



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

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



ARTIGO CIENTÍFICO

Comparação de esmolol em *bolus* e infusão contínua na resposta hemodinâmica à laringoscopia, intubação orotraqueal e esternotomia em cirurgia de revascularização coronária

Esra Mercanooglu Efe*, Basak Atabey Bilgin, Zekeriyya Alanoglu, Murat Akbaba e Cigdem Denker

Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Ankara University Medical Faculty, Ankara, Turquia

Recebido em 16 de abril de 2013; aceito em 15 de julho de 2013

Disponível na Internet em 3 de junho de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Esmolol;
Laringoscopia;
Intubação
endotraqueal;
Hemodinâmica em
esternotomia;
Artéria coronária;
Cirurgia de
revascularização

Resumo

Justificativa e objetivo: o objetivo deste estudo prospectivo, randômico e duplo-cego foi investigar os efeitos do uso diferente de esmolol na resposta hemodinâmica à laringoscopia, intubação orotraqueal e esternotomia em cirurgia de revascularização coronária.

Métodos: após obter a aprovação do Comitê de Ética local e consentimento informado assinado pelos pacientes, 45 pacientes foram randomicamente divididos em três grupos. O Grupo I (infusão) recebeu 0,5 mg/kg/min de esmolol em infusão a partir de 10 min antes da intubação até 5 minutos após a esternotomia; o Grupo B (*bolus*) recebeu 1,5 mg/kg de esmolol em *bolus* IV a partir de 2 min antes da intubação e esternotomia; o grupo C (controle) recebeu NaCl a 0,9%. Todos os parâmetros demográficos foram registrados. Os valores de frequência cardíaca e pressão arterial foram registrados desde antes da infusão até a indução da anestesia a cada minuto, durante a intubação endotraqueal, a cada minuto durante 10 min após a intubação endotraqueal e antes, durante e após a esternotomia no primeiro e quinto minutos.

Resultados: enquanto a área sob a curva (ASC) ($SAP \times tempo$) foi maior nos grupos B e C que no Grupo I, a ASC ($SAP \times T_{int}$ e T_{st}) e ASC ($SAP \times T_2$) foram maiores nos grupos B e C que no Grupo I ($p < 0,05$). Além disso, a ASC ($FC \times T_{st}$) foi menor no Grupo B que no Grupo C, mas não houve diferença significativa entre os grupos B e I.

Conclusão: este estudo destaca que a administração de esmolol em infusão é mais eficaz que em *bolus* para controlar a pressão arterial sistólica durante a intubação endotraqueal e esternotomia em CRC.

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

* Autor para correspondência.

E-mail: esramercan76@yahoo.com (E.M. Efe).

KEYWORDS

Esmolol;
Laryngoscopy;
Endotracheal
intubation;
Sternotomy
hemodynamics;
Coronary artery;
Bypass graft surgery

Comparison of bolus and continuous infusion of esmolol on hemodynamic response to laryngoscopy, endotracheal intubation and sternotomy in coronary artery bypass graft

Abstract

Background and objective: The aim of this randomized, prospective and double blinded study is to investigate effects of different esmolol use on hemodynamic response of laryngoscopy, endotracheal intubation and sternotomy in coronary artery bypass graft surgery.

Methods: After approval of local ethics committee and patients' written informed consent, 45 patients were randomized into three groups equally. In Infusion Group; from 10 min before intubation up to 5th minute after sternotomy, 0.5 mg/kg/min esmolol infusion, in Bolus Group; 2 min before intubation and sternotomy 1.5 mg/kg esmolol IV bolus and in Control Group; 0.9 NaCl was administered. All demographic parameters were recorded. Heart rate and blood pressure were recorded before infusion up to anesthesia induction in every minute, during endotracheal intubation, every minute for 10 minutes after endotracheal intubation and before, during and after sternotomy at first and fifth minutes.

Results: While area under curve (AUC) (SAP \times time) was being found more in Group B and C than Group I, AUC (SAP \times Tint and Tst) and AUC (SAP \times T2) was found more in Group B and C than Group I ($p < 0.05$). Moreover AUC (HR \times Tst) was found less in Group B than Group C but no significant difference was found between Group B and Group I.

Conclusion: This study highlights that esmolol infusion is more effective than esmolol bolus administration on controlling systolic arterial pressure during endotracheal intubation and sternotomy in CABG surgery.

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

Introdução

Os pacientes submetidos à revascularização coronária (RC) estão em risco de isquemia miocárdica no perioperatório. A taquicardia é um preditivo do aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio que dobra a incidência de isquemia miocárdica. Durante o procedimento cirúrgico de revascularização de artéria coronária, algumas manobras, como intubação, esternotomia e preparação do mediastino, podem estar associadas à taquicardia e aumento da pressão arterial, mesmo que o nível da anestesia seja adequado.¹

Algumas drogas (opiáceos IV, vasodilatadores, β -bloqueadores do canal de cálcio) estão disponíveis para o controle da resposta hemodinâmica à laringoscopia e intubação.² Relatou-se que os bloqueadores β -adrenocetores diminuíram a incidência de isquemia miocárdica no pós-operatório.³

Esmolol (metil-3[4-(2-hidroxy-3[izopropylamino]propoxy)fenyl]) é um betabloqueador-1, cardiosseletivo específico e hidrossolúvel, sem atividade simpática intrínseca ou de estabilização da membrana em doses terapêuticas. A meia-vida de distribuição e eliminação é de 2 e 9 min, respectivamente. Esmolol é hidrolisado pelas esterases do sangue e um agente adequado para o período perioperatório.⁴

Esmolol administrado via infusão ou em *bolus* mostrou prevenir taquicardia e hipertensão durante laringoscopia e intubação em uma metanálise e estudos prévios.⁵⁻⁷

Até o momento, a administração de esmolol via infusão ou em *bolus* não foi previamente comparada em pacientes cardíacos. O objetivo deste estudo prospectivo, randômico e duplo-cego foi avaliar o efeito de esmolol em

bolus (1,5 mg/kg) e via infusão (0,5 mg/kg/min) na resposta hemodinâmica à laringoscopia, intubação endotraqueal e esternotomia em cirurgia de revascularização coronária (CRC).

Métodos

Quarenta e cinco pacientes, idades entre 18 e 80 anos, fração de ejeção $>40\%$, estado físico ASA II-IV, agendados para cirurgia eletiva de revascularização coronária, entre fevereiro e abril de 2006, na Faculdade de Medicina da Universidade Ancara, foram inscritos para o estudo após obter a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e consentimento informado assinado pelos pacientes. Os critérios de exclusão foram pacientes com asma, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, frequência cardíaca <50 bpm, infarto agudo do miocárdio, escore de Mallampati >2 e em tratamento com ou contraindicados para receberem agentes β -bloqueadores.

Uma hora antes da cirurgia, os pacientes foram pré-medicados por via intramuscular (IM) com diazepam (2,5 mg) e dolantina (50 mg). Os tratamentos do período pré-operatório foram mantidos até a manhã da cirurgia. Idade, gênero, peso, altura, doenças crônicas e medicamentos dos pacientes foram registrados como parâmetros demográficos. Ao darem entrada no centro cirúrgico, os pacientes foram monitorados por meio de oximetria de pulso, eletrocardiograma e pressão arterial não-invasiva. Um cateter intravenoso de calibre 18 foi inserido e a infusão de NaCl a 0,9% iniciada, midazolam (0,04 mg/kg IV) foi administrado. Para monitorar a pressão arterial invasiva, um cateter intra-arterial foi inserido na artéria radial esquerda após

Tabela 1 Dados demográficos dos grupos

	Grupo I (n = 15)	Grupo B (n = 15)	Grupo C (n = 15)	p
Idade (anos)	61 ± 6	63 ± 7	64 ± 7	NS
Gênero (M/F)	10/5	11/4	10/5	NS
Peso (kg)	84 ± 12	87 ± 10	81 ± 15	NS
Altura (cm)	171 ± 6	175 ± 8	172 ± 9	NS
Classificação ASA (I/II/III/IV)	0/1/14/0	0/2/13/0	0/3/12/0	NS
Doença crônica (±)	15/0	15/0	15/0	NS
Medicação(±)	15/0	15/0	15/0	NS

Dados expressos em média ± DP.

Grupo I: infusão de esmolol; Grupo B: esmolol em *bolus*; Grupo C: controle; NS: não significante estatisticamente.

infiltração de anestésico local. Sessenta segundos após a indução da anestesia geral, com 0,3 mg/kg de etomidato, 5 µg/kg de fentanil vs. 0,1 mg/kg de vecurônio, os pacientes foram intubados pelo mesmo médico, o qual desconhecia a alocação dos grupos no estudo. A anestesia foi mantida com 3 µg/kg de fentanil e 0,01 mg/kg de midazolam em *bolus* IV a cada 30 min. Os pacientes foram ventilados para normocapnia com 50% de ar-oxigênio em aproximadamente 0,5 CAM de isoflurano. Vecurônio IV (0,03 mg/kg) foi administrado quando necessário. Os pacientes foram randomicamente distribuídos em três grupos, por meio de uma sequência de números aleatórios gerados por computador. No Grupo I, uma infusão de esmolol (0,5 mg/kg/min) foi administrada de 10 min antes da intubação endotraqueal até o quinto minuto após a esternotomia, e 2 min antes da intubação e esternotomia, NaCl a 0,9% foi administrada; no Grupo B, 2 min antes da intubação endotraqueal e esternotomia, esmolol foi administrado em *bolus* IV de 1,5 mg/kg e, de 10 min antes da intubação endotraqueal até o quinto minuto após a esternotomia, NaCl a 0,9% foi administrada; no Grupo C, infusão e *bolus* de NaCl a 0,9% foram administrados em vez de esmolol. Frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) foram registradas antes da infusão (valores basais) até a indução da anestesia, durante e logo após a indução anestésica, durante a intubação endotraqueal, a cada minuto por 10 minutos após a intubação endotraqueal e antes, durante e no primeiro e quinto minutos após a esternotomia. Todos os parâmetros demográficos foram registrados.

O programa SPSS 10.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA) foi usado para as análises de todos os dados. Para $\alpha=0,05$ and $\beta=0,20$, o tamanho da amostra foi calculado em 15 indivíduos para cada grupo. Os testes ANOVA e qui-quadrado foram usados para a análise das variáveis demográficas. A área sob a curva (ASC) (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, diastólica e média x tempo) foi calculada e comparada entre os grupos com o teste ANOVA de variância simples. Um valor- $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos parâmetros demográficos (tabela 1).

A ASC (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, diastólica e média x tempo) foi comparada entre os grupos de acordo com a tabela 2; o controle da pressão arterial sistólica (PAS) foi significativamente mais eficaz no Grupo I que nos outros dois grupos, mas não houve diferença significativa em relação aos outros parâmetros.

As ASC (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, diastólica e média x T_1 [tempo entre início da infusão e início da indução anestésica] e T_2 [tempo entre o início da indução e o quinto minuto pós-esternotomia]) foram comparadas. De acordo com a tabela 3, o controle da PAS pós-indução foi significativamente mais eficaz no Grupo I que nos outros dois grupos, mas não houve diferença significativa em relação aos outros parâmetros.

As ASC (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, diastólica e média x T_{int} [tempo entre intubação endotraqueal e esternotomia] e T_{st} [tempo entre o início da esternotomia e o quinto minuto pós-esternotomia]) foram comparadas. De acordo com a tabela 4, o controle da PAS durante a esternotomia e intubação foi significativamente mais eficaz no Grupo I que nos outros dois grupos. Além disso, o controle da FC durante a esternotomia foi significativamente mais eficaz no Grupo B que no Grupo C, mas não houve diferença significativa entre os grupos I e B.

Nenhum efeito adverso ou colateral foi observado em ambos os grupos.

Tabela 2 Área sob a curva (ASC) dos grupos (FC, PAS, PAD e PAM x T)

	Grupo I (n = 15)	Grupo B (n = 15)	Grupo C (n = 15)
FC x T (cm ²)	1729 ± 208	1893 ± 304	1973 ± 304
PAS x T (cm ²)	2843 ± 360*	3297 ± 548	3151 ± 397
PAD x T (cm ²)	1635 ± 364	1767 ± 348	1650 ± 304
PAM x T (cm ²)	2189 ± 366	2404 ± 399	2225 ± 293

Dados expressos em média ± DP.

FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; T: tempo; Grupo I: esmolol via infusão; Grupo B: esmolol em *bolus*; Grupo C: controle.

* $p < 0,05$ em comparação com os grupos B e C.

Tabela 3 Área sob a curva (ASC) dos grupos (FC, PAS, PAD e PAM \times T_1 e T_2)

	Grupo I (n = 15)	Grupo B (n = 15)	Grupo C (n = 15)
FC \times T_1 (cm ²)	743 \pm 91	861 \pm 167	835 \pm 153
FC \times T_2 (cm ²)	986 \pm 136	1032 \pm 150	1136 \pm 224
PAS \times T_1 (cm ²)	1329 \pm 215	1456 \pm 298	1408 \pm 252
PAS \times T_2 (cm ²)	1514 \pm 193*	1840 \pm 299	1743 \pm 224
PAD \times T_1 (cm ²)	661 \pm 143	706 \pm 161	669 \pm 113
PAD \times T_2 (cm ²)	973 \pm 275	1061 \pm 223	981 \pm 211
PAM \times T_1 (cm ²)	989 \pm 161	1070 \pm 199	973 \pm 146
PAM \times T_2 (cm ²)	1200 \pm 265	1334 \pm 259	1251 \pm 191

Dados expressos em média \pm DP.

FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; T_1 : tempo entre início da infusão e início da indução anestésica; T_2 : tempo entre o início da indução e o quinto minuto pós-esternotomia; Grupo I: esmolol via infusão; Grupo B: esmolol em *bolus*; Grupo C: controle.

* $p < 0,05$ em comparação com os grupos B e C.

Tabela 4 ASC dos grupos (FC, PAS, PAD e PAM \times T_{int} e T_{st})

	Grupo I (n = 15)	Grupo B (n = 15)	Grupo C (n = 15)
FC \times T_{int} (cm ²)	797 \pm 114	853 \pm 135	925 \pm 189
FC \times T_{st} (cm ²)	188 \pm 29	179 \pm 33**	212 \pm 40
PAS \times T_{int} (cm ²)	1218 \pm 157*	1486 \pm 254	1368 \pm 185
PAS \times T_{st} (cm ²)	296 \pm 51*	354 \pm 67	374 \pm 60
PAD \times T_{int} (cm ²)	726 \pm 103	857 \pm 192	777 \pm 170
PAD \times T_{st} (cm ²)	246 \pm 207	203 \pm 45	203 \pm 50
PAM \times T_{int} (cm ²)	968 \pm 249	1078 \pm 222	981 \pm 154
PAM \times T_{st} (cm ²)	231 \pm 33	255 \pm 52	169 \pm 51

Dados expressos em média \pm DP.

FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; T_{int} : tempo entre intubação endotraqueal e esternotomia; T_{st} : tempo entre o início da esternotomia e o quinto minuto pós-esternotomia; Grupo I, Grupo B: esmolol via infusão; Grupo B: esmolol em *bolus*; Grupo C: controle.

* $p < 0,05$ em comparação com os grupos B e C.

** $p < 0,05$ em comparação com o Grupo C.

Discussão

Este estudo prospectivo, randômico e duplo-cego foi desenhado para determinar os efeitos hemodinâmicos dos diferentes usos de esmolol durante a laringoscopia, intubação e esternotomia em CRC e, como resultado deste estudo, descobrimos que enquanto a administração de esmolol via infusão foi significativamente mais eficaz que esmolol em *bolus* no controle da PAS durante ambas intubação e esternotomia, esmolol em *bolus* foi significativamente mais eficaz no controle da FC apenas durante a esternotomia em comparação com o grupo controle, mas não houve diferença significativa em comparação com o grupo infusão. Efeitos colaterais significantes não foram observados.

Alterações cardiovasculares, como hipertensão e taquicardia durante a intubação traqueal, são potencialmente prejudiciais em pacientes com cardiopatia isquêmica. Esmolol é o β -bloqueador adrenérgico seletivo disponível e, com seu rápido início e duração extremamente curta de ação, parece ser um medicamento ideal para prevenir aumentos agudos de FC e PAS.⁸

Contudo, recomendamos cautela no uso de esmolol via infusão ou em *bolus*, mas nenhum paciente em nosso estudo precisou de tratamento para hipotensão, bradicardia ou arritmias importantes. Nenhum efeito colateral foi observado em qualquer grupo de pacientes.

Desde que esmolol passou a ser usado clinicamente, seu uso via infusão antes de CRC ou outros procedimentos para prevenir a isquemia do miocárdio foi estudado e mostrou-se eficaz.⁹ À medida que o uso clínico de esmolol tornou-se mais comum, a sua administração em *bolus* aumentou por ser de curta duração, eficaz e simples.¹⁰⁻¹⁴

De acordo com o nosso conhecimento, a administração de esmolol via infusão ou em *bolus* ainda não foi comparada em estudos anteriores; portanto, decidimos conduzir este estudo.

A dose ideal de esmolol IV para uso durante a indução da anestesia (laringoscopia e intubação) e emergência (extubação) foi previamente determinada em 1,5 mg/kg;^{15,16} usamos essa mesma dosagem em *bolus* em nosso estudo. Como não conseguimos encontrar uma dose ideal de esmolol via infusão, usamos uma média para dose via infusão de 0,5 mg/kg/min em nosso estudo.¹⁷ Enquanto Parnass et al.¹³ não relataram diferença entre 100 e 200 mg de esmolol para o controle da resposta hemodinâmica durante a intubação, Yuan et al.¹² descobriram que 200 mg de esmolol apresentaram melhor estabilidade hemodinâmica que 100 mg durante a indução da anestesia em seu estudo. Além disso, em outro estudo multicêntrico, enquanto a administração de esmolol em *bolus* IV de 100 mg demonstrou ser eficaz no controle da resposta hemodinâmica durante a intubação endotraqueal, a dose de 200 mg demonstrou causar mais hipotensão sem o efeito desejado.¹⁸

Esses resultados controversos indicam que outros fatores, como medicamentos, outras doenças, estado físico ASA, idade, intubação difícil e diferentes escores de Mallampati podem ter afetado os resultados; logo, é muito importante padronizar as características dos pacientes, bem como as dos médicos que tentam intubar. Por isso, os pacientes de nosso estudo foram intubados pelo mesmo médico que desconhecia o fármaco do estudo, com o objetivo de padronizar os estímulos nocivos durante a laringoscopia e intubação. Medicamentos dos pacientes Além disso, os medicamentos e escores de Mallampati dos pacientes eram semelhantes entre os grupos.

Em alguns estudos anteriores, os pacientes foram incluídos no estudo de acordo com os seus medicamentos, com ou sem agentes β -bloqueadores.^{17,19} Os resultados desses estudos mostraram que os pacientes inscritos nesses estudos deveriam ter sido escolhidos de acordo com seus tratamentos com agentes β -bloqueadores. Em nosso estudo, os pacientes em tratamento com agentes β -bloqueadores não foram incluídos, de forma semelhante ao estudo conduzido por Korenaga et al. que excluiu os pacientes em terapia com β -bloqueadores e relatou uma leve, mas estatisticamente

insignificante diminuição da frequência cardíaca de 83 para 70 bpm durante a infusão de esmolol (500 µg/kg/min) antes da indução anestésica.¹⁷ A mesma dose foi usada em nosso estudo e também não observamos redução significativa da FC.

Ao contrário de nosso estudo, Brujin e cols.¹⁹ investigaram os efeitos hemodinâmicos de esmolol em pacientes com uso crônico de β-bloqueadores submetidos à CRC e concluíram que nos pacientes cujo uso crônico de β-bloqueador foi mantido até a hora da cirurgia, esmolol não atenuou de forma adicional a resposta da frequência cardíaca, mas atenuou o aumento da pressão arterial.

Diferentes doses de esmolol foram estudadas em estudos anteriores e a escolha da dose ideal de esmolol é muito importante para o balanço entre os efeitos desejados e os secundários. Embora nós tenhamos preferido uma dose de esmolol em *bolus* de 1,5 mg/kg e muitos estudos tenham demonstrado a eficácia de doses altas de esmolol, Bensky et al.²⁰ compararam doses de 0,2 e 0,4 mg/kg e descobriram que ambas as doses foram mais eficazes para diminuir a frequência cardíaca em comparação com o grupo controle e que a dose de 0,4 mg/kg atenuou significativamente o aumento da PAM observado no grupo controle.

Em outro estudo²¹, entretanto, o resultado da combinação de nicardipina (30 µg/kg) e esmolol (1 mg/kg) não mostrou nenhuma alteração significativa na resposta hemodinâmica à intubação traqueal em comparação com solução salina.

Há também diferentes técnicas para descobrir a melhor dose em estudos anteriores. Alguns clínicos investigaram os efeitos de esmolol em *bolus* seguido de esmolol via infusão sobre os efeitos hemodinâmicos para descobrir a dose mais adequada.^{11,22-26} Em estudo conduzido por Schaffer et al., esmolol em *bolus* duplo foi usado em vez de *bolus* único para controlar o efeito hemodinâmico e obtiveram um resultado melhor com *bolus* duplo de 100 mg de esmolol.²⁷ Em outros estudos anteriores,²⁸⁻³⁷ esmolol foi comparado sozinho ou em combinação com outros agentes.

Essas técnicas e doses diferentes de esmolol devem ser estudadas isoladamente ou em combinação para encontrar os mais adequadas. No entanto, deve-se ter em mente que as características dos pacientes e procedimentos diferentes podem afetar os efeitos de esmolol e de outros medicamentos.

Nosso estudo tem algumas limitações. PCP e índice cardíaco não foram calculados em nosso estudo. Esses parâmetros seriam um guia melhor para o desempenho cardíaco. Não medimos os níveis de catecolaminas dos pacientes, o que nos levaria a resultados mais confiáveis sobre as respostas hemodinâmica e ao estresse. Além disso, o tamanho da amostra do estudo nos impossibilita de demonstrar outros fatores que poderiam envolver alterações dos parâmetros hemodinâmicos. Como a dose em *bolus* não foi tão eficaz para a pressão arterial, teria sido melhor adicionar outro grupo de dose em *bolus* ou administrar *bolus* duplo para investigar a eficácia, como em estudos anteriores.

Em conclusão, de acordo com o nosso estudo, no qual o efeito de esmolol em administração via infusão ou em *bolus* sobre a resposta hemodinâmica à laringoscopia, intubação endotraqueal e esternotomia em cirurgia de revascularização coronária foi comparado, esmolol foi

considerado seguro em ambos os grupos e a administração via infusão foi considerada mais eficaz que a em *bolus* para o controle da PAS durante ambas intubação e esternotomia.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Kling D, Boldt J, Zickmann B, et al. The hemodynamic effects of a treatment with beta-receptor blockers during coronary surgery. A comparison between acebutolol and esmolol. *Anaesthesist*. 1990;39:264-8.
2. Kovac AL. Controlling the hemodynamic response of laryngoscopy and tracheal intubation. *J Clin Anesth*. 1996;8:63-79.
3. Wallace A, Layug B, Tateo I, et al. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *Anesthesiology*. 1998;88:7-17.
4. Deng CY, Lin SG, Zhang WC, et al. Esmolol inhibits Na⁺ current in rat ventricular myocytes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006;28:697-702.
5. 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.
6. Mion G, Ruttimann M, Descaques C, et al. Bolus esmolol prior to tracheal intubation of the elderly patient. *Cah Anesthesiol*. 1992;40:95-9.
7. Zalunardo MP, Zollinger A, Szelloe P, et al. Cardiovascular stress protection following anesthesia induction. Comparison of clonidine and esmolol. *Anaesthesist*. 2001;50:21-5.
8. Gorczyński RJ, Shaffer JE, Lee RJ. Pharmacology of ASL-8052, a novel beta-adrenergic receptor antagonist with an ultrashort duration of action. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1983;5, 6, 77.
9. Newsome LR, Roth JV, Hug Jr CC, et al. Esmolol attenuates hemodynamic responses during fentanyl-pancuronium anesthesia for aortocoronary bypass surgery. *Anesth Analg*. 1986;65:451-6.
10. Kanitz DD, Ebert TJ, Kampine JP. Intraoperative use of bolus doses of esmolol to treat tachycardia. *J Clin Anesth*. 1990;2:238-42.
11. Reves JG, Croughwell ND, Hawkins E, et al. Esmolol for treatment of intraoperative tachycardia and/or hypertension in patients having cardiac operations. Bolus loading technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;100:221-7.
12. Yuan L, Chia YY, Jan KT, et al. The effect of single bolus dose of esmolol for controlling the tachycardia and hypertension during laryngoscopy and tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Sin*. 1994;32:147-52.
13. Parnass SM, Rothenberg DM, Kerchberger JP, et al. A single bolus dose of esmolol in the prevention of intubation-induced tachycardia and hypertension in an ambulatory surgery unit. *J Clin Anesth*. 1990;2:232-7.
14. Sharma S, Ghani AA, Win N, et al. Comparison of two bolus doses of esmolol for attenuation of haemodynamic response to tracheal intubation. *Med J Malaysia*. 1995;50:372-6.
15. Fuhrman TM, Ewell CL, Pippin WD, et al. Comparison of the efficacy of esmolol and alfentanil to attenuate the hemodynamic responses to emergence and extubation. *J Clin Anesth*. 1992;4:444-7.
16. Dyson A, Isaac PA, Pennant JH, et al. Esmolol attenuates cardiovascular responses to extubation. *Anesth Analg*. 1990;71:675-8.

17. Korenaga GM, Kirkpatrick A, Lord JG, et al. Effect of esmolol on tachycardia induced by endotracheal intubation. *Anesth Analg*. 1985;64:238.
18. Miller DR, Martineau RJ, Wynands JE, et al. Bolus administration of esmolol for controlling the haemodynamic response to tracheal intubation: the canadian multicentre trial. *Can J Anaesth*. 1991;38:849–58.
19. de Bruijn NP, Croughwell N, Reves JG. Hemodynamic effects of esmolol in chronically β -blocked patients undergoing aortocoronary bypass surgery. *Anesth Analg*. 1987;66:137–41.
20. Bensky KP, Donahue-Spencer L, Hertz GE, et al. The dose-related effects of bolus esmolol on heart rate and blood pressure following laryngoscopy and intubation. *AANA J*. 2000;68:437–42.
21. Tan PH, Yang LC, Shih HC, et al. Combined use of esmolol and nicardipine to blunt the haemodynamic changes following laryngoscopy and tracheal intubation. *Anaesthesia*. 2002;57:1207–12.
22. Gold MI, Sacks DJ, Grosnoff DB, et al. Use of esmolol during anesthesia to treat tachycardia and hypertension. *Anesth Analg*. 1989;68:101–4.
23. Liu PL, Gatt S, Gugino LD, et al. Esmolol for control of increases in heart rate and blood pressure during tracheal intubation after thiopentone and succinylcholine. *Can Anaesth Soc J*. 1986;33:556–62.
24. Bilotta F, Lam MA, Doronzio A, et al. Esmolol blunts postoperative hemodynamic changes after propofol-remifentanyl total intravenous fast-track neuroanesthesia for intracranial surgery. *J Clin Anesth*. 2008;20:426–30.
25. Chia YY, Chan MH, Ko NH, et al. Role of β -blockade in anaesthesia and postoperative pain management after hysterectomy. *Br J Anaesth*. 2004;93:799–805.
26. Cork RC, Kramer TH, Dreischmeier B, et al. The effect of esmolol given during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 1995;80:28–40.
27. Schäffer J, Karg C, Piepenbrock S. Esmolol as a bolus for prevention of sympathetic adrenergic reactions following induction of anesthesia. *Anaesthesist*. 1994;43:723–9.
28. Ebert JP, Pearson JD, Gelman S, et al. Circulatory responses to laryngoscopy: the comparative effects of placebo, fentanyl and esmolol. *Can J Anaesth*. 1989;36 Pt 1:301–6.
29. Hussain AM, Sultan ST. Efficacy of fentanyl and esmolol in the prevention of haemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005;15:454–7.
30. Gong Z, Luo A. Effects of alfentanil and esmolol on hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation. *Chin Med Sci J*. 1999;14:189–92.
31. Fernandez-Galinski S, Bermejo S, Mansilla R, et al. Comparative assessment of the effects of alfentanil, esmolol or clonidine when used as adjuvants during induction of general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2004;21:476–82.
32. Bansal S, Pawar M. Haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation in patients with pregnancy-induced hypertension: effect of intravenous esmolol with or without lidocaine. *Int J Obstet Anesth*. 2002;11:4–8.
33. Atlee JL, Saeed Dhamee M, 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.
34. 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.
35. Feng CK, Chan KH, Liu KN, et al. A comparison of lidocaine, fentanyl, and esmolol for attenuation of cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Sin*. 1996;34:61–7.
36. Gupta S, Tank P. A comparative study of efficacy of esmolol and fentanyl for pressure attenuation during laryngoscopy and endotracheal intubation. *Saudi J Anaesth*. 2011;5: 2–8.
37. Gaubatz CL, Wehner RJ. Evaluation of esmolol and fentanyl in controlling increases in heart rate and blood pressure during endotracheal intubation. *AANA J*. 1991;59:91–6.