

Disfunção diastólica e sua importância para o anestesiológico

Diastolic dysfunction and its importance to the anesthesiologist

Jaci Custódio Jorge¹, Ana Luiza Murta Timponi de Moura², Nicole Silvestre Monteiro²

RESUMO

O objetivo deste artigo é fazer uma revisão das alterações fisiopatológicas da disfunção diastólica (DD), além de indicar as causas que originam esta doença, mostrar a importância de se conhecerem as interações dos agentes anestésicos e as repercussões das alterações hemodinâmicas nos pacientes portadores de DD.

Palavras-chave: Sístole; Anormalidades Cardiovasculares; Função Atrial Esquerda; Fibrilação Atrial; Disfunção Ventricular Esquerda; Insuficiência Cardíaca Diastólica; Ecocardiografia; Hemodinâmica; Anestésicos.

¹ Responsável pelo CET/SBA/MEC do Ipsemg – Belo Horizonte, MG – Brasil.
Coordenador do Serviço de Anestesiologia do Hospital Vera Cruz, Belo Horizonte, MG – Brasil.
Título Superior de Anestesiologia fornecido pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia.
Anestesiologista do Hospital Ipsemg.
² ME3 de Anestesiologia do CET/SBA/MEC do Ipsemg.

ABSTRACT

The aim of this paper is to review the pathophysiological changes of diastolic dysfunction (DD), besides pointing out the causes of this disease, showing the importance of knowing the interactions of anesthetics and the effects of hemodynamic changes in patients with DD.

Key words: Systole; Cardiovascular Abnormalities; Atrial Function, Left; Atrial Fibrillation; Ventricular Dysfunction, Left; Heart Failure, Diastolic; Echocardiography; Hemodynamics; Anesthetics.

INTRODUÇÃO

Os avanços na avaliação cardiológica pré-operatória, a partir do uso cada vez mais expressivo do ecocardiograma transtorácico (ETT), têm permitido o diagnóstico de um distúrbio muito frequente da função miocárdica, conhecido como disfunção diastólica (DD) do ventrículo esquerdo (VE).

Define-se como DD a alteração do relaxamento diastólico do ventrículo, caracterizada pela redução da complacência ventricular e dificuldade do enchimento ventricular. Existem dois tipos de DD: com função sistólica (FS) preservada e DD associada à disfunção sistólica. Nesta revisão, será abordado somente o quadro clínico de DD com FS preservada, devido à sua alta prevalência.

EPIDEMIOLOGIA

A DD com FS preservada pode ser responsável por 40 a 50% dos quadros de insuficiência cardíaca (IC).^{1,2} A incidência desse distúrbio aumenta com a idade, atingindo cerca de 50% da população acima de 70 anos³, havendo também alta incidência

Instituição:
Hospital IPSEMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Jaci Custódio Jorge
Av. Professor Cândido Holanda, 120/301
Bairro: São Bento.
CEP: 30301-340
Belo Horizonte, MG – Brasil.
E-mail: jacic@globo.com

no sexo feminino (pós-menopausa). A mortalidade anual de pacientes portadores de DD varia de 9 a 28% (sendo quatro vezes mais alta que nos pacientes são, quando comparados com a mesma faixa etária).⁴ Algumas publicações, tais como *Framingham Heart Study* e o *Cardiovascular Health Study*, apresentaram prevalência de DD com função sistólica preservada (FEVE > 50%) em 51 e 52% dos casos de insuficiência cardíaca, respectivamente.⁵

FISIOPATOLOGIA

Normalmente, 80% do enchimento ventricular ocorrem nos dois terços iniciais da diástole - também denominado de fase enchimento protodiastólico ou enchimento rápido - e os 20% restantes, no final da diástole, ou seja, durante a sístole atrial. O grau de relaxamento diastólico do ventrículo depende da recaptção do cálcio do citoplasma pelo sarcolema via bomba ATPase Ca⁺⁺. A redução da atividade dessa bomba (por exemplo, nos quadros de isquemia miocárdica) provoca aumento do cálcio citosólico e redução do relaxamento diastólico.⁶

O VE sofre algumas alterações na DD, tais como: diminuição da sua cavidade, redução da complacência, redução do volume diastólico final, aumento da pressão diastólica final, aumento da pressão no átrio esquerdo, limitação do enchimento protodiastólico e mais dependência da contração atrial para o enchimento ventricular. O aumento da pressão do átrio esquerdo é transmitido de forma retrógrada para a veia pulmonar e o leito capilar pulmonar. Nesses pacientes, existe prejuízo no relaxamento diastólico isovolumétrico, na complacência do VE, no enchimento ventricular protodiastólico e tardio, aumentando, assim, a responsabilidade da contração atrial na complementação do enchimento do VE.^{7,8}

Do ponto de vista fisiopatológico, pode-se afirmar que o estresse anestésico-cirúrgico, com as suas alterações neuroendócrino-metabólicas (aumentos do ACTH, TSH, catecolaminas e glucagon), o aumento da volemia, da frequência cardíaca e da pressão arterial podem provocar instabilidade hemodinâmica e até mesmo edema agudo de pulmão. Nos momentos atuais, é de fundamental importância que o anestesiológico tenha melhor conhecimento da DD e de suas implicações durante o ato anestésico-cirúrgico.^{7,9}

DIAGNÓSTICO E FATORES DE RISCO

Segundo Sanders *et al.*⁶, o ETT é o método mais eficaz para se fazer o diagnóstico de DD. Nesse estudo, ele demonstra que pelo ETT é possível reconhecer diferentes padrões de enchimento ventricular, classificados em quatro categorias distintas: enchimento ventricular normal, atraso no relaxamento ventricular, restritivo e pseudonormal. O doppler de um paciente saudável, em ritmo sinusal, exibe dois picos, no perfil de enchimento diastólico do VE, que ocorrem em resposta ao gradiente de pressão entre o átrio esquerdo (AE) e o VE. Um pico, protodiastólico, segue a abertura da valva mitral; e o outro pico, na diástole tardia, é devido à contração atrial. O padrão normal é caracterizado por predomínio do enchimento ventricular durante o enchimento protodiastólico rápido e modesto enchimento secundário à contração atrial. Isso pode ser quantificado pelas medidas da velocidade do fluxo diastólico máximo, durante o enchimento rápido do VE, definido como onda "E", e pela velocidade de fluxo máximo durante a contração atrial, denominado onda "A". A relação onda E/A, em pacientes saudáveis, é maior que 1. O ETT dos pacientes com DD pode apresentar três alterações, que o anestesista deve saber interpretar, baseados na relação entre as ondas "E" e "A". O primeiro padrão de enchimento anormal é caracterizado por atraso do relaxamento ventricular, redução do gradiente de pressão entre o AE e o VE, redução do enchimento protodiastólico e mais importância relativa da contração atrial para o enchimento ventricular. Isso resulta na reversão da razão E/A ($E/A < 0,8$) encontrada no estágio inicial da doença. Também pode estar presente nos pacientes com hipertrofia de VE, hipertensão arterial, doença arterial coronariana e em pacientes idosos que não apresentam doenças cardiovasculares. O segundo padrão exibe aumento na pressão do AE que compensa o retardo no relaxamento diastólico ventricular, o que restaura o gradiente de pressão AE/VE. Em vez de o VE "sugar" o conteúdo atrial no período protodiastólico, o AE "empurra" esse volume sanguíneo para o VE. Essa anormalidade é conhecida como pseudonormalização, devido à aparência normal da razão E/A ($E/A > 0,8$ e < 2). Os pacientes podem apresentar dilatação do AE, devido à sobrecarga de volume e pressão, e alto risco de fibrilação atrial e fenômenos tromboembólicos. Para diferenciar o padrão normal do pseudonormal, é necessário reduzir a pré-carga do pacien-

te, usando nitroglicerina ou manobra de Valsalva, e assim revelar um padrão de relaxamento retardado (onda E < A). No terceiro padrão, chamado restritivo, o enchimento protodiastólico está anormalmente aumentado (pressões de enchimento elevadas), a contratilidade do AE está diminuída e a razão E/A > 2, refletindo avanço no estágio da doença. É encontrado em pacientes com grave disfunção diastólica, no estágio final das miocardiopatias dilatadas e na congestão pulmonar. Similar à pseudonormalização, a doença restritiva pode ser reversível ou irreversível, sendo distinguidas uma da outra a partir da redução da pré-carga, conforme descrito anteriormente. Nesse estudo, os autores informam que pacientes com restrição do enchimento diastólico têm mais complicações do que os com padrão de enchimento pseudonormal ou relaxamento anormal e que a IC sintomática aumenta a morbidade pós-operatória em pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas. Entretanto, o valor prognóstico da DD isolada assintomática no pós-operatório ainda não é bem estabelecido.^{6,10}

Flu *et al.*¹⁰ demonstraram, em trabalho recentemente publicado, que pacientes portadores de DD isolada assintomática têm risco aumentado de eventos cardiovasculares em 30 dias e em longo prazo, quando submetidos à cirurgia vascular aberta. Foram selecionados 1.005 pacientes, avaliados previamente pelo ETT, que seriam submetidos à cirurgia vascular, sendo 649 (65%) submetidos à cirurgia aberta e 356 (35%) à cirurgia endovascular. A maioria tinha idade média de 67 anos (77%). A disfunção ventricular estava presente em 506 pacientes (50%), sendo que 403 (80%) eram assintomáticos e 103 (20%), sintomáticos. Dos assintomáticos, 209 (52%) tinham disfunção diastólica isolada e os demais assintomáticos, 194 (48%), tinham disfunção sistólica. Para os dois tipos de procedimentos houve ajuste adicional de medicamentos (beta-bloqueadores, estatinas, bloqueadores de receptores de angiotensina e diuréticos), sem alteração no valor prognóstico de disfunção do VE em 30 dias de evolução. Em 30 dias, 164 (16%) pacientes faleceram, sendo 107 (11%) deles por eventos cardiovasculares. Desse total, 15 (3%) tinham função de VE normal, 21 (10%) tinham DD assintomática, 31 (16%) disfunção sistólica assintomática e 40 (39%) tinham insuficiência ventricular sintomática. Dos 107 pacientes, 48 (52%) tiveram isquemia miocárdica ou infarto agudo do miocárdio. No presente estudo, houve aumento da mortalidade cardiovascular em 30 dias nos pacientes com DD ou sistólica assintomáticas,

quando submetidos a cirurgias abertas. Já nas cirurgias endovasculares, isso só aconteceu nos pacientes sintomáticos.

É importante também distinguir a DD da IC diastólica. A DD é um estágio no qual o relaxamento anormal ou redução da complacência do VE é compensado pelo aumento da pressão no AE, o que mantém a pré-carga de VE adequada.⁶ Esses pacientes podem ser classificados como estágio A ou B pela *American College of Cardiology* e a *American Heart Association* (ACC/AHA), desde que sejam assintomáticos. A progressão para IC diastólica, estágio C e D ACC/AHA, é caracterizada por sinais e sintomas de IC, com FEVE > 50%, na ausência de doença valvular e com evidências de DD ao ETT.⁶ Esses autores sugerem que a realização do ETT na avaliação pré-operatória de rotina de pacientes portadores de DD isolada assintomáticos, quando submetidos a cirurgias vasculares abertas, pode ser de estimado valor prognóstico.

São considerados fatores de risco para insuficiência cardíaca diastólica: mulher hipertensa com mais de 70 anos, hipertensão sistólica isolada, diabetes *mellitus*, insuficiência renal crônica, hipertrofia de VE, isquemia do miocárdio prévia, fibrilação atrial, ganho de peso recente (sobrecarga volêmica), intolerância ao exercício e valores do BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) > 120 pg/mL.⁸

CAUSAS

Entre as causas da disfunção diastólica, pode-se citar aquelas relacionadas à hipertrofia miocárdica patogênica (tendo como causa primária a miocardiopatia hipertrófica ou podendo ser secundária à hipertensão arterial sistêmica), relacionadas ao envelhecimento (miocardioesclerose), à fibrose isquêmica e à miocardiopatia restritiva (distúrbios infiltrativos e doenças de armazenamento) e relacionadas aos distúrbios endomiocárdicos (fibrose endomiocárdica).¹¹

IMPLICAÇÕES PERIOPERATÓRIAS E CUIDADOS ANESTÉSICOS

A DD é considerada precursora da insuficiência cardíaca diastólica, é também um preditor de risco independente para dificuldade de desmame do *bypass* cardiopulmonar¹² e é reconhecida como um marcador precoce em potencial de isquemia miocárdica,^{13,14}

O anestesista deve estar apto a identificar o paciente de risco, as situações de risco e as drogas que afetam a função diastólica do coração, seja no período perioperatório ou na unidade de cuidados intensivos. No período perioperatório, existe a possibilidade de ocorrência de descompensação de disfunção diastólica crônica ou indução de disfunção diastólica aguda. A fibrilação atrial, isquemia miocárdica, sepse e insuficiência renal são fatores que podem precipitar esse quadro, sendo que a hipertensão não controlada está presente em 50% dos casos.¹⁵ Por isso, completa assistência pré-operatória para estratificação de risco desses pacientes se torna mandatória. É relevante, principalmente nos idosos, questionar sobre a capacidade funcional e ter como referência a *guideline* publicado pela ACC/AHA para avaliação de pacientes cardiopatas submetidos à cirurgia não cardíaca¹⁶. Na investigação diagnóstica, devem ser solicitados ECG de 12 derivações, o ETT, radiografia de tórax, ampla revisão laboratorial, incluindo eletrólitos séricos, peptídeo natriurético tipo-B (BNP).^{8,17}

Evidências sugerem que pressões de enchimento diastólico do VE elevadas podem ser o fator mais importante para piores prognósticos do que simplesmente a existência do atraso do relaxamento ou alterações na pós-carga.¹⁸

Além disso, independentemente da função sistólica, também são consideradas preditores de mortalidade em cirurgia cardíaca, preditores de mais longo tempo de internação hospitalar e de mais permanência na UTI após cirurgia cardíaca. Estudos também observaram alta incidência de readmissão na UTI, com necessidade de reintubação, naqueles pacientes que apresentavam disfunção diastólica e aumento no tamanho do átrio esquerdo.^{19,20}

Apesar de não haver alguma estratégia para melhorar a função diastólica agudamente, alguns cuidados específicos são necessários no manejo desses pacientes. É de fundamental importância prevenir e tratar imediatamente os distúrbios do ritmo cardíaco, precipitados por hipo ou hipercalemia, hipovolemia ou anemia, uma vez que eles diminuem o tempo diastólico, reduzindo também o tempo de enchimento ventricular e a perfusão coronariana.^{15,21,22} O fluxo sanguíneo coronariano é maior durante o relaxamento isovolumétrico, por isso o retardo no relaxamento compromete a perfusão coronariana no início da diástole²². Estratégias de proteção do miocárdio são de grande importância. Como mencionado previamente, o controle do cálcio no miocárdio está comprome-

tido na DD (redução do limiar arritmogênico) e isso deve ser levado em conta na escolha de agentes inotrópicos ou de outras drogas. Fármacos lusitropicos, como a milrinona, podem trazer particular benefício no desmame do *bypass* cardiopulmonar. Além disso, beta-bloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio não di-idropiridínicos têm sido propostos para a prevenção e tratamento das taquiarritmias e consequente redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio, prevenindo, assim, isquemia perioperatória.^{5,6,15,21,22}

Os principais efeitos do envelhecimento no sistema cardiovascular são os aumentos da rigidez arterial e da rigidez do miocárdio, comprometimento da responsividade beta-adrenérgica, prejuízo da função endotelial, redução da função do nó sinoatrial, redução da responsividade dos barorreceptores e a resultante redução acentuada da reserva cardiovascular.⁸

Segundo Muravchick *et al.*²¹, os idosos têm elevado tônus simpático em repouso e, com o envelhecimento, há redução da resposta inotrópica e cronotrópica à estimulação adrenérgica e beta-agonista. Além disso, eles possuem mais intolerância à variação da volemia: o aumento pode gerar congestão pulmonar e a redução pode acarretar hipotensão arterial. Normalmente, eles se apresentam, no dia da cirurgia, depletados de volume, devido à redução da ingestão hídrica, uso de diuréticos e alterações da função renal. Portanto, a indução anestésica no paciente idoso pode vir acompanhada de profunda hipotensão arterial, devido a todos os fatores que levam à depleção volêmica, à redução do tônus simpático basal e sua maior dependência da pré-carga para a manutenção do seu débito cardíaco. Da mesma forma, pequenas reduções no retorno venoso, como aquelas que ocorrem na ventilação com pressão positiva, perda do volume sanguíneo efetivo ou drogas venodilatadoras, levam ao comprometimento significativo do DC. É de grande relevância manter, em pacientes idosos, frequência cardíaca entre 60 e 80 bpm e evitar alterações bruscas na pressão arterial sistêmica. A utilização de drogas, como vasopressores e/ou vasodilatadores em baixas doses, pode amenizar as alterações fisiológicas relacionadas à anestesia, trazendo grandes benefícios ao paciente com DD. A finalidade é preservar a distensibilidade vascular, evitar reduções na pré-carga e na pressão de perfusão coronariana e manter o débito cardíaco com o mínimo trabalho do miocárdio. De acordo com esses autores, pacientes com DD toleram menos a reposição volêmica rápida. Esses pacientes devem ser hidratados de

maneira cautelosa, pois na sala de recuperação pós-anestésica, quando os efeitos da anestesia começam a cessar (seja ela geral ou bloqueio neuroaxial), há o restabelecimento do tônus simpático, na presença de um miocárdio pouco complacente, o que leva à intolerância ao aumento do volume sanguíneo efetivo. Com a DD, os pacientes ficam mais dependentes do ritmo sinusal para o completo enchimento ventricular. A hipoxemia por edema agudo de pulmão e a fibrilação atrial são as duas complicações mais frequentes que acontecem na sala de recuperação pós-anestésica como consequência da sobrecarga de volume nesses pacientes.⁸

Os anestésicos voláteis prolongam o relaxamento isovolumétrico do VE de maneira dose-dependente, prejudicam o inotropismo, o lusitropismo e fazem vasodilatação arterial e venosa. Porém, em modelos animais com cardiomiopatia, apesar de produzirem efeitos inotrópicos negativos, foi observado melhora no enchimento e no relaxamento do VE. Isso se deve, provavelmente, a reduções na pré e na pós-carga.⁹

Em estudo recentemente publicado, Sarkar *et al.*⁹ avaliaram e compararam os efeitos do isoflurano, sevoflurano e desflurano na função diastólica de pacientes com relaxamento diastólico anormal, que seriam submetidos à cirurgia cardíaca, a partir da ecocardiografia transesofágica perioperatória. Parâmetros hemodinâmicos foram medidos e comparados antes e depois da administração de tais drogas. Eles demonstraram que, em concentrações clínicas (aproximadamente 1 CAM), isoflurano, sevoflurano e desflurano reduzem a pressão arterial e a resistência vascular sistêmica, provocando melhora no índice de relaxamento diastólico do VE. Os autores atribuíram essa melhora à significativa redução da pós-carga provocada por esses agentes, já que outros trabalhos sugerem que os anestésicos inalatórios não alteram as propriedades viscoelásticas intrínsecas do miocárdio. Isso sugere que os efeitos positivos dos anestésicos inalatórios no relaxamento ventricular podem, no futuro, influenciar o manejo perioperatório dos pacientes com DD previamente diagnosticada.

CONCLUSÃO

A realização do diagnóstico de DD assintomática na avaliação pré-operatória pelo cardiologista, a partir da realização do ETT, está ganhando cada vez mais importância. Não obstante, este artigo de revisão mostra

que, mesmo sem diagnóstico prévio da DD, o anestesiolista deve partir do princípio de que os pacientes idosos, hipertensos, diabéticos, coronariopatas, com insuficiência renal crônica, fibrose isquêmica e distúrbios infiltrativos do miocárdio são todos potencialmente portadores de alterações do relaxamento diastólico do VE. Fica também esclarecido que são pacientes que não toleram as variações da frequência cardíaca, da pressão arterial e, principalmente, da volêmia. Os agentes anestésicos inalatórios (isoflurano, sevoflurano e desflurano) não têm influência significativa no relaxamento diastólico do ventrículo esquerdo.

REFERÊNCIAS

1. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodehffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the epidemic. *JAMA*. 2003; 289:194-202.
2. Groban L. Diastolic dysfunction in the elderly. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005; 19:228-36.
3. Zille MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part 1: diagnosis and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002; 105:1387-93.
4. Grossman W. Defining diastolic dysfunction. *Circulation*. 2000; 101:2020-1.
5. Mesquita ET, Sócrates J, Rassi S, Villacorta H, Mady C. Insuficiência Cardíaca com Função Sistólica Preservada. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 82(4):494-9.
6. Sanders D, Dudley M, Groban L. Diastolic Dysfunction, Cardiovascular Aging, and the Anesthesiologist. *Anesthesiol Clin*. 2009; 27(3):497-517.
7. Apostolakis EE, Baikoussis NG, Parissis H, Simenlakis SN, Papadopolus GS. Left ventricular diastolic of the cardiac surgery patient; a point of view for the cardiac surgeon and cardio-anesthesiologist. *J Cardiothor Surg*. 2009; 4:01-10.
8. Kitzman DW, Groban L. Exercise intolerance. *Heart Fail Clin*. 2008; 4:99-115.
9. Sarkar S, Biswas RG, Rupert E. Echocardiographic evaluation and comparison of the effects of isoflurane and desflurane on left ventricular relaxation indices in patients with diastolic dysfunction. *Ann Cardiac Anaesth*. 2010; 13(2):130-7.
10. Flu WJ, Kuijk SE, Kuiper R, Schouten O, et al. Don Poldermans. Prognostic implications of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiol Clin*. 2009; 27(3):497-517.
11. Freire CMV, Moura ALMT, Barbosa MM, Machado LJC, Nogueira AI, Ribeiro-Oliveira Jr A. Left Ventricle Diastolic Dysfunction: na Update. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007 mar.; 51(2):168-75.
12. Massie BM. Insuficiência cardíaca: fisiopatologia e diagnóstico. In: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil medicina*. 23th Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p.412

13. Higashita R, Sugawara M, Kondoh Y, et al. Changes in diastolic regional stiffness of the left ventricle before and after coronary artery bypass grafting. *Heart Vessels*. 1996; 11:145-51.
14. Kunichika H, Katayama K, Sakai H, et al. The effect of left ventricular chamber compliance on early diastolic filling during coronary reperfusion. *Jpn Circ J*. 1995;59:762-71.
15. Pirracchio BR, Cholley S, De Hert A, Cohen S, Mebazaa A. Diastolic heart failure in anaesthesia and critical care. *Br J Anaesth*. 2007; 98 (6):707-21.
16. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation*. 2007; 116:1971-96.
17. Flu WJ, van Kuijk JP, Hoeks SE, et al. Prognostic implications of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology*. 2010; 112:1316-24.
18. Møller JE, Søndergaard E, Poulsen SH, et al. Pseudonormal and restrictive filling patterns predict left ventricular dilation and cardiac death after a first myocardial infarction: a serial color M-mode Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:1841-6.
19. Møller JE, Pellikka PA, Hillis GS, et al. Prognostic importance of diastolic function and filling pressure in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006; 114:438-44.
20. Sanders D, Houle T, Kon N, Zvara D, Groban L. Diastolic dysfunction predicts adverse outcome after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;109:A1592.
21. Muravchick S. Anesthesia for the geriatric patient. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. *Clinical anesthesia*. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2006. 1221p.
22. Pagel PS, Farber NE, Pratt PF, Warltier DC. Cardiovascular Pharmacology. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. New York: Elsevier; 2010. p. 598-602.