição reversível da ciclooxigenase (COX) -1, uma isoforma da ciclooxigenase, levando à diminuição da produção de tromboxano A2 (TxA2). O TxA2 é liberado pelas plaquetas em resposta a vários agonistas, levando à agregação plaquetária. Esses efeitos antiplaquetários aumentam o risco de sangramento perioperatório, mas, como a aspirina, podem reduzir o risco de eventos vasculares perioperatórios. Os inibidores seletivos da COX-2, como o celecoxibe, têm efeitos mínimos na função plaquetária, embora o

potencial para toxicidade renal permaneça. A maioria dos inibidores seletivos de COX-2 e AINEs não seletivos parecem ter efeitos cardiovasculares deletérios. Não esteroides não acetilados, como salsalato, não têm efeito antiplaquetário. Em equilíbrio, estudos recomendam descontinuar os AINEs, incluindo inibidores seletivos de COX-2, antes da cirurgia. Para alguns pacientes, entretanto, o controle da dor pode não permitir longos períodos sem esses medicamentos, e a consulta com o cirurgião a respeito do risco de sangramento durante o procedimento deve ser comparada ao controle da dor. Para pacientes cuja dor é dramaticamente responsiva aos inibidores da COX-2, deve-se considerar a continuação desses agentes, uma vez que eles têm efeitos mínimos na função plaquetária. Embora alguns especialistas recomendem a descontinuação dos AINEs com base na meia-vida de eliminação específica do medicamento, a meia-vida de eliminação se correlaciona mal com a inibição da ciclooxigenase e os efeitos na agregação plaquetária. Em indivíduos saudáveis recebendo ibuprofeno por uma semana, a função plaquetária parece retornar ao normal dentro de 24 horas após a última dose<sup>9</sup>. No entanto, a relação entre o tempo de descontinuação dos AINEs com sangramento clínico intra e pós-operatório não está bem definida. Para a maioria dos AINEs, a função plaquetária normaliza dentro de três dias após a interrupção, sugerindo que os AINEs geralmente devem ser descontinuados pelo menos três dias antes da cirurgia; o ibuprofeno pode ser interrompido 24 horas antes da cirurgia.

Os AINEs não acetilados (por exemplo, diflunisal, trisalicilato de colina e magnésio, salsalato) podem ser continuados no período perioperatório e podem ser considerados como alternativas a outros AINEs para o controle da dor. Os AINEs não acetilados têm um início de efeito lento, o que pode limitar sua utilidade no período perioperatório. As preparações intravenosas de cetorolaco e ibuprofeno estão disponíveis para o tratamento de curto prazo da dor aguda moderada e condições febris quando a administração oral não está disponível e como um adjuvante a outros analgésicos para o tratamento da dor pós-operatória moderada a grave. Os pacientes devem estar bem hidratados e sem comprometimento renal significativo. O acetaminofeno (paracetamol) intravenoso também está disponível e é uma alternativa útil para pacientes com risco de gastropatia associada a AINE ou insuficiência renal.

Os agentes reológicos (hemorreológicos), como a pentoxifilina, não são anticoagulantes, mas acredita-se que melhoram o fluxo sanguíneo na microcirculação, diminuindo a viscosidade do sangue, aumentando a flexibilidade dos eritrócitos e reduzindo a adesão e ativação de neutrófilos. A pentoxifilina pode ser usada para o tratamento de doença arterial periférica sintomática (isto é, claudicação intermitente), úlceras venosas e hepatite alcoólica. Embora não haja dados de alta qualidade informando esta abordagem,

com base na meia-vida curta do agente, normalmente estudos sugerem a suspensão da medicação no pré-operatório, com a última dose tomada na manhã da cirurgia. No entanto, devido à falta de evidências de aumento do sangramento, geralmente aconselhamos prosseguir com a cirurgia, mesmo que a medicação não tenha sido descontinuada. Para pacientes em tratamento para hepatite alcoólica, consultaríamos o hepatologista prescritor para garantir que a interrupção temporária (assim como qualquer cirurgia) seja segura para o paciente<sup>8,9</sup>.

Diversos medicamentos e agentes usados durante o período perioperatório podem causar lesão renal aguda, incluindo medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores do receptor de angiotensina II (ARA II), diuréticos, antibióticos (por exemplo, aminoglicosídeos, vancomicina) e agentes de contraste intravenosos. Os benefícios e riscos variam de acordo com cada medicamento.

O manejo perioperatório de pacientes que tomam agentes psicotrópicos varia com a classe de drogas usadas e gravidade da doença mental. Faltam diretrizes baseadas em evidências para esses medicamentos, os dados são derivados principalmente de relatos de casos e ensaios abertos. As decisões perioperatórias sobre o uso dessas drogas devem equilibrar seu potencial de efeitos colaterais e interação com agentes anestésicos com as consequências psiquiátricas e fisiológicas da suspensão desses agentes. Em geral, os medicamentos psicotrópicos para o tratamento de pacientes com doença mental grave ou instável devem ser mantidos durante todo o período perioperatório para evitar descompensação psiquiátrica. No entanto, a escolha ideal de anestesia e analgesia em combinação com muitos agentes psicotrópicos é desconhecida. Além dos antipsicóticos, muitos agentes psicotrópicos não têm um modo de administração parenteral. O manejo farmacológico apropriado inclui a consideração de alternativas parenterais da mesma classe ou de classes diferentes para manter o humor e a estabilidade do comportamento.

Os antidepressivos cíclicos inibem a captação de norepinefrina e serotonina na fenda sináptica. Ao contrário da maioria dos antidepressivos mais novos, os antidepressivos cíclicos reduzem o limiar convulsivo e possuem propriedades anticolinérgicas, anti-histamínicas e bloqueadoras alfa-1 significativas. Esses agentes retardam o esvaziamento gástrico, prolongam o intervalo QTc e podem aumentar o risco de arritmias em combinação com alguns anestésicos voláteis ou agentes simpaticomiméticos, embora a literatura para apoiar essa preocupação seja escassa. A retirada abrupta de antidepressivos tricíclicos pode causar insônia, náusea, cefaleia, aumento da salivação e suor e deve ser evitada se possível<sup>10</sup>. Os antidepressivos cíclicos podem amplificar os efeitos pressores sistêmicos da norepinefrina e da epinefrina, entretanto o uso com anestesia local contendo epinefrina geralmente é seguro. O uso

com atropina ou escopolamina pode aumentar a confusão pós-operatória. Devido aos efeitos serotoninérgicos aditivos, o uso com tramadol e meperidina não é recomendado.

Existem dados limitados sobre os agentes inibidores seletivos da recaptção da norepinefrina (ISRN) no período perioperatório. Um estudo retrospectivo de 4.136 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio mostrou que o uso de ISRN foi associado a um risco aumentado de disfunção renal e ventilação prolongada, mas não a eventos hemorrágicos ou mortalidade em longo prazo. Isso não foi replicado em outros estudos. Não existe literatura sobre as considerações perioperatórias com bupropiona. As considerações sobre a interrupção versus continuação no período perioperatório devem ser semelhantes às dos ISRSs.

Os inibidores não seletivos da monoamina oxidase (MAO) irreversíveis para uso como antidepressivos (isocarboxazida, pargilina, fenelzina e tranilcipromina) são prescritos com muito menos frequência do que outros antidepressivos, mas são usados em pacientes com transtornos de humor refratários nos quais a abstinência e depressão recorrente podem ser problemático. Os inibidores da MAO também são usados para o tratamento de outras condições além da depressão. O uso de inibidores da MAO não seletivos resulta no acúmulo de aminas biogênicas nos neurônios do sistema central e autônomo. A administração concomitante de agentes simpaticomiméticos, como a efedrina durante a anestesia, pode resultar em liberação maciça de norepinefrina armazenada e crise hipertensiva grave. Além disso, podem ocorrer dois tipos de reações do sistema nervoso central relevantes para a cirurgia e a anestesia. A decisão de continuar ou suspender os inibidores da MAO não seletivos antes da cirurgia requer estreita colaboração com o anestesiológico e o psiquiatra<sup>9,10</sup>.

O lítio tem vários efeitos fisiológicos que podem ser importantes no período perioperatório. O lítio diminui a liberação de neurotransmissores e pode prolongar o efeito dos bloqueadores neuromusculares. O lítio tem um índice terapêutico estreito, é altamente dependente da função renal mantida para depuração e está sujeito a interações medicamentosas com diuréticos, AINEs, inibidores da enzima conversora de angiotensina e drogas serotoninérgicas (por exemplo, meperidina, azul de metileno, tramadol). Além disso, o diabetes insípido nefrogênico foi descrito em até 20% dos pacientes que tomam lítio. Os pacientes com capacidade de concentração renal prejudicada mantêm a euvolemia e o sódio sérico normal por meio da polidipsia. O acesso à água gratuita pode ser prejudicado durante o período perioperatório e levar à depleção de volume e hipernatremia. O valproato (ácido valproico) é outro estabilizador de humor usado em pacientes com transtorno bipolar. As interações medicamentosas com valproato incluem AINEs e alguns antibióticos. Não há relatórios que demonstrem problemas em pacientes que continuam

com ácido valproico no período perioperatório. O lítio e o valproato são usados para o tratamento de doenças mentais graves. Portanto, estudos recomendam a continuação do lítio no perioperatório com maior atenção ao monitoramento de fluidos e eletrólitos e um baixo limiar para verificar os testes de função tireoidiana antes da cirurgia e que o ácido valproico seja continuado. Os níveis séricos de lítio e valproato devem ser monitorados regularmente, os níveis séricos de lítio são afetados por medicamentos que afetam o equilíbrio de sódio e fluidos<sup>10</sup>.

Os antipsicóticos são eficazes no controle de psicoses que podem se tornar problemáticas no período perioperatório em pacientes com doença psiquiátrica subjacente. No entanto, os resultados de um grande estudo observacional indicam que o uso de antipsicóticos, tanto típico quanto atípico, está associado a um risco aumentado de morte súbita<sup>11</sup>. Tanto os antipsicóticos típicos quanto os atípicos podem prolongar o intervalo QT e causar arritmia, principalmente quando coadministrados com agentes anestésicos voláteis ou drogas como eritromicina, quinolonas, amiodarona e sotalol. Os antipsicóticos devem ser usados com cautela em pacientes com risco de exacerbação de psicoses. Esses agentes devem ser suspensos em pacientes cujo eletrocardiograma de linha de base ou de acompanhamento demonstre prolongamento do intervalo QT. Os antipsicóticos de ação mais curta e baixa dosagem, devem ser considerados, e a descontinuação completa pode ser preferível após consulta com um psiquiatra. A meia-vida dos antipsicóticos varia amplamente. Raramente, sintomas de abstinência (por exemplo, náuseas, vômitos, insônia) ou psicoses de rebote podem ocorrer após a interrupção abrupta. Os antipsicóticos podem potencializar os efeitos sedativos e hipotensivos dos anestésicos e analgésicos opiáceos. Eles variavelmente causam efeitos laterais extrapiramidais e, raramente, síndrome neuroléptico maligno. Vários antipsicóticos sofrer ou inibir CYP2D6 ou o metabolismo de fármacos CYP3A4 e, assim, podem interagir com outras drogas usadas no pré-operatório (por exemplo, antibióticos, midazolam, cetamina) A administração parenteral de antipsicóticos parece aumentar o risco perioperatório de sedação aditiva, hipotensão ou prolongamento do QTc com outras drogas.

A retirada abrupta de benzodiazepínicos crônicos pode levar a um estado excitatório com hipertensão, agitação, delírio e convulsões. Muitos desses agentes têm metabólitos ativos e a retirada pode ocorrer vários dias a semanas após a descontinuação. Os sintomas de abstinência podem ocorrer em menos de 24 horas após a interrupção abrupta do uso crônico de alprazolam. A conversão para uma preparação de liberação prolongada de alprazolam antes da cirurgia pode ser útil para retardar a necessidade de redose pós-operatória. Os medicamentos psicoestimulantes, usados no tratamento do transtorno de déficit de atenção e

hiperatividade, podem aumentar o risco de hipertensão e arritmias, diminuir o limiar convulsivo e interagir com medicamentos que podem ser necessários no período perioperatório (por exemplo, vasopressores). Há um risco de aumento repentino da pressão arterial quando anestésicos halogenados são usados em conjunto com metilfenidato e, de acordo com a bula do medicamento, o estimulante deve ser suspenso no dia da cirurgia.

Um relato de série de casos de oito pacientes não encontrou efeitos adversos quando as anfetaminas foram continuadas no dia da cirurgia<sup>12</sup>. No entanto, nenhum dos pacientes necessitou de suporte vasopressor. Os psicoestimulantes não estão associados a efeitos adversos quando interrompidos no paciente que não abusou. Os pacientes geralmente não precisam se preocupar com o estado de alerta no dia da cirurgia. Os dados são limitados, mas os riscos são baixos de interromper temporariamente os medicamentos psicoestimulantes.

A naltrexona é um derivado da oximorfona que atua como um antagonista competitivo nos locais dos receptores opioides, apresentando a maior afinidade para os receptores  $\mu$ . Ele diminui os desejos e ajuda a manter a abstinência em pacientes viciados em opioides e é usado para o tratamento do alcoolismo. Tal como acontece com a buprenorfina, o uso crônico de naltrexona pode aumentar a concentração do receptor opioide do sistema nervoso central, resultando potencialmente em uma resposta exagerada transitória aos agonistas em uma situação de dor aguda. A naltrexona deve ser descontinuada (ou a dose intramuscular mantida) antes da cirurgia, e uma abordagem multimodal para o controle da dor deve ser implementada, incluindo o uso de anestésicos locais com ou sem sedação, anti-inflamatórios não esteroides, paracetamol, corticosteróides, antidepressivos tricíclicos ou estabilizadores de nervos, como gabapentina. Além disso, uma abordagem em "escada reversa" foi sugerida para diminuir o escalonamento da terapia com agonista opioide no período pós-operatório, utilizando alternativas não opioides para controle da dor em conjunto com a retomada do agente antagonista<sup>12</sup>. A naltrexona está disponível nas formas intramuscular e oral.

Os medicamentos fitoterápicos, usados com frequência, podem ter efeitos deletérios no período perioperatório, incluindo anormalidades de coagulação e interações com anestésicos. Os médicos devem perguntar especificamente sobre o uso de medicamentos fitoterápicos em pacientes pré-cirúrgicos, visto que os pacientes muitas vezes não divulgam o uso prontamente. Não há evidências de que os medicamentos fitoterápicos melhorem os resultados cirúrgicos e há razões teóricas de que esses agentes podem aumentar a morbidade perioperatória. Para simplificar e porque a pureza e a natureza de alguns medicamentos fitoterápicos não são claras, estudos recomendam interromper os agentes fitoterápicos pelo menos uma semana antes da cirurgia<sup>11,12</sup>.

## 4. DISCUSSÃO

Os estudos recomendam que os beta bloqueadores sejam continuados no período perioperatório e continuados durante toda a internação hospitalar. A dose do betabloqueador deve ser rigorosamente regulada durante todo o período perioperatório para manter a pressão arterial e a frequência cardíaca abaixo do limiar isquêmico do paciente. Com o bloqueio beta adequado pode levar semanas para ser alcançado com segurança em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica, estudos recomendam o início do beta bloqueador no período pré-operatório apenas se a insuficiência cardíaca descompensada aguda não estiver presente e a cirurgia puder ser substancialmente adiada. Se a cirurgia for urgente, estudos recomendam adiar o uso do beta bloqueador para uma data posterior. As formas intravenosas de medicamentos beta bloqueadores, como metoprolol, propranolol e labetalol, devem ser administradas se o paciente não puder tomar medicamentos orais. O esmolol também está disponível para ser usado no intraoperatório ou em uma unidade de terapia intensiva (UTI), estudos demonstram preferência por beta bloqueadores cardiosseletivos beta 1, uma vez que são menos prováveis de causar efeitos adversos pulmonares e vasculares periféricos e podem estar associados a um menor risco de AVC pós-operatório. Vários estudos sugerem que o risco de AVC perioperatório pode variar com o betabloqueador específico usado, e que o metoprolol, em comparação comatenolol, foi associado a um maior risco de AVC perioperatório<sup>13</sup>. No entanto, os pacientes que estão tomando um beta bloqueador não seletivo, como propranolol, cronicamente não precisam ser trocados por um agente beta 1 seletivo no perioperatório.

O uso de agonistas alfa 2 embora estudos randomizados menores anteriores tenham sugerido que drogas simpato-líticas de ação central, como a clonidina, podem melhorar os resultados perioperatórios, o estudo randomizado POISE-2 maior em 10.010 pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca descobriu que o início pré-operatório de clonidina em baixa dosagem resultou em aumento do dano (nenhuma mudança na mortalidade ou infarto do miocárdio, mas aumento na hipotensão clinicamente significativa e parada cardíaca não fatal). Um subestudo do estudo também não encontrou nenhum benefício da clonidina administrada no período perioperatório na redução do risco de lesão renal aguda. Para pacientes que já estão tomando clonidina, a retirada abrupta da clonidina pode precipitar hipertensão de rebote. Isso geralmente ocorre após a interrupção abrupta de doses orais razoavelmente grandes (por exemplo, mais de 0,8 mg/dia), mas também foi observado em pacientes em uso de clonidina transdérmica<sup>14</sup>. Os sintomas de abstinência também foram relatados com metildopa e guanfacina, mas são menos prováveis devido ao seu início de ação mais lento<sup>14</sup>. Dadas as possíveis consequências negativas da suspensão, estudos recomendam que as drogas agonistas alfa 2 sejam

continuadas no período perioperatório, mas não iniciadas.

A clonidina transdérmica está disponível para pacientes que provavelmente não conseguirão retomar os medicamentos orais 12 horas após a cirurgia. A decisão de substituir esta forma de terapia deve ser feita antes da cirurgia, uma dose equivalente da preparação transdérmica deve ser iniciada três dias antes da cirurgia, enquanto a clonidina oral é reduzida. O efeito persistente da clonidina transdérmica por 24 a 48 horas após a remoção do adesivo deve ser considerado na transição de volta para a forma oral. Outros agentes simpatolíticos de ação central (por exemplo, metildopa ou guanabenz) raramente são usados hoje. A retirada da interrupção abrupta foi relatada, mas é menos comum devido ao seu início de ação mais lento. Para pacientes incapazes de tomar medicamentos orais no perioperatório, estudos recomendam suspender a metildopa e guanabenz e usar outros agentes hipertensivos parenterais se a hipertensão se tornar um problema. Uma forma intravenosa de metildopa está disponível nos raros casos em que a interrupção abrupta parece estar levando a uma síndrome de abstinência.

Em relação ao uso dos bloqueadores do canal de cálcio, os dados são limitados em relação aos riscos e benefícios dos bloqueadores dos canais de cálcio no contexto perioperatório. Os pequenos estudos demonstraram um perfil hemodinâmico intraoperatório mais estável em pacientes tratados com diltiazem contínuo, em comparação com placebo, durante a cirurgia de revascularização do miocárdio, mas esses estudos não são grandes o suficiente para demonstrar melhores resultados. Em um estudo observacional, o uso contínuo de bloqueadores dos canais de cálcio foi associado à redução da mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Uma meta-análise descobriu que o uso de bloqueadores dos canais de cálcio foi associado à redução da isquemia e arritmia atrial em pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca. Não há interações sérias entre os bloqueadores dos canais de cálcio e os agentes anestésicos. Uma síndrome de abstinência não é típica dos bloqueadores dos canais de cálcio, embora a descontinuação abrupta dessas drogas tenha sido relatada como causadora de vasoespasmos graves em pacientes submetidos à revascularização coronariana<sup>15</sup>.

Foram levantadas preocupações sobre uma possível associação entre os bloqueadores dos canais de cálcio e um risco aumentado de sangramento. Um ensaio randomizado em pacientes com cirurgia valvar descobriu que, em comparação com o placebo, os pacientes que receberam nimodipina tiveram aumento do sangramento. Os relatórios conflitam sobre se há uma maior incidência de anemia em pacientes recebendo bloqueadores dos canais de cálcio após cirurgia de quadril. Dois grandes ensaios em pacientes de cirurgia cardíaca não encontraram nenhuma associação entre o risco de sangramento e o uso de bloqueadores dos canais de cálcio. Apesar dos poucos

dados sobre bloqueadores dos canais de cálcio durante o período perioperatório, esses agentes parecem seguros e têm benefício teórico<sup>16</sup>, os dados relativos ao risco de sangramento são contraditórios. Portanto, estudos recomendam que os bloqueadores dos canais de cálcio sejam continuados em pacientes que já os estejam tomando no pré-operatório<sup>16</sup>.

Os dados sobre o uso de inibidores da ECA e BRAs no período perioperatório são inconsistentes, com a maioria dos estudos indicando algum risco aumentado para episódios hipotensivos peri e pós-operatórios, mas efeitos adversos variáveis nos desfechos cardiovasculares ou respiratórios quando os medicamentos são continuados. Em um ensaio clínico randomizado com 275 pacientes com inibidores da ECA submetidos a cirurgia não cardíaca (principalmente ortopédica e da coluna), aqueles que omitiram sua última dose pré-operatória de inibidor da ECA foram comparados com aqueles que continuaram com a medicação ininterrupta. A hipotensão intraoperatória e pós-operatória ocorreu com menos frequência no grupo que omitiu a última dose, mas os eventos hipertensivos pós-operatórios foram mais frequentes (RR 1,95, IC 95% 1,14 a 3,34). Em um estudo de coorte observacional de quase 15.000 pacientes (com 4802 tomando inibidores da ECA ou BRAs para indicações não especificadas), a suspensão do inibidor da ECA/BRAs 24 horas antes da cirurgia não cardíaca foi associada a uma redução no composto de morte por todas as causas em 30 dias, acidente vascular cerebral, ou lesão miocárdica (risco relativo ajustado [RRA] 0,82, IC 95% 0,70-0,96) e hipotensão intraoperatória (RRA 0,80, IC 95% 0,72-0,93). A suspensão do inibidor da ECA / BRA no perioperatório não foi associada ao risco de infarto do miocárdio ou hipotensão pós-operatória. Em um estudo observacional de mais de 12.000 pacientes em terapia diurética crônica submetidos a cirurgia não cardíaca, o tratamento com inibidor da ECA/BRA foi associado a episódios mais frequentes de hipotensão<sup>15,16</sup>. No entanto, não houve diferenças nas taxas de infarto do miocárdio pós-operatório ou insuficiência renal entre os dois grupos<sup>17</sup>.

Um ensaio randomizou 40 pacientes com boa função ventricular esquerda submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio para continuar ou omitir os inibidores da ECA antes da cirurgia. Estudos não randomizados sugerem um possível efeito protetor miocárdico dos inibidores da ECA em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Relata conflito sobre o efeito dos inibidores da ECA sobre o risco de lesão renal aguda (LRA)<sup>18</sup>. Estudos recomendam individualizar a decisão de continuar ou descontinuar os inibidores da ECA com base nas indicações do medicamento, na pressão arterial do paciente e no tipo de cirurgia e anestesia planejada. Para a maioria dos pacientes, geralmente suspende-se na manhã da cirurgia. No entanto, quando a indicação é para insuficiência cardíaca ou hipertensão mal controlada.

Os estudos sobre digoxina no período perioperatório são limitados. As duas indicações da digoxina são para prevenir a hospitalização e readmissão em pacientes com função ventricular esquerda reduzida e para controlar a resposta ventricular na fibrilação atrial. Um estudo descobriu que o uso perioperatório de digoxina é um preditor de isquemia pós-operatória, mas provavelmente porque era um marcador de doença cardíaca subjacente<sup>16,18</sup>. Uma análise de subgrupo de pacientes submetidos à cirurgia intratorácica descobriu que a digoxina diminuiu a incidência de arritmias supraventriculares pós-operatórias. Estudos recomendam continuar a digoxina no período perioperatório.

O conteúdo de estrogênio das preparações usadas para a terapia hormonal pós-menopausa (TH) é muito menor do que nas pílulas anticoncepcionais orais. No entanto, o uso de TH oral, com estrogênio sozinho ou estrogênio mais uma progesterona, ainda parece aumentar o risco de tromboembolismo venoso (TEV). Embora um estudo de caso-controle não tenha encontrado um risco aumentado de tromboembolismo em pacientes submetidos à artroplastia que receberam TH oral, os resultados podem ter sido confundidos por pacientes com menor risco de tromboembolismo sendo mais provável de ser prescrito TH. O estrogênio transdérmico não parece aumentar o risco de TEV na população em geral, mesmo entre aqueles com risco basal elevado de TEV<sup>19</sup>, no entanto, não existem dados para pacientes cirúrgicos. Os riscos associados à descontinuação temporária da terapia hormonal são principalmente desconforto causado por ondas de calor e outros sintomas da menopausa. Geralmente estudos individualizam a decisão de continuar a TH no perioperatório com base no risco de TEV do procedimento e na preferência do paciente, mas no geral sentimos que o risco de continuar a TH é relativamente baixo. Idealmente, os indivíduos submetidos a procedimentos associados a risco moderado a alto de TEV devem interromper a terapia hormonal pelo menos duas semanas antes da cirurgia eletiva e retomar o tratamento no pós-operatório assim que o período de risco elevado para TEV for resolvido. A TH pode ser continuada ininterruptamente para procedimentos cirúrgicos associados a um baixo risco de TEV.

A aspirina inibe irreversivelmente a ciclooxigenase plaquetária, que pode aumentar a perda sanguínea intraoperatória e complicações hemorrágicas<sup>15,19</sup>. No entanto, o mesmo efeito pode ajudar a prevenir complicações vasculares perioperatórias, em particular complicações cardíacas e tromboembólicas. Os benefícios e riscos perioperatórios da aspirina dependem da indicação do paciente para aspirina e da cirurgia planejada. Por exemplo, estudos observacionais sugerem que a retirada da aspirina no pré-operatório está associada ao aumento da mortalidade hospitalar em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. No entanto, em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca, o

grande estudo randomizado POISE-2 descobriu que a aspirina perioperatória aumenta o risco de sangramento, mas não melhora os desfechos cardiovasculares ou de mortalidade. Um subestudo do ensaio também não encontrou nenhum benefício para a administração perioperatória de aspirina na redução do risco de lesão renal aguda e nenhum benefício para a prevenção de tromboembolismo venoso (TEV), embora dois terços dos pacientes também tenham recebido anticoagulantes e houvesse poucos eventos TEV em geral<sup>11,19</sup>. As recomendações para continuar ou descontinuar a aspirina variam dependendo da cirurgia planejada e da indicação do paciente para aspirina.

A aspirina pode ser continuada com segurança na maioria dos pacientes submetidos a pequenas cirurgias odontológicas ou procedimentos dermatológicos. Para outros pacientes que tomam aspirina para prevenção secundária, os riscos e benefícios da aspirina perioperatória devem ser discutidos com o paciente, cirurgião, cardiologista ou neurologista. Diretrizes da Sociedade Americana de Anestesia Regional indicam que os AINEs, incluindo aspirina, não criam um nível de risco que interferirá no desempenho dos bloqueios neuroaxiais e não devem impactar as técnicas de cateter, o tempo de remoção do cateter neuroaxial ou pós-operatório monitoramento<sup>8,19</sup>.

A maioria dos livros e periódicos recomenda a continuação desses agentes no período perioperatório. No entanto, a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos e alguns especialistas aconselham que os antidepressivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina, nortriptilina, desipramina e clomipramina) sejam descontinuados antes da cirurgia eletiva, quando possível, e esta informação é fornecida na embalagem dos mesmos. Medicamentos. Geralmente, estudos recomendam a continuação de agentes cíclicos durante todo o período perioperatório, em particular para pacientes em altas doses sem doença cardíaca. Para pacientes em baixas doses ou nos quais o risco de arritmia perioperatória é aumentado, os agentes devem ser reduzidos gradualmente ao longo de um período de 7 a 14 dias antes da cirurgia<sup>17,19</sup>.

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) podem aumentar o risco de sangramento e a consequente necessidade de transfusão com cirurgia, talvez por causa de seus efeitos na agregação plaquetária. O risco de sangramento com ISRSs foi documentado principalmente em associação com o uso de antiagregantes plaquetários ou antiinflamatórios não esteroidais. Os resultados de vários estudos diferem quanto ao risco e tipo de cirurgia. Uma associação entre o risco de sangramento e a continuação de ISRS em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas não foi encontrada em outros estudos que controlaram as variáveis de confusão (por exemplo, uso de AINEs). Vários estudos não observaram aumento do risco de sangramento com procedimentos de revascularização do miocárdio e com cirurgia plástica. Uma grande meta-análise descobriu que os ISRSs estão associados a um risco aumentado de transfusão, mas não a um

aumento na mortalidade<sup>19</sup>, a interrupção dos ISRSs pode levar à exacerbação do humor e outros transtornos. A retirada abrupta de ISRSs de curta ação deve ser evitada, pois pode causar uma síndrome de descontinuação, incluindo tonturas, calafrios, dores musculares e ansiedade. Para a maioria dos pacientes, os estudos recomendam continuar a terapia com ISRSs durante o período perioperatório. A decisão de suspender os ISRSs no período perioperatório deve equilibrar as consequências do sangramento com a gravidade do transtorno psiquiátrico subjacente. Para pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos com riscos substanciais de sangramento pós-operatório que podem levar a morbidade significativa (como procedimentos do sistema nervoso central), ou em pacientes que requerem terapia antiplaquetária contínua para prevenção secundária (por exemplo, aspirina e tienopiridina para um stent cardíaco eluído com medicamento), considere descontinuar os ISRSs diminuindo gradualmente várias semanas antes da cirurgia e iniciando um regime alternativo de antidepressivos, em consulta com um psiquiatra, se possível. Os pacientes com transtornos de humor graves e aqueles submetidos à cirurgia com risco baixo a moderado de sangramento anormal geralmente devem ser mantidos com SSRI durante a cirurgia. Os agentes antiplaquetários devem ser descontinuados no pré-operatório, se possível, em pacientes em uso de ISRSs. Se a terapia com aspirina ou tienopiridina for necessária para prevenção secundária por meio de cirurgia (por exemplo, presença de um stent cardíaco farmacológico), o ISRS deve ser descontinuado antes da cirurgia e um regime de antidepressivo alternativo considerado, em consulta com um psiquiatra, se possível<sup>19</sup>.

Os benzodiazepínicos são comumente usados em curto prazo para aliviar a ansiedade pré-operatória e geralmente são seguros, com monitoramento adequado, no período perioperatório. Pode ser observada sedação aditiva ou aumento da tolerância a agentes anestésicos e sedativos perioperatórios. A buspirona é considerada segura no período perioperatório, relatou-se que reduz o limiar de tremores no intraoperatório em conjunto com dexmedetomidina com sedação mínima e sem depressão respiratória. Tem um início de efeito lento (ou seja, semanas) e não evita as reações de abstinência devido à descontinuação dos benzodiazepínicos. Devido ao seu efeito serotoninérgico, seu uso com meperidina e tramadol não é recomendado. Estudos recomendam que benzodiazepínicos ou buspirona usados cronicamente para efeitos ansiolíticos ou sedativos sejam continuados no período perioperatório<sup>20</sup>.

Uma revisão que examinou oito remédios fitoterápicos comumente usados encontrou o seguinte. A efedra (ma huang) pode aumentar o risco de ataque cardíaco e acidente vascular cerebral e deve ser interrompida pelo menos 24 horas antes da cirurgia. O alho pode aumentar o risco de sangramento e deve ser interrompido pelo menos sete dias antes da cirurgia. O

Ginkgo pode aumentar o risco de sangramento e deve ser interrompido pelo menos 36 horas antes da cirurgia. O ginseng reduz o açúcar no sangue e pode aumentar o risco de sangramento e deve ser interrompido pelo menos sete dias antes da cirurgia. Kava pode aumentar o efeito sedativo dos anestésicos e deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da cirurgia. Foi relatada uma associação entre o uso de kava e hepatotoxicidade fatal. A erva de São João pode diminuir os efeitos de vários medicamentos por indução das enzimas do citocromo P450 e deve ser interrompida pelo menos cinco dias antes da cirurgia. A valeriana pode aumentar o efeito sedativo dos anestésicos e está associada à abstinência semelhante à dos benzodiazepínicos. Não existem dados sobre a interrupção pré-operatória. Idealmente, é reduzido gradualmente semanas antes da cirurgia; caso contrário, a abstinência é tratada com benzodiazepínicos. A equinácea está associada a reações alérgicas e estimulação imunológica. Não existem dados sobre a interrupção pré-operatória<sup>20</sup>.

## 5. CONCLUSÃO

Em torno de 50% dos pacientes submetidos à cirurgia tomam medicamentos regularmente, os médicos frequentemente devem decidir se os medicamentos crônicos devem ser continuados no período perioperatório. Os estudos demonstraram que a retirada aguda de um betabloqueador no pré ou pós-operatório pode levar a morbidade e até mortalidade substancial. O tratamento de pacientes que tomam inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores do receptor da angiotensina II no pré-operatório é controverso. Não há consenso sobre se os diuréticos devem ser descontinuados antes da cirurgia eletiva. Estudos recomendam a descontinuação temporária de niacina, derivados de ácido fíbrico, sequestrantes biliares e ezetimiba no período perioperatório. Com base nos benefícios potenciais e na falta de contraindicações, estudos recomendam que os pacientes que estejam tomando bloqueadores H2 ou inibidores da bomba de prótons continuem tomando esses medicamentos no período perioperatório.

Estudos recomendam a continuação dos beta-agonistas no período perioperatório, incluindo o dia da cirurgia. Os beta-agonistas e anticolinérgicos inalados são normalmente administrados na manhã da cirurgia. Não há dados que indiquem se a continuação da teofilina no período perioperatório diminui as complicações pulmonares. Estudos recomendam que os medicamentos com teofilina sejam interrompidos na noite antes da cirurgia. Tanto os glicocorticóides inalados quanto os sistêmicos devem ser continuados durante o período perioperatório. Estudos recomendam que os inibidores de leucotrieno sejam administrados na manhã da cirurgia e reiniciados quando o paciente estiver tolerando medicamentos orais.

Em geral, normalmente estudos recomendam a continuação de ACOs e fornecimento de tromboprolaxia perioperatória adequada. Em

pacientes com maior risco de TEV submetidos a cirurgia de alto risco, a descontinuação de ACOs pode ser razoável para mitigar o risco adicional de TEV, se for tomada a decisão de descontinuar, os ACOs devem ser interrompidos quatro semanas antes da cirurgia. Estudos recomendam a continuação perioperatória da terapia para hipertireoidismo e hipotireoidismo. Estudos recomendam suspender os bifosfonatos apenas na manhã da cirurgia. Os estudos recomendam descontinuar os AINEs, incluindo inibidores seletivos de COX-2, antes da cirurgia.

Os medicamentos psicotrópicos para o tratamento de pacientes com doença mental grave ou instável devem ser mantidos durante todo o período perioperatório para evitar descompensação psiquiátrica. A naltrexona deve ser descontinuada (ou a dose intramuscular mantida) antes da cirurgia, e uma abordagem multimodal para o controle da dor deve ser implementada, incluindo o uso de anestésicos locais com ou sem sedação, anti-inflamatórios não esteróides, paracetamol, corticosteróides, antidepressivos tricíclicos ou estabilizadores de nervos, como gabapentina.

Como a natureza de alguns medicamentos fitoterápicos não são claras, estudos recomendam interromper os agentes fitoterápicos pelo menos uma semana antes da cirurgia. Não há evidências de que os medicamentos fitoterápicos melhorem os resultados cirúrgicos e há razões teóricas de que esses agentes podem aumentar a morbidade perioperatória.

Estudos recomendam continuar a digoxina no período perioperatório. A aspirina pode ser continuada com segurança na maioria dos pacientes submetidos a pequenas cirurgias odontológicas ou procedimentos dermatológicos. Para outros pacientes que tomam aspirina para prevenção secundária, os riscos e benefícios da aspirina perioperatória devem ser discutidos com o paciente, cirurgião, cardiologista ou neurologista. Geralmente, estudos recomendam a continuação de agentes cíclicos durante todo o período perioperatório, em particular para pacientes em altas doses sem doença cardíaca.

## 6. REFERÊNCIAS

- [1] Kennedy JM, van Rij AM, Spears GF, *et al.* Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 49:353.
- [2] Clay BJ, Halasyamani L, Stucky ER, *et al.* Results of a medication reconciliation survey from the 2006 Society of Hospital Medicine national meeting. *J Hosp Med.* 2008; 3:465.
- [3] Pass SE, Simpson RW. Discontinuation and reinstatement of medications during the perioperative period. *Am J Health Syst Pharm.* 2004; 61:899.
- [4] Hoffman BB. Therapy of hypertension. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed, Brunton LB, Lazo JS, Parker KL (Eds), McGraw-Hill, New York. 2006.
- [5] Farmer JA, Gotto AM. Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease. In: *A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Braunwald E (Ed), W.B. Saunders, Philadelphia. 1997. p.1126.
- [6] Cantú TG, Korek JS. Central nervous system reactions to histamine-2 receptor blockers. *Ann Intern Med.* 1991; 114:1027.
- [7] Vandembroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, *et al.* Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2001; 344:1527.
- [8] Diener HC, Cunha L, Forbes C, *et al.* European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996; 143:1.
- [9] Goldenberg NA, Jacobson L, Manco-Johnson MJ. Brief communication: duration of platelet dysfunction after a 7-day course of Ibuprofen. *Ann Intern Med.* 2005; 142:506.
- [10] Depaulo JR, Barker LR. Affective disorders. In: *Principles of Ambulatory Medicine*, Barker LR, Burton JR, Zieve PD (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore. 1995. p.166.
- [11] Ray WA, Chung CP, Murray KT, *et al.* Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 2009; 360:225.
- [12] Fischer SP, Schmiesing CA, Guta CG, Brock-Utne JG. General anesthesia and chronic amphetamine use: should the drug be stopped preoperatively? *Anesth Analg.* 2006; 103:203.
- [13] Van Lier F, Schouten O, Hoeks SE, *et al.* Impact of prophylactic beta-blocker therapy to prevent stroke after noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2010; 105:43.
- [14] Metz S, Klein C, Morton N. Rebound hypertension after discontinuation of transdermal clonidine therapy. *Am J Med.* 1987; 82:17.
- [15] Engelman RM, Hadji-Rousou I, Breyer RH, *et al.* Rebound vasospasm after coronary revascularization in association with calcium antagonist withdrawal. *Ann Thorac Surg.* 1984; 37:469.
- [16] Finegan BA, Hussain MD, Tam YK. Pharmacokinetics of diltiazem in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ther Drug Monit.* 1992; 14:485.
- [17] Hollmann C, Fernandes NL, Biccard BM. A Systematic Review of Outcomes Associated With Withholding or Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Before Noncardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2018; 127:678.
- [18] Nielson E, Hennrikus E, Lehman E, Mets B. Angiotensin axis blockade, hypotension, and acute kidney injury in elective major orthopedic surgery. *J Hosp Med.* 2014; 9:283.
- [19] Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30:340.
- [20] Ward N, Roth JS, Lester CC, *et al.* Anxiolytic medication is an independent risk factor for 30-day morbidity or mortality after surgery. *Surgery.* 2015; 158:420.