



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Efeito de diferentes doses de esmolol sobre a resposta hemodinâmica, BIS e resposta de movimento durante a intubação orotraqueal: estudo prospectivo, randômico e duplo-cego

Mensure Yılmaz Çakırgöz^{a,*}, Aydın Taşdöğen^b, Çimen Olguner^b, Hülya Korkmaz^b, Ertuğrul Öğün^b, Burak Küçükebe^b e Esra Duran^b

^a Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Okmeydani Training and Research Hospital, Istambul, Turquia

^b Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Dokuz Eylül University, School of Medicine, Izmir, Turquia

Recebido em 12 de agosto de 2013; aceito em 2 de setembro de 2013

Disponível na Internet em 29 de agosto de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Profundidade da anestesia;
Propofol;
Intubação;
Índice bispectral;
Esmolol

Resumo

Objetivo: Estudo prospectivo, randômico e duplo-cego planejado para identificar a dose ideal de perfusão de esmolol para suprimir o aumento dos valores do BIS e os movimentos e respostas hemodinâmicas à intubação traqueal.

Materiais e Métodos: 120 pacientes foram randomicamente alocados em dos três grupos, usando o método duplo-cego. Propofol (2,5 mg kg⁻¹) foi administrado para indução da anestesia. Após a perda da consciência e antes da administração de rocurônio (0,6 mg kg⁻¹), um torniquete foi aplicado a um braço e insuflado a 50 mm Hg acima da pressão sistólica. Os pacientes foram divididos em três grupos; uma dose de 1 mg kg⁻¹ h⁻¹ de esmolol foi administrada como carga e perfusão de 50 µg kg⁻¹ min⁻¹ de esmolol foi iniciada no Grupo ES50, 150 µg kg⁻¹ min⁻¹ no Grupo ES150 e 250 µg kg⁻¹ min⁻¹ no Grupo ES250. Cinco minutos após o início da perfusão, a traqueia foi intubada; o total de movimentos no primeiro minuto após a intubação orotraqueal foi registrado.

Resultados: A incidência da resposta de movimentos e os valores máximos de ΔBIS foram comparáveis nos grupos ES250 e ES150, mas esses valores foram significativamente mais elevados no Grupo ES50 que nos outros dois grupos. Nos três grupos, os valores de frequência cardíaca e pressão arterial média foram significativamente maiores no primeiro minuto pós-intubação, comparados aos valores pré-intubação ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à frequência cardíaca e pressão arterial média durante o período de estudo.

Conclusão: Na prática clínica, acreditamos que após uma dose com carga de 1 mg kg⁻¹, uma dose de 150 µg kg⁻¹ min⁻¹ de esmolol iv é suficiente para suprimir a resposta à intubação traqueal sem aumentar os efeitos colaterais.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: drmensure@gmail.com (M.Y. Çakırgöz).

KEYWORDS

Depth of anesthesia;
Propofol;
Intubation;
Bispectral index;
Esmolol

The effect of different doses of esmolol on hemodynamic, bispectral index and movement response during orotracheal intubation: prospective, randomized, double-blind study

Abstract

Objective: A prospective, randomized and double-blind study was planned to identify the optimum dose of esmolol infusion to suppress the increase in bispectral index values and the movement and hemodynamic responses to tracheal intubation.

Materials and methods: 120 patients were randomly allocated to one of three groups in a double-blind fashion. 2.5 mg kg⁻¹ propofol was administered for anesthesia induction. After loss of consciousness, and before administration of 0.6 mg kg⁻¹ rocuronium, a tourniquet was applied to one arm and inflated to 50 mm Hg greater than systolic pressure. The patients were divided into 3 groups; 1 mg kg⁻¹ h⁻¹ esmolol was given as the loading dose and in Group Es50 50 µg kg⁻¹ min⁻¹, in Group Es150 150 µg kg⁻¹ min⁻¹, and in Group Es250 250 µg kg⁻¹ min⁻¹ esmolol infusion was started. Five minutes after the esmolol has been begun, the trachea was intubated; gross movement within the first minute after orotracheal intubation was recorded. *Results:* Incidence of movement response and the ΔBIS max values were comparable in Group Es250 and Group Es150, but these values were significantly higher in Group Es50 than in the other two groups. In all three groups in the 1st minute after tracheal intubation heart rate and mean arterial pressure were significantly higher compared to values from before intubation ($p < 0.05$). In the study period there was no significant difference between the groups in terms of heart rate and mean arterial pressure.

Conclusion: In clinical practise we believe that after 1 mg kg⁻¹ loading dose, 150 µg kg⁻¹ min⁻¹ iv esmolol dose is sufficient to suppress responses to tracheal intubation without increasing side effects.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Durante a intubação anestésica, a intubação traqueal é um dos estímulos nocivos mais intensos e pode induzir movimentos e respostas hemodinâmicas e aumentar o índice bispectral (BIS).¹⁻³ As alterações hemodinâmicas devido à intubação traqueal, semelhante às alterações devido a outros estímulos relacionados à cirurgia, como anestesia e incisões na pele, muitas vezes são transitórias. No entanto, em pacientes com doença arterial coronariana, hipertensão arterial (HTA) ou história de doença cerebrovascular, um possível aumento dos parâmetros hemodinâmicos pode causar isquemia do miocárdio, arritmia, infarto ou hemorragia cerebral.^{1,2} A estreita relação entre taquicardia e isquemia do miocárdio sugeriu o uso de bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos para a supressão da resposta hemodinâmica à intubação traqueal.³⁻⁵

Durante a anestesia, principalmente para o tratamento de HTA e taquicardia, os antagonistas dos receptores adrenérgicos-β₁ são indicados, pois comprovaram em estudos clínicos que possuem um papel na modulação da dor.⁶⁻¹³ Embora o mecanismo seja desconhecido, sabe-se que a perfusão de esmolol suprime o aumento do BIS e a resposta de movimentos associados à intubação traqueal, em comparação com placebo.^{14,15} Porém, não encontramos estudo da relação entre os efeitos de esmolol em diferentes doses de perfusão. A hipótese deste estudo foi que as respostas à intubação traqueal com o aumento dos movimentos e do BIS seria suprimida devido ao efeito antinociceptivo de

esmolol, dependendo da dose, e causaria uma redução do aumento do BIS e dos movimentos após a intubação traqueal. Para testar essa hipótese e identificar a dose ideal de perfusão para suprimir esse aumento e a resposta hemodinâmica à intubação traqueal, um estudo prospectivo, randômico e duplo-cego foi idealizado.

Métodos

Após obter a aprovação do Comitê de Ética para Estudos Clínicos da Faculdade de Medicina da Universidade Dokuz Eylül e os termos de consentimento informado assinados pelos pacientes, o estudo prospectivo, randômico e duplo-cego foi concluído. Cento e vinte pacientes adultos, estado físico ASA I-II, idades entre 18 e 65 anos, submetidos a cirurgias eletivas, exceto cirurgias de cabeça, pescoço e cardíaca, foram incluídos no estudo.

Pacientes com intubação ou manejo difícil das vias aéreas, índice de massa corporal > 30 kg/m², FC < 60 bpm⁻¹, pressão arterial sistólica (PAS) < 100 mm Hg, doenças cardíacas, diabetes melito, insuficiência renal, insuficiência hepática, DPOC, asma, doença reativa das vias aéreas, refluxo gastroesofágico sintomático e aqueles com doenças neuropsiquiátricas ou neurológicas, gestantes e lactantes, pacientes com história de uso de opiáceos, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos, anticonvulsivantes, clonidina, bloqueadores de receptores β-adrenérgicos ou abuso de álcool e os pacientes com história de reação alérgica aos medicamentos do estudo foram excluídos.

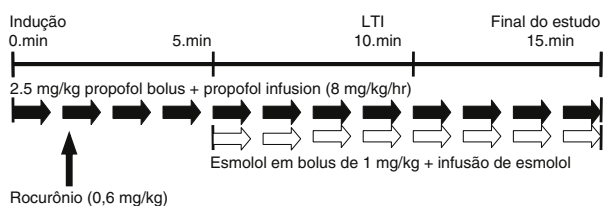


Figura 1 Fluxograma do estudo.

Nenhum medicamento foi administrado no pré-operatório. A anestesia foi administrada após o acesso vascular com cânula de calibre 18 e perfusão intravenosa de 10 mL kg⁻¹ de NaCl a 9%. Depois de serem levados para a mesa de operação, oxigênio (6 L/min) foi administrado via máscara. Pressão arterial não-invasiva, eletrocardiograma (ECG), oximetria de pulso e temperatura esofágica após intubação foram monitorados em todos os pacientes. Os valores basais de FC, pressão arterial média (PAM) não-invasiva e saturação periférica de oxigênio (SpO₂) foram registrados. Após monitoramento padrão, os pacientes foram monitorados com o dispositivo BIS XP A-2000 (Aspect Medical Systems, Newton, MA, EUA). Os valores mensurados para o controle do BIS foram registrados após a conclusão do teste de contato.

Após a pré-oxigenação para induzir a anestesia, 2,5 mg kg⁻¹ de propofol (1% PropofolR, Fresenius, Áustria) foram administrados por 20 s e a perfusão com 8 mg kg⁻¹ h⁻¹ de propofol foi iniciada. Após a perda do reflexo ciliar, a fração de CO₂ ao final da expiração (ET_{CO₂}) a 35–40 mm Hg foi mantida com inalação de O₂ a 100% via máscara (fig. 1). A resposta de movimentos à intubação traqueal foi avaliada com a técnica de isolamento do antebraço. Para esse fim, após a perda de consciência, o manguito foi insuflado no braço sem iv. Após atingir uma pressão arterial sistólica de 50 mm Hg, uma dose de rocurônio (0,6 mg kg⁻¹) foi administrada para o relaxamento muscular.¹⁶ Após 5 min de perfusão com propofol, todos os pacientes receberam esmolol (BreviblocR Eczacibasi, Baxter, EUA) em dose carga de 1 mg kg⁻¹ em volume total de 15 mL de NaCl a 0,9%. Os pacientes foram randomicamente distribuídos (método de envelopes lacrados) em três grupos e, após 1 min, o medicamento do estudo foi administrado por um anestesiolegista ciente da quantidade do medicamento. A dose foi calculada para cada paciente com uma seringa perfusora de 50 mL (10 mg/mL): Grupo ES50 (n = 40), perfusão de 50 mg kg⁻¹ min⁻¹ de esmolol; Grupo ES150 (n = 40), perfusão de 150 mg kg⁻¹ min⁻¹ de esmolol e Grupo ES250 (n = 40), perfusão de 250 mg kg⁻¹ min⁻¹. Após 5 min de perfusão, um assistente de anestesia, cego para a quantidade de medicamento administrado, intubou os pacientes. Cinco minutos após intubação, a perfusão de esmolol foi encerrada. No período do estudo, a anestesia foi mantida com perfusão de propofol (8 mg kg⁻¹ h⁻¹) e mistura de 50% ar-O₂. Ao final do estudo, o responsável pelo centro cirúrgico e ciente da quantidade de medicamentos anestésicos administrados aos pacientes deixou a equipe.

Antes da indução realizada por um anestesiolegista, cego para a quantidade do medicamento em estudo (controle), nos minutos 1, 3 e 5 após o início da perfusão de propofol e do início da perfusão de esmolol ao quinto minuto após a intubação, os valores de FC, PAM, BIS e SpO₂ foram

registrados em intervalos de um minuto. Após o estímulo doloroso, os valores do ΔBIS (diferença entre o valor do BIS pré-intubação traqueal e o valor máximo dentro de cinco minutos pós-intubação traqueal) foram registrados após a intubação.¹⁶ O tempo entre a abertura da boca de cada paciente e a insuflação do balonete do tubo traqueal foi registrado e definido como o tempo de intubação. Os pacientes que exigiram tentativas de intubação repetidas e mais de 30 s para a intubação foram excluídos do estudo. Dentro de 1 min após a intubação, o movimento do braço do paciente no qual o manguito foi colocado foi aceito como um valor positivo, e o ar do manguito foi despressurizado.

Durante o período de estudo, para hipotensão (PAM < 60 mm Hg), a perfusão intravenosa de líquidos foi aumentada e, se não houvesse melhora dentro de 5 min, 5 mg de efedrina (efedrina, Haver, Istambul, Turquia) eram administrados. Para bradicardia (FC < 50 bpm⁻¹), 0,5 mg de atropina (sulfato de atropina, Haver, Istambul, Turquia) eram acrescentados. Os efeitos secundários, incluindo hipotensão, bradicardia, arritmia, tosse, soluços, aumento da resistência das vias aéreas, broncoespasmo e outros foram registrados.

Após uma hora em unidade de recuperação, a seguinte pergunta foi feita aos pacientes para avaliar a conscientização de eventos intraoperatórios: "Você se lembra de algum evento que aconteceu no início ou no final da operação?". As respostas foram registradas.

Análise do poder estatístico

No estudo conduzido por Menigaux et al.,¹⁴ considerando as alterações dos valores de ΔBIS, cada grupo devia conter no mínimo 19 pacientes para obter um poder de 80% (α = 0,05); Guignard et al.¹⁷ relataram que 21 pacientes seriam necessários, considerando os achados da resposta de movimento. Os três grupos deste estudo formaram um total de 120 pacientes (n = 40).

Análise estatística

Os dados foram compilados usando o programa SPSS 11.0 para Windows. Para determinar se os parâmetros tiveram distribuição normal, o teste de Kolmogorov-Smirnov e diagramas de blocos foram usados. Para comparar as médias dos valores entre os grupos, ANOVA de variância simples e *post hoc* de Tukey foram usadas. As variações intragrupo foram analisadas com o teste-*t* de amostras pareadas. Os dados não paramétricos foram analisados com o teste do qui-quadrado. Um valor-*p* < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Não houve diferença entre os grupos em relação à idade, peso, altura, gênero, estado físico ASA e tempo de intubação traqueal. A intubação traqueal foi realizada em 9-4 s (tabela 1). No Grupo ES250, dois pacientes foram excluídos do estudo devido à FC < 60 bpm⁻¹ pós-indução e um paciente devido à intubação difícil. No total, os dados de 117 pacientes foram analisados.

Tabela 1 Dados demográficos e duração de LTI (média \pm desvio padrão)

Grupo	Grupo Es250 (n=38)	Grupo Es150 (n=39)	Grupo Es50(n=40)
Idade (anos)	36,63 \pm 10,55	40,12 \pm 9,66	37,20 \pm 9,01
Peso (kg)	67,16 \pm 10,55	68,39 \pm 12,23	66,90 \pm 10,84
Altura (cm)	168,37 \pm 7,64	168,36 \pm 8,47	166,75 \pm 8,62
ASA (I/II)	37/1	39/0	40/0
Gênero(F/M)	27/11	27/12	30/10
Duração de LTI (s)	10,47 \pm 1,47	10,89 \pm 1,13	10,30 \pm 1,02

Nos três grupos, não houve diferença significativa entre os valores da FC após a indução de propofol e durante os 5 min de perfusão, em comparação com os valores basais. Do segundo minuto de perfusão de esmolol ao início da intubação traqueal, a FC diminuiu significativamente nos três grupos, de acordo com os valores basais ($p < 0,05$) (fig. 2). Em todos os grupos, a FC no primeiro minuto após a intubação foi significativamente maior, em comparação com os valores pré-intubação ($p < 0,05$). Após a indução de propofol, no Grupo Es150 após 1 min e nos grupos Es250 e Es50 após 3 min, a PAM foi significativamente menor, em comparação com os valores basais no período pré-intubação traqueal ($p < 0,05$). Em todos os grupos, a PAM foi significativamente maior no primeiro minuto após a intubação, em comparação com os valores pré-intubação ($p < 0,001$) (fig. 3). No período de estudo, não houve diferença significativa entre os grupos em relação à FC e PAM.

Os valores do BIS no primeiro minuto após a indução de propofol atingiram o valor mínimo (fig. 4). Após a intubação traqueal, os valores do BIS no primeiro e segundo minutos apresentaram um aumento significativo em relação aos valores pré-intubação dos três grupos ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os três grupos em relação aos valores do BIS durante o período de estudo. Quando os grupos foram comparados com base na média dos

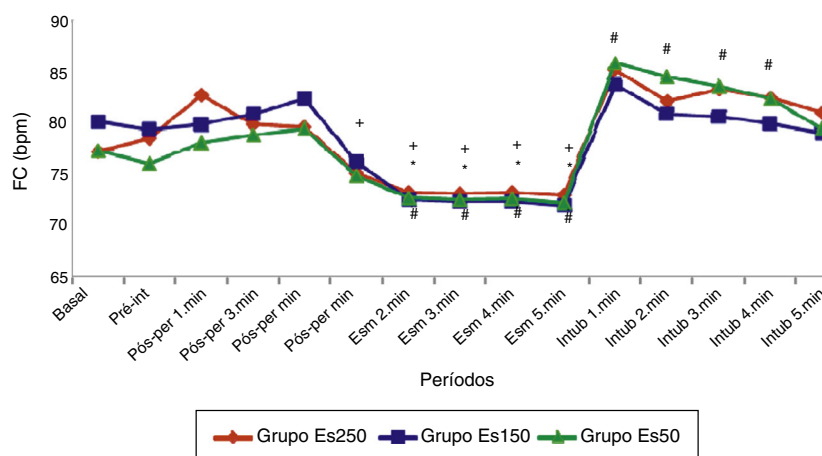
valores de Δ BIS e Δ BISmax, não houve diferença significativa entre os grupos Es250 e Es150, mas ambos os grupos apresentaram valores significativamente inferiores aos do Grupo Es50 ($p < 0,05$) (tabela 2). A comparação dos grupos em relação aos movimentos de resposta à intubação traqueal não mostrou diferença significativa entre os grupos Es250 (50%) e Es150 (56%), mas o Grupo Es50 (87,5%) apresentou um valor significativamente maior que os outros dois grupos (tabela 3).

Hipotensão, bradicardia, arritmia, tosse, soluço, broncoespasmo ou aumento da resistência das vias aéreas não foram observados em nenhum paciente. Nenhum paciente relatou consciência de qualquer evento no período intra-operatório. BIS, FC e PAM durante o período pré-indução também foram semelhantes nos três grupos.

Discussão

Este estudo mostra que, em pacientes anestesiados com propofol, o esmolol, dependendo da dose, suprimiu as reações de sensibilização à intubação traqueal, apresentadas por movimentos e BIS.

Devido à curta duração ativa de esmolol, o protocolo em bolus e infusão, a concentração plasmática constante e a

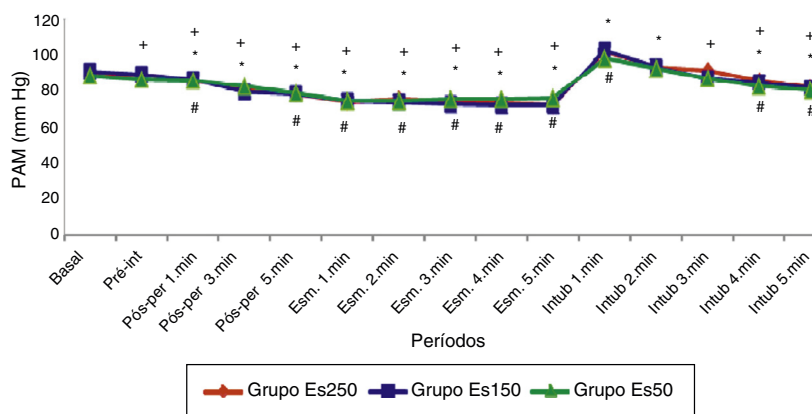


#: $p < 0,05$ (comparado com valores basais no Grupo Es50)

+: $p < 0,05$ (comparado com valores basais no Grupo Es150)

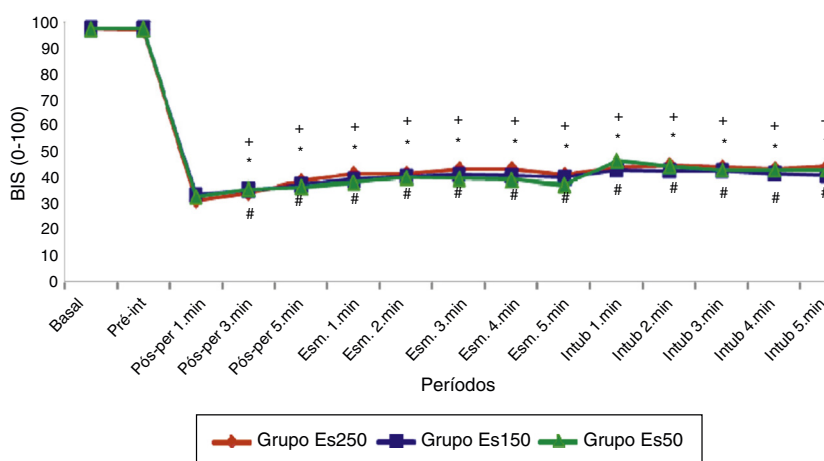
*: $p < 0,05$ (comparado com valores basais no Grupo Es250)

Figura 2 Alterações da média de FC nos grupos.



#: p<0,05 (comparado com valores basais no Grupo Es50)
 +: p<0,05 (comparado com valores basais no Grupo Es150)
 *: p<0,05 (comparado com valores basais no Grupo Es250)

Figura 3 Alterações da PAM nos grupos.



#: p<0,05 (comparado com valores basais no Grupo Es50)
 +: p<0,05 (comparado com valores basais no Grupo Es150)
 *: p<0,05 (comparado com valores basais no Grupo Es250)

Figura 4 Alterações da média dos valores do BIS nos grupos.

Tabela 2 Média de alterações do ΔBIS

Grupo	Grupo Es250 (n = 38)	Grupo Es150 (n = 39)	Grupo Es50 (n = 40)
ΔBIS	2,86 ± 2,64 ^a	2,89 ± 3,53 ^a	9,25 ± 4,84
ΔBISmax	4,73 ± 4,37 ^a	6,17 ± 6,85 ^a	10,80 ± 5,48

^a p < 0,05 (comparado ao Grupo Es50).

Tabela 3 Resposta de movimento dos grupos

Grupo	Grupo Es250 (n = 38)	Grupo Es150 (n = 39)	Grupo Es50 (n = 40)
Movimento	19 (50%) ^a	22 (56,4%) ^a	35 (87,5%)
Sem movimento	19 (50%) ^a	17 (43,6%) ^a	5 (12,5%)

^a p < 0,05 (comparado ao Grupo Es50).

intubação traqueal com agentes anestésicos foram escolhidos para avaliar de forma mais clara o efeito sobre os valores do BIS, as respostas hemodinâmicas e os movimentos. O Grupo ES250 recebeu uma dose de perfusão conhecida na literatura por suprimir a resposta do BIS;^{14,15} o Grupo Es150 recebeu uma dose que mostrou ser eficaz no tratamento intraoperatório de HTA e taquicardia;^{18,19} o Grupo ES50 recebeu a menor dose de perfusão proposta para suprimir a resposta hemodinâmica.^{2,20}

Estudos compararam a supressão da resposta hemodinâmica à intubação traqueal com diferentes doses de esmolol (persusão ou *bolus*) durante a indução com diferentes grupos de medicamentos (nicardipina, lidocaina, alfentanil, fentanil, etc).^{18,21-27} Além disso, não há consenso sobre a dose, o método e o momento de administração ideais.^{2,3} Em metanálise conduzida por Figueredo e Garcia-Fuentes² para avaliar a eficácia de esmolol sobre as alterações hemodinâmicas induzidas pela intubação traqueal, esmolol suprimiu a resposta adrenérgica à intubação traqueal independente da dose, e os autores relataram que, após uma dose em carga de $500 \mu\text{g kg}^{-1}$, uma dose de $200\text{--}300 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ em quatro minutos de infusão contínua foi o protocolo mais eficiente. Johansen et al.¹² administraram anestesia de propofol/ N_2O /morphine com esmolol e relataram um ligeiro aumento da FC e pressão arterial, independente da dose, após a intubação traqueal. Neste estudo, semelhante a estudos anteriores, descobrimos um aumento, independente da dose, da FC e PAM após a intubação traqueal nos três grupos, em comparação com os valores pré-intubação.^{2,12,14}

Um eficaz bloqueador do receptor β_1 -adrenérgico de ação curta (ONO-1101), em perfusão de doses crescentes, suprimiu significativamente o aumento da PAS associada à intubação traqueal; porém, relatou-se que esse fármaco aumentou a incidência de hipotensão.²⁸ Similarmente, em metanálise conduzida por Figueiredo e Garcia-Fuentes,² relatou-se que esmolol administrado com agentes de indução, especialmente opiáceos, causou um aumento da incidência de hipotensão e bradicardia pré-intubação traqueal, dependendo da dose. Além disso, no período pré-intubação o grupo placebo apresentou redução de 2,6% da PAM, enquanto o grupo esmolol apresentou redução de 10,1% da PAM. De forma semelhante, nos os três grupos de nosso estudo, a queda da PAM desde o início da infusão contínua de propofol continuou após a adição de esmolol até o período pré-intubação traqueal. Embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos, em comparação com os valores basais dos três grupos antes da intubação traqueal (Grupo ES250: 17%, Grupo Es150: 15% e Grupo ES50: 11,2%), houve uma diminuição significativa da PAM. Porém, hipotensão (PAM < 60 mm Hg) ou bradicardia (FC < 50 bpm⁻¹) não foi observada em nenhum paciente.

Muitos estudos do efeito de esmolol sobre a resposta hemodinâmica à intubação traqueal usaram succinilcolina como relaxante muscular.²¹⁻²⁷ A administração de propofol com succinilcolina causou bradicardia significativa,²⁹ e sugeriu-se que as fasciculações devido à succinilcolina possuem efeito adverso sobre o monitoramento do BIS.³⁰ Portanto, escolhemos rocurônio em nosso estudo. O efeito vagolítico de rocurônio³¹ pode ter prevenido a bradicardia e hipotensão esperadas devido à administração de propofol e esmolol e contribuiu para manter a estabilidade

hemodinâmica. Acreditamos que essa situação foi adicionalmente afetada por não usarmos opiáceos para a indução.

Como foi descrito por Prys Roberts e Kissin, a resposta de movimento voluntário a um tipo específico de estímulo doloroso é o conceito mais apropriado para determinar a profundidade da anestesia. A profundidade de anestesia é uma mensuração farmacodinâmica que inclui a interação de dois grupos de medicamentos (agentes hipnóticos e analgésicos) que formam a base da anestesia clínica.³² A inibição do córtex cerebral por hipnóticos resulta da perda clínica da consciência e redução dos valores do BIS (ou EEG). O efeito básico dos analgésicos é a inibição das estruturas subcorticais e o enfraquecimento da comunicação de estímulos dolorosos para o córtex pela medula espinhal. Como resultado, os níveis de consciência e resposta clínicas de movimentos reduzem. A despeito de os efeitos sedativos dos opiáceos suprimirem o córtex, a "inconsciência" é formada somente por hipnóticos no nível cortical. A "falta de resposta" é formada por interações de analgésicos e hipnóticos tanto no nível cortical quanto subcortical.³²

Guignard et al.¹⁷ descobriram que na ausência de estímulos dolorosos, a infusão de remifentanil não alterou os valores do BIS antes da intubação traqueal em pacientes estáveis sob anestesia com propofol, porém, diminuiu o aumento dos valores do BIS (ΔBIS), as respostas hemodinâmicas e de movimento à intubação traqueal, dependendo da dose. Portanto, ao avaliarem os componentes analgésicos da anestesia após o estímulo doloroso, os autores concluíram que valores do ΔBIS podem ser tão sensíveis como as alterações hemodinâmicas. Berkenstadt et al.³³ relataram que a administração de esmolol em *bolus* não alterou os valores do BIS na ausência de estímulos dolorosos. Menigaux et al.¹⁴ em anestesia com propofol e Oda et al.¹⁵ em anestesia com sevoflurano (1 CAM) com infusão de esmolol, similar aos opiáceos, descobriram que não houve efeito significativo sobre os valores do BIS antes da intubação traqueal; porém, o aumento dos valores do ΔBIS associados à intubação traqueal e a resposta hemodinâmica e de movimento diminuíram. Kawaguchi et al.³⁴ avaliaram landiolol de ação curta, um antagonista do receptor adrenérgico β_1 , durante condições estáveis de anestesia com propofol, e semelhante ao remifentanil, relataram uma supressão no aumento da entropia de resposta (entropia de resposta = RE e entropia de situação = SE, reflexivas dos níveis nociceptivos e hipnóticos em anestesia geral) à intubação traqueal, na forma de RE nociceptiva e reduções de RE-SE. Em nosso estudo, semelhante a estudos anteriores,^{14,15} não houve redução nos valores do BIS na ausência de estímulos dolorosos após a infusão de esmolol e antes da intubação nos três grupos. Esse resultado mostra que, na ausência de estímulos dolorosos, esmolol não afeta o BIS durante a anestesia geral. Portanto, pode-se dizer que esmolol, sozinho, não tem efeito anestésico. Em contraste, um estudo conduzido por Johansen³⁵ mostrou que, em condições estáveis, a adição de esmolol à perfusão de propofol/alfentanil para anestesia diminuiu o BIS, enquanto a atividade cortical cerebral foi suprimida e surto-supressão foi causado. Porém, esse estudo não avaliou os estímulos cirúrgicos e usou opiáceos.

Após a infusão de esmolol, a supressão cortical na EEG e a redução da CAM mostraram que infusões de esmolol têm diferentes efeitos farmacológicos durante a anestesia, pois

a supressão cortical e CAM são anatomicamente separadas em animais.³⁵ Após a intubação traqueal nos grupos ES250 e ES150, os valores do Δ BIS e a incidência de resposta de movimento foram significativamente reduzidos em comparação com o Grupo ES50. Johansen et al., em um estudo de anestesia com propofol/ N_2O e pré-medicação com morfina, relataram que os valores da C_{p50} de propofol (concentração plasmática mínima eficaz para suprimir o movimento devido à incisão da pele em 50% dos pacientes) reduziram com a infusão de esmolol, de forma dose-dependente.¹² No mesmo grupo, a infusão de esmolol sozinho não reduziu os valores da CAM de isoflurano (a concentração que inibe os movimentos de resposta à incisão da pele em 50% dos pacientes); no entanto, a infusão de alfentanil sozinho causou uma redução dose-dependente dos valores da CAM (25%), enquanto a infusão de alfentanil com dose alta de esmolol aumentou os valores da CAM (43%).¹² Em ambos os estudos, os opiáceos, conhecidos por afetar a resposta de movimento foram usados, e a resposta de movimento aos estímulos dolorosos mais submáximos de incisão na pele, em comparação com a intubação da traqueal, foi avaliada. Não é possível definir com precisão o efeito de esmolol sobre a resposta de movimento a estímulos dolorosos com base nesses dois estudos. Os resultados do presente estudo estão de acordo com os de estudos anteriores,^{14,15} embora o efeito de esmolol sobre o BIS e a resposta de movimento seja dose-dependente. Durante a anestesia com propofol, esmolol não afetou o BIS na ausência de estímulos dolorosos e suprimiu, de forma dose-dependente, os valores do Δ BIS e a resposta de movimento na presença de estímulos dolorosos, afetando o aumento dos valores do BIS e a resposta de movimento à intubação traqueal de modo semelhante a esmolol e opiáceos.^{14,15,17}

O mecanismo por trás do efeito de esmolol sobre o BIS e a resposta de movimento não está claro. O primeiro mecanismo proposto para explicar esse efeito é que esmolol tem um efeito antinociceptivo central. Outro mecanismo pode ser a interação farmacocinética com propofol e/ou opiáceos.

Os estímulos dolorosos viajam através da medula espinal até o tronco cerebral, formação reticular e tálamo e a partir daí são transmitidos para o córtex cerebral onde a resposta EEG se forma.^{8,14} Os receptores β -adrenérgicos estão presentes em várias regiões do sistema de ativação reticular e prosencéfalo basal, especialmente no septo medial. Nessa região, a infusão de agonista dos receptores β -adrenérgicos aumenta a atividade EEG e os sintomas comportamentais da vigília em animais; em contraste, a infusão β -adrenoceptor antagonista mostrou suprimir a resposta EEG.¹⁴ Relatou-se que o agonista específico do receptor β_1 -adrenérgico, ONO-1101, reduziu o comportamento de dor após injeções intratecais de formalina.¹⁴ Estudos clínicos relataram que esmolol alterou a resposta do EEG a estímulos dolorosos e reduziu o aumento do BIS.^{14,15} Isso nos faz pensar sobre a possibilidade de que os efeitos de esmolol sobre o BIS podem ser semelhantes à redução do bloqueador β -adrenérgico devido à resposta de dor que aumenta a concentração de catecolaminas centrais. Contudo, o fato de que a ação curta de esmolol é hidrofílica e não pode atravessar a barreira sangue-cérebro não corrobora totalmente essa ideia. Portanto, estudos adicionais do papel desempenhado por esmolol na modulação central da dor são necessários.

O outro mecanismo para explicar o efeito de esmolol sobre o BIS e a resposta de movimento são as interações farmacocinéticas com propofol e/ou opiáceos.^{11,12} Johansen, em condições estáveis de anestesia com propofol/alfentanil, descobriu que, enquanto a infusão de esmolol não afetou as concentrações plasmáticas de propofol e alfentanil ou a farmacocinética, os valores do BIS diminuíram e surtos-supressões reversíveis ocorreram.³⁵ Orme et al.³⁶ relataram que a perfusão de esmolol não reduziu significativamente o valor da C_{p50} -acordado ou alterou a concentração plasmática de propofol. Nós não usamos opiáceos em nosso estudo. Contudo, como a concentração de propofol não foi mensurada, não podemos eliminar as possíveis interações farmacocinéticas com esmolol. À luz desses dados, o mecanismo dos efeitos do esmolol sobre o BIS e a resposta de movimento não é totalmente compreendido.

Em conclusão, em pacientes anestesiados com propofol (250 e 150 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$), a perfusão de esmolol após uma dose carga de 1 mg kg^{-1} reduziu, de forma dose-dependente, o aumento dos valores do BIS e a resposta de movimento à intubação traqueal, em comparação com a perfusão de 50 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$. Considerando os resultados deste estudo, conclui-se que para suprimir as respostas à intubação traqueal na prática clínica, uma dose carga de 1 mg kg^{-1} seguida por perfusão com 150 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ de esmolol podem ser usadas sem aumentar os efeitos colaterais dependentes da dose.³⁷

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. Stanski DR. Complications short term intubation. In: Miller RD, editor. Anesthesia. New York: Churchill Livingstone Inc.; 2005. p. 1646–50.
2. Figueredo E, Garcia-Fuentes EM. Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: a meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:1011–22.
3. Yu SK, Tait G, Karkouti K, et al. The safety of perioperative esmolol: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg.* 2011;112:267–81.
4. Stanski DR. Drugs affecting adrenergic transmission. In: Miller RD, editor. Anesthesia. New York: Churchill Livingstone Inc.; 2005.
5. London JM, Zaugg M, Schaub MC, et al. Perioperative β -adrenergic receptor blockade. *Anesthesiology.* 2004;100:170–5.
6. Zaugg M, Thomas T, Eliana L, et al. Beneficial effects from β -adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 1999;91:1674–86.
7. Coloma M, Chiu JW, White PF, et al. The use of esmolol as an alternative to remifentanyl during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg.* 2001;92:352–7.
8. Davidson EM, Doursout MF, Szmuk P, et al. Antinociceptive and cardiovascular properties of esmolol following formalin injection in rats. *Can J Anaesth.* 2001;48:59–64.
9. Chia YY, Chan MH, Ko NH, et al. Role of β -blockade in anaesthesia and postoperative pain management after hysterectomy. *Br J Anaesth.* 2004;17:1–7.

10. White FP, Wang B, Tang J, et al. The effect of intraoperative use of esmolol and nicardipine on recovery after ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 2003;97:1633–8.
11. Johansen JW, Schneider G, Windsor AM, et al. Esmolol potentiates reduction of minimum alveolar isoflurane concentration by alfentanil. *Anesth Analg.* 1998;87:671–6.
12. Johansen JW, Flaishon R, Sebel PS. Esmolol reduces anesthetic requirement for skin incision during propofol/nitrous oxide/morphine anesthesia. *Anesthesiology.* 1997;86:364–71.
13. Wilson ES, McKinlay S, Crawford JM, et al. The influence of esmolol on the dose of propofol required for induction of anaesthesia. *Anaesthesia.* 2004;59:122–6.
14. Menigaux C, Guignard B, Adam F, et al. Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth.* 2002;89:857–62.
15. Oda Y, Nishikawa K, Hase I, et al. The short-acting β_1 -adrenoceptor antagonists esmolol and landiolol suppress the bispectral index response to tracheal intubation during sevoflurane. *Anesth Analg.* 2005;100:733–7.
16. Slavov V, Motamed C, Massou N, et al. Systolic blood pressure, not BIS, is associated with movement during laryngoscopy and intubation. *Can J Anesth.* 2002;49:918–21.
17. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, et al. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg.* 2000;90:161–7.
18. Gold IM, Sacks JD, Grosnoff BD. Use of esmolol during anesthesia to treat tachycardia and hypertension. *Anesth Analg.* 1989;68:101–4.
19. Reves JG, Groughwell ND, Hawkins E, et al. Esmolol for treatment intraoperative tachycardia and/or hypertension in patients having cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;100:221–7.
20. Mooss NA, Hilleman ED, Mohiuddin MS. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta-blocker therapy. *Ann Pharmacother.* 1994;28:701–70.
21. Helfman MS, Gold IM, DeLisser AE. Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl or esmolol. *Anesth Analg.* 1991;72:482–6.
22. Ebert JP, Pearson DJ, Gelman S. Circulatory responses to laryngoscopy: the comparative effects of placebo, fentanyl and esmolol. *Can J Anaesth.* 1989;36:301–6.
23. Chung SK, Sinatra SR. comparison of fentanyl, esmolol, and their combination for blunting the haemodynamic responses during rapid-sequence induction. *Can J Anaesth.* 1992;39:774–9.
24. Tan PH, Yang LC, Shih HC. Combined use of esmolol and nicardipine to blunt the haemodynamic changes following laryngoscopy and tracheal intubation. *Anaesthesia.* 2002;57:1195–212.
25. Oxorn D, Knox JWD. Bolus doses of esmolol for the prevention of perioperative hypertension and tachycardia. *Can J Anaesth.* 1990;37:206–9.
26. Kanitz DD, Ebert JT, Kampine PJ. Intraoperative use of bolus doses of esmolol to treat tachycardia. *J Clin Anaesth.* 1990;2:238–42.
27. Atlee JL, Dhamee MS, Olund TL, et al. The use of esmolol, nicardipine or their combination to blunt hemodynamic changes after laryngoscopy and tracheal intubation. *Anesth Analg.* 2000;90:280–5.
28. Kitamura A, Sakamoto A, Ogawa R. Efficacy of an ultrashort-acting beta-adrenoceptor blocker (ONO-1101) in attenuating cardiovascular responses to endotracheal intubation. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;51:467–71.
29. Reisner LS, Lin D. Anesthesia for cesarean section. In: Chestnut DH, editor. *Obstetric anesthesia.* Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 1999. p. 465–92.
30. Sie MY, Goh PK, Chan L, et al. Bispectral index during modified rapid sequence induction using thiopentone or propofol and rocuronium. *Anaesth Intensive Care.* 2004;32:28–30.
31. Savarese JJ. Neuromuscular blocking agents. In: Morgan GE, Mikhail MS, editors. *Clinical anesthesiology.* USA: McGraw-Hill Medical; 2002. p. 178–99.
32. Stanski DR. Monitoring depth of anesthesia. In: Morgan GE, editor. *Anesthesia.* New York: Churchill Livingstone Inc.; 2005. p. 1087–116.
33. Berkenstadt H, Loebstein R, Faibishenko I, et al. Effects of a single dose of esmolol on the bispectral index scale (BIS) during propofol/fentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2002;89:509–11.
34. Kawaguchi M, Takamatsu I, Masui K, et al. Effect of landiolol on bispectral index and spectral entropy responses to tracheal intubation during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2008;101:273–8.
35. Johansen JW. Esmolol promotes electroencephalographic burst suppression during propofol/alfentanil anesthesia. *Anesth Analg.* 2001;93:1526–31.
36. Orme R, Leslie K, Umranikar A, et al. Esmolol and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anesthesia. *Anesth Analg.* 2002;93:112–6.
37. Taira Y, Kakinohana M, Kakinohana O, et al. ONO 1101, a novel ultra-short acting β_1 blocker can reduce pain behaviour in the rat formalin test. *Anesthesiology.* 1998;89:1128.