

Beta-Bloqueadores em Anestesiologia: Aspectos Farmacológicos e Clínicos*

Beta-Blockers in Anesthesiology: Clinical and Pharmacological Aspects

Fabiana Aparecida Penachi Bosco¹, José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA²

RESUMO

Bosco FAP, Braz JRC - Beta-Bloqueadores em Anestesiologia: Aspectos Farmacológicos e Clínicos

Justificativa e Objetivos - Informações experimentais e clínicas têm sugerido que os β -bloqueadores apresentam efeitos hemodinâmicos importantes e protetores durante o ato anestésico-cirúrgico. O objetivo deste trabalho é revisar as informações farmacológicas e clínicas dos β -bloqueadores para sua utilização adequada na medicina per-operatória.

Conteúdo - Os β -bloqueadores seletivos inibem preferencialmente os β_1 -receptores reduzindo a frequência e inotropismo cardíacos e determinando redução no consumo de oxigênio do miocárdio. Os β -bloqueadores não seletivos inibem também os β_2 -receptores, aumentando a resistência bronquiolar e vascular periférica. Alguns β -bloqueadores são, também, vasodilatadores. O tratamento prolongado com os β -bloqueadores aumenta a densidade dos β -receptores na membrana celular, o que pode explicar a hiperatividade simpática que pode ocorrer durante a parada do tratamento desses medicamentos. Em cirurgia não cardíaca, os efeitos benéficos do β -bloqueadores em pacientes hipertensos ou nos que apresentam doença coronariana têm sido demonstrados, com redução da incidência de isquemia miocárdica no pós-operatório e da mortalidade durante o período de dois anos que se segue à operação.

Conclusões - O tratamento com β -bloqueadores deve ser mantido até o período da manhã da operação, exceto nos pacientes com sinais de intolerância à droga, como hipotensão ou bradicardia importante. Os β -bloqueadores exercem efeito benéfico na recuperação pós-operatória de pacientes com doenças cardiovasculares ou nos que apresentam fatores de risco. Por isso, o emprego desses medicamentos é importante na medicina per-operatória e deve ser ampliado.

SUMMARY

Bosco FAP, Braz JRC - Beta-Blockers in Anesthesiology: Clinical and Pharmacological Aspects

Background and Objectives - Experimental and clinical data have suggested β -blockers protective hemodynamic effects during anesthesia and surgery. This study aimed at reviewing pharmacological and clinical information needed to prescribe β -blockers in perioperative medicine.

Contents - Selective β -blockers inhibit preferentially β_1 -receptors, decreasing heart rate and inotropism leading to less myocardial oxygen consumption. Non-selective β -blockers also inhibit β_2 -receptors, increasing bronchial and peripheral vascular resistance. Some β -blockers are also vasodilators. Prolonged treatment with β -blockers increases cell membrane β -receptors density, which may explain sympathetic hyperactivity observed during treatment interruption. In non-cardiac surgeries, beneficial effects of β -blockers have been observed in hypertensive patients and in patients with coronary artery disease, with a decrease in postoperative myocardial ischemia and overall two-year mortality.

Conclusions - Continued administration of β -blockers until anesthesia induction has been encouraged except in patients with signs of intolerance such as hypotension or significant bradycardia. β -blockers have been shown to have beneficial effects on postoperative outcomes in patients with cardiovascular disease or risk factors. Hence, their more widespread use in perioperative medicine is encouraged.

KEY-WORDS - DRUGS, Interaction: beta-blockers

UNITERMOS - DROGAS, Interação: betabloqueadores

INTRODUÇÃO

Os antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos (β -bloqueadores) (Figura 1) têm recebido atenção na Anestesiologia por atenuarem os efeitos das catecolaminas circulantes, bloqueando a sua ligação aos receptores. São utilizados durante o per e pós-operatórios na prevenção ou tratamento das taquicardias, crises hipertensivas, manifestações da cardiopatia isquêmica e disritmias cardíacas, sobretudo as supra-ventriculares^{1,2}. Inúmeros estudos têm demonstrado ainda a eficácia desses medicamentos na redução da morbidade e mortalidade pós-operatórias³⁻⁵. O anestesiológico, durante a avaliação pré-anestésica, também se depara, freqüentemente, com pacientes que fazem uso crônico de β -bloqueadores.

*Recebido do (Received from) CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) da UNESP, SP

1. ME₂ do CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da FMB da UNESP, SP

2. Professor Titular do CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da FMB da UNESP, SP

Apresentado (Submitted) em 19 de janeiro de 2001

Aceito (Accepted) para publicação em 14 de março de 2001

Correspondência para (Mail to):

Dr. José Reinaldo Cerqueira Braz

Deptº de Anestesiologia da FMB - UNESP

18618-970 Botucatu, SP

E-mail: jrbraz@fmb.unesp.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2001

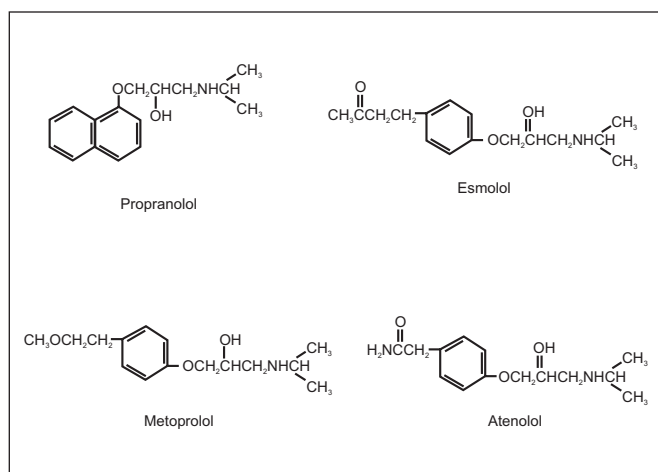


Figura 1 - Fórmula Estrutural dos Principais Beta-Bloqueadores Utilizados em Anestesiologia

O interesse pelos beta-bloqueadores em Anestesiologia aumentou muito com a introdução recente de uma molécula de meia-vida plasmática muito curta, o esmolol. Assim, é necessário que se conheça a farmacologia desses agentes para a sua utilização na medicina perioperatória^{1,6,7}.

ASPECTOS FUNDAMENTAIS DA FARMACOLOGIA DOS β -BLOQUEADORES

Mecanismo de Ação

Anoradrenalina é o neurotransmissor responsável pela maior parte da atividade adrenérgica do sistema nervoso simpático. É sintetizada no axoplasma e armazenada em vesículas nas fibras simpáticas pós-ganglionares. Os receptores adrenérgicos são habitualmente classificados em três grandes grupos: alfa e beta-adrenérgicos e dopaminérgicos (Quadro I), os quais são divididos respectivamente nos subtipos α_1 e α_2 , β_1 e β_2 , e dopa₁ e dopa₂. Os β -receptores das membranas

viscerais são estimulados pelas catecolaminas liberadas dos neurônios simpáticos pós-ganglionares e da medula da supra-renal. Essa estimulação resultará na ativação de proteína estimulante (proteína Gs), que desencadeia a ativação da adenilciclase, promovendo a conversão do trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato de adenosina cíclico (AMPcíclico). Este último fosforila o componente protéico dos canais de cálcio voltagem-dependentes, com aumento do número de canais que permanecem abertos durante a despolarização e da passagem de cálcio para o citoplasma, que é o responsável pela ativação intracelular⁸. Um fenômeno inverso ocorre se a estimulação agonista diminuir ou houver bloqueio do receptor.^{6,9} O modo de ação pode explicar as manifestações de "rebote", quando há interrupção abrupta dos beta-bloqueadores.

Beta-Receptores

Os mais importantes receptores β_1 encontram-se nas membranas pós-sinápticas do coração. O resultado de sua estimulação é o aumento da condução do estímulo atrioventricular, da contratilidade miocárdica e da frequência cardíaca. Os receptores β_2 são adrenoceptores pós-sinápticos, localizados no músculo liso dos brônquios, vasos, útero, bexiga e intestino. Sua estimulação provoca, respectivamente, broncodilatação, vasodilatação e relaxamento do útero, bexiga e intestino. Determina também glicogenólise, neoglicogênese, estimulação da secreção de insulina e ativação da bomba de Na^+ / K^+ , podendo levar à hipocalcemia e disritmias cardíacas^{9,10}.

O quadro I mostra os principais tipos, a localização e as ações primárias dos receptores adrenérgicos.

Propriedades

A hipótese formulada por Ahlquist¹¹, segundo a qual os efeitos das catecolaminas eram mediados pela ativação de re-

Quadro I - Principais Receptores Adrenérgicos

Tipo	Localização	Ações Primárias
Alfa ₁	Vasos periféricos	Vasoconstrição
Alfa ₂	Neurônios pré-sinápticos	Inibição da liberação de noradrenalina
	Neurônios pós-sinápticos	Vasoconstrição
Beta ₁	Miocárdio	Aumento do inotropismo
		Aumento do cronotropismo
Beta ₂	Vasos periféricos	Vasodilatação
	Miocárdio	Aumento do inotropismo
	Bronquíolos	Broncodilatação
	Útero	Relaxamento uterino
Dopa ₁	Vasos periféricos e esplâncnicos	Vasodilatação
		Diminuição da reabsorção de Na^+
Dopa ₂	Neurônios pré-sinápticos	Inibição da liberação de noradrenalina

ceptores α e β -adrenérgicos distintos, forneceu o impulso para o estudo, a síntese e a avaliação farmacológica dos β -bloqueadores. Esforços posteriores resultaram em compostos com relativa afinidade diferenciada pelos receptores β_1 e β_2 , atividade simpaticomimética intrínseca presente ou não e efeito estabilizador de membrana presente ou não (Tabela I).

Tabela I - Principais Beta-bloqueadores e suas Propriedades Específicas. Adaptada de Piriou e col. (2000)¹⁰ e Moss & Renz (2000)¹³

Composto	Cardiosseletividade	ASI	ESM
Propranolol	0	0	++
Labetalol *	0	+	0
Nadolol	0	0	0
Timolol	0	0	0
Pindolol	0	+++	+
Metoprolol	++	0	0
Atenolol	++	0	0
Esmolol	++	0	0
Bisoprolol	+++	0	0
Sotalol	0	0	0
Acebutolol	+	+	+

ASI: atividade simpaticomimética intrínseca; ESM: efeito estabilizante de membrana; 0: ausência de ação; + a +++: intensidade de ação; * ação alfa-bloqueadora.

Os antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos são classificados como seletivos e não-seletivos de acordo com sua afinidade pelos receptores β_1 e β_2 . Assim, o metoprolol é uma molécula muito seletiva para os β_1 -receptores, sendo superada somente pelo bisoprolol, enquanto o atenolol, esmolol e acebutolol apresentam menor seletividade. Já o propranolol, pindolol, sotalol e timolol possuem afinidade equivalente para os receptores β_1 e β_2 . São ainda classificados como antagonistas puros ou parciais, baseando-se na presença ou ausência de atividade simpaticomimética intrínseca, que pode estar relacionada apenas ao receptor β_1 , como ocorre com o acebutolol, ao receptor β_2 , ou ainda a ambos, como o pindolol¹². Antagonistas com atividade simpaticomimética intrínseca diminuem menos a frequência cardíaca e provocam menor depressão da contratilidade miocárdica. Por isso, os antagonistas parciais podem ser melhor tolerados por pacientes com má função ventricular esquerda.

Alguns antagonistas beta-adrenérgicos como o propranolol podem produzir algum grau de estabilização de membrana, semelhante à quinidina ou ao anestésico local, que são agentes antidirítmicos classe I. Entretanto, esse efeito somente é observado quando são atingidas concentrações plasmáticas superiores às necessárias para um bloqueio adequado. Assim, a depressão miocárdica e a bradicardia produzidas pelos beta-bloqueadores são devidas ao bloqueio do sistema nervoso simpático e não à estabilização da membrana^{9,10}.

Alguns beta-bloqueadores possuem também atividade vasodilatadora, como o labetalol, que previne a elevação da resistência vascular sistêmica, por exercer atividade de antagonismo alfa₁-adrenérgico sobre a circulação arterial¹⁴. Os beta-bloqueadores são agentes antidirítmicos classe II, segundo a classificação de Vaughan-Williams. São efetivos no tratamento das disritmias provocadas por aumento da atividade simpática e pela isquemia miocárdica¹⁴. As catecolaminas têm importante influência na velocidade de condução, no período refratário e na vulnerabilidade à fibrilação. Os beta-bloqueadores diminuem a velocidade de despolarização diastólica (fase 4) e são efetivos em reduzir as disritmias ectópicas, principalmente no átrio. Na vigência de fibrilação ou flutter atrial, o aumento no período refratário e na velocidade do nó atrioventricular controla a frequência ventricular e pode interromper taquidismias provocadas por reentrada¹⁵.

Efeitos Farmacológicos

A eficiência dos beta-bloqueadores na insuficiência coronariana é atribuída à diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio (MVO₂), que é precedida pelos efeitos cronotrópicos negativos, notadamente durante o exercício, e inotrópico negativo. Antes que o propranolol aumente a resistência periférica total, por causa do bloqueio dos β_2 -receptores vasculares, e diminua o débito cardíaco, a pressão arterial diminui por causa da redução da frequência cardíaca e da diminuição da contratilidade miocárdica e, eventualmente, de menor atividade da renina plasmática¹⁰.

Por outro lado, os beta-bloqueadores não agem sobre o espasmo coronariano e podem mesmo favorecê-lo¹⁶. A bradicardia e a diminuição do inotropismo determinadas pelos beta-bloqueadores aumentam o tempo de ejeção sistólica e o volume diastólico final do ventrículo esquerdo, que podem aumentar o MVO₂, principalmente durante o exercício¹⁰.

As circulações locais são diferentemente afetadas pelos beta-bloqueadores. Assim, a resistência vascular sistêmica é aumentada pelos que são desprovidos de atividade simpaticomimética intrínseca, principalmente por aqueles que não são cardiosseletivos. O inverso ocorre com os que apresentam essa atividade. O mesmo ocorre em relação à circulação renal¹⁷ e cerebral. Na circulação hepática, o propranolol diminui o fluxo sanguíneo da artéria hepática e da veia porta.

Os bronquíolos possuem em sua maioria receptores β_2 -adrenérgicos, cuja estimulação determina broncodilatação. Os β -bloqueadores são broncoconstritores, principalmente em asmáticos. A seletividade em β_1 e a atividade simpaticomimética intrínseca diminuem a atividade broncoconstritora dos beta-bloqueadores¹⁸.

A ação dos beta-bloqueadores sobre a função renal é variável na dependência de efeitos diretos e indiretos, podendo aumentar, manter ou diminuir a diurese¹⁷.

Diminuem a pressão intra-ocular em pacientes com glaucoma¹⁹ e também os níveis plasmáticos de angiotensina e de aldosterona, a secreção de glucagon em resposta à hipoglicemia fisiológica e a glicogenólise. A seletividade β_1 e a

atividade simpaticomimética intrínseca diminuem esses efeitos.

Farmacocinética

Os beta-bloqueadores hidrossolúveis, como o atenolol e o nadolol, são absorvidos pelo trato gastrointestinal, sendo pouco ou nada metabolizados e eliminados sob forma inalterada na urina. Ao contrário, os compostos lipossolúveis, como o propranolol, pindolol e metoprolol, são absorvidos quase completamente pelo trato digestivo, sofrem efeito de primeira passagem hepática, pois são metabolizados no fígado, dando origem algumas vezes a metabólitos ativos, como o propranolol. O conhecimento de suas vias metabólicas permite o ajuste da posologia de acordo com a função renal e hepática do paciente (Tabela II).

Alguns autores propõem a utilização de teste com o isoproterenol para a determinação de um bloqueio efetivo com os beta-bloqueadores, antes do ato anestésico-cirúrgico, uma vez que parece não existir correlação satisfatória entre a concentração plasmática e o efeito terapêutico.²⁰

Os beta-bloqueadores também podem modificar o metabolismo de outros medicamentos, por diminuírem o débito hepático e/ou o metabolismo oxidativo. Por exemplo, o propranolol

diminui a depuração da lidocaína em 30%²¹ e do diazepam em 17%²².

O propranolol também reduz a depuração pulmonar de fentanila²³. Esta ação reflete a propriedade de uma amina lipofílica básica (propranolol) em inibir a recaptção pulmonar de uma segunda amina lipofílica. Como resultado, de duas a quatro vezes de fentanila entram a mais no sistema circulatório após a sua injeção.

Por outro lado, os medicamentos que alteram as funções microssomais hepáticas modificam o metabolismo dos beta-bloqueadores lipossolúveis. Assim, os indutores enzimáticos, como os barbitúricos, diminuem as taxas plasmáticas do propranolol, timolol e metoprolol, enquanto os medicamentos que reduzem a atividade microssomal, como a cimetidina, diminuem a extração hepática e aumentam a taxa plasmática desses β -bloqueadores^{9,13}.

PRINCIPAIS BLOQUEADORES BETA-ADRENÉRGICOS UTILIZADOS EM ANESTESIOLOGIA

Há um grande espectro de beta-bloqueadores disponíveis para o uso diário. Na prática anestésica, a cardiosseletividade, a duração de ação e a formulação para uso venoso são fatores importantes a serem considerados (Tabela III).

Tabela II - Principais Parâmetros Farmacocinéticos dos Beta-Bloqueadores. Adaptado de Piriou e col. (2000)¹⁰ e Stoelting (1999)²⁴

Composto	Meia-Vida de Eliminação (horas)	Ligação Protéica (%)	Lipofilicidade	Depuração	Biodisponibilidade Oral %	Metabólitos Ativos
Propranolol	3 a 5	90	Alta	Hepática	25	Sim
Labetalol	4 a 6	50	Baixa	Hepática	20	Não
Nadolol	10 a 20	30	Baixa	Renal	35	Não
Timolol	3 a 5	10	Baixa	Hep/ Renal	50	Não
Pindolol	3 a 4	40	Moderada	Hep/ Renal	75	Não
Metoprolol	2,5 a 5	10	Moderada	Hepática	40	Não
Atenolol	6 a 8	5	Baixa	Hep/ Renal	50	Não
Esmolol	9 min	55	Baixa	Esterases	Não há	Não
Sotalol	10 a 20	5	Baixa	Renal	Não há	Não
Acebutolol	3	15	Baixa	Hep/ Renal	40	Sim

Tabela III - Beta-Bloqueadores Venosos. Adaptado de Piriou e col. (2000)¹⁰

Composto	Bolus inicial	Dose de ataque máxima	Dose de manutenção
Acebutolol	5 mg/5 min	1 mg.kg ⁻¹ / 30 min	1 a 2 mg.kg ⁻¹ / 24 h
Atenolol	5 mg/5 min	10 mg	20 mg/24 h
Esmolol	500 µg.kg ⁻¹ /1 min	1 µg.kg ⁻¹ / 10 min	50 a 300 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹
Labetalol	150 mg.kg.min ⁻¹	1 mg.kg ⁻¹	2,5 mg.kg ⁻¹ / 24 h
Metoprolol	5 mg/5 min	20 mg	20 a 30 mg/24 h
Propranolol	1 mg/1 min	5 mg	Oral
Sotalol	0,5 mg.kg ⁻¹	1,5 mg.kg ⁻¹ / 10 min	5 mg.kg ⁻¹ / 24 h

As posologias devem ser adaptadas a cada paciente

Esmolol

Apesar de possuir relevância clínica comprovada há vários anos, apenas recentemente o esmolol tem sido mais utilizado na prática anestésica. Por causa de suas características farmacocinéticas e pequena duração de ação, é o beta-bloqueador mais apropriado para uso venoso sob forma de infusão contínua.

A curta duração dos efeitos do esmolol é devida ao rápido metabolismo por hidrólise através de esterasas plasmáticas, resultando na formação de um metabólito inativo e quantidades insignificantes de metanol. As esterasas plasmáticas responsáveis pela sua metabolização são distintas da pseudocolinesterase plasmática²⁵. Por isso, a succinilcolina não tem efeito prolongado em pacientes tratados com esmolol. Apresenta meia-vida de distribuição ao redor de dois minutos, meia-vida de eliminação de nove minutos, ligação protéica de 55% e elevada depuração de 20 L.kg⁻¹.h⁻¹. As concentrações plasmáticas do esmolol são indetectáveis após quinze minutos da interrupção da infusão. Sua baixa lipossolubilidade limita a passagem pela barreira hematoencefálica ou placentária.

O esmolol tem sido usado durante ressecção de feocromocitoma em associação com alfa-bloqueadores^{26,27}, no manejo da hipertensão provocada por tireotoxicose²⁸ e na toxicidade cardiovascular provocada pela adrenalina ou cocaína. Pode ser utilizado ainda como alternativa à cardioplegia em cirurgia coronariana²⁹, na hipotensão controlada³⁰, como adjuvante na eletroconvulsoterapia³¹ e na broncoscopia rígida, e no controle de taquidismias e de hipertensões arterial e intra-ocular, entre outras^{6,10,13,32}.

Metoprolol

O metoprolol é um bloqueador beta-adrenérgico seletivo e desprovido de atividade simpaticomimética intrínseca. Em dosagens elevadas possui atividade em receptores β_1 e β_2 . É disponível para administração venosa, sendo utilizado no per-operatório para o controle da hipertensão e das taquidismias.

Após administração venosa, seu pico de ação ocorre em aproximadamente dez minutos e sua meia-vida de eliminação é de três a quatro horas. Apresenta elevado volume de distribuição de 5 a 6 L.kg⁻¹ e sofre metabolização hepática, com os metabólitos inativos sendo excretados na urina e nas fezes. Os efeitos hemodinâmicos são representados pelo cronotropismo e inotropismo negativos, sem determinar alteração significativa da resistência vascular.⁶ A farmacodinâmica de recuperação do bloqueio β_1 é prolongada e pode durar mais do que 12 horas após o emprego de doses excessivas da droga.

Propranolol

O propranolol interage com receptores β_1 e β_2 com igual afinidade, não bloqueia os receptores α e é desprovido de atividade simpaticomimética intrínseca.

É altamente lipofílico e após absorção oral sofre intenso efeito de primeira passagem, sendo que somente 10% a 25% da dose inicial chegam a circulação sistêmica. Apesar de seu caráter básico, apresenta alta ligação às proteínas (90%), principalmente às ácidos α_1 -glicoproteínas. Sofre biotransformação hepática no citocromo P450 e a maioria dos metabólitos é eliminada na urina. O hidroxipropranolol, que possui atividade antagonista, é um dos seus metabólitos, apresentando meia-vida de eliminação menor do que a droga original. A sua depuração plasmática depende do fluxo sanguíneo e da função hepática. Tem meia-vida de eliminação de 3 a 6 horas^{6,10,13,32}.

Labetalol

O labetalol é pouco utilizado em nosso meio, mas em outros países é bastante utilizado por atuar em receptores α_1 e β -adrenérgicos, sendo seu bloqueio beta bem mais potente do que o alfa. Produz bloqueio α_1 seletivo e beta não-seletivo. É fracamente lipofílico e 55% da droga encontram-se ligadas às proteínas plasmáticas. Apresenta início de ação em 5 minutos, curta meia-vida de distribuição e volume de distribuição de 9 a 16 L.kg⁻¹. É conjugado com ácido glucurônico no fígado e eliminado na urina e fezes. Tem meia-vida de eliminação de 5 a 8 horas.³³

Apresenta mínimos efeitos sobre os fluxos uterino e cerebral³⁴. Seu efeito anti-hipertensivo resulta da diminuição da resistência vascular sistêmica, da frequência cardíaca e da contratilidade do miocárdio. Não determina aumento da frequência cardíaca após a ocorrência de vasodilatação e diminuição da pressão arterial³³. Tem sido bastante empregado nas cirurgias de feocromocitoma.

Atenolol

O atenolol é bloqueador β_1 seletivo. Com essa droga, observa-se menor incidência de efeitos colaterais do que com o propranolol, por causa de sua menor lipossolubilidade. É o mais seletivo β_1 entre os antagonistas adrenérgicos. Ele é bastante utilizado na prevenção de disritmias supraventriculares recorrentes e no controle da hipertensão arterial e da angina estável.

Aproximadamente 50% do atenolol são absorvidos por via oral, com baixa fixação às proteínas plasmáticas (10%). Sofre pequena metabolização no fígado e 85% a 100% da droga são excretadas sem alteração na urina. Apresenta depuração de 2 ml.kg⁻¹.min⁻¹ e volume aparente de distribuição bastante baixo de 1 L.kg⁻¹.

O emprego profilático do atenolol no período per-operatório em pacientes coronariopatas submetidos à cirurgia não cardíaca tem sido recomendado porque reduz a mortalidade a médio e longo prazos, com poucos efeitos colaterais^{35,36}. Assim, existe a recomendação para seu uso em pacientes com doença coronariana ou com risco de doença coronariana que apresentem dois ou mais fatores de risco, como idade superior a 65 anos, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, colesterol sérico superior a 240 mg.dl⁻¹ ou diabetes^{37,38}.

O atenolol não potencializa a hipoglicemia induzida pela insulina e pode ser administrado com cautela em pacientes diabéticos cuja hipertensão não foi controlada com outros medicamentos.

A administração de atenolol necessita que a frequência cardíaca seja igual ou maior que 55 bpm e que a pressão sistólica seja igual ou maior que 100 mmHg, sem sinais de insuficiência cardíaca ou broncoespasmo. Deve ser administrado lentamente em *bolus* de 5 mg, por via venosa, trinta minutos antes do início da cirurgia e repetindo-se a dose imediatamente após o ato cirúrgico. No pós-operatório os pacientes são mantidos com 100 mg.dia⁻¹ por via oral, se a frequência cardíaca for igual ou maior que 65 bpm ou 50 mg.dia⁻¹ se ela for igual ou maior que 55 bpm. Caso o paciente não possa ingerir a medicação por via oral, são administradas duas doses venosas de 5 mg a cada doze horas, por no máximo sete dias^{6,36}.

INTERAÇÕES DOS BETA-BLOQUEADORES E A ANESTESIA

Vários estudos demonstraram que o prosseguimento do tratamento com beta-bloqueadores até o dia da cirurgia, além de não alterar significativamente o equilíbrio hemodinâmico do paciente durante a anestesia geral, diminui a frequência cardíaca, a elevação da pressão arterial e da pressão artéria pulmonar bloqueada, e os episódios isquêmicos relacionados aos estímulos nociceptivos da intubação traqueal e da cirurgia³⁹⁻⁴³.

O tratamento com beta-bloqueadores deve prosseguir igualmente até o dia da cirurgia quando a anestesia ocorrer sob bloqueio anestésico subaracnóideo ou peridural. Porém nessa situação, toda hipovolemia relativa no per-operatório deve ser reconhecida e tratada⁴⁴.

Para limitar as elevações da pressão arterial e da frequência cardíaca no per-operatório, alguns autores propõem a administração de beta-bloqueador na medicação pré-anestésica dos pacientes que não fazem tratamento com esses medicamentos⁴¹. Nessa situação, não se deve administrar beta-bloqueadores lipossolúveis como o propranolol, metoprolol, pindolol e labetalol, que são metabolizados, em grande parte, já na primeira passagem hepática, mas sim os beta-adrenolíticos hidrossolúveis como o atenolol e o nadolol.

Outra possibilidade é o emprego do esmolol e de outros beta-bloqueadores disponíveis para uso venoso imediatamente antes da indução anestésica. Assim, nessa situação, o esmolol tem mostrado sua utilidade na redução da frequência cardíaca e da pressão arterial durante a intubação traqueal^{45,46} e a anestesia.

Na medicação pré-anestésica, deve-se administrar os beta-bloqueadores somente após se assegurar que o paciente apresenta boa função ventricular esquerda, através de exame clínico e, se necessário, de exames complementares como a ecocardiografia, angiocintilografia, que fornecem dados objetivos e confiáveis da função ventricular¹.

As interações medicamentosas dos β -bloqueadores com os agentes anestésicos não favorecem a ocorrência de complicações hemodinâmicas no per-operatório. Numerosos estudos já demonstraram que os efeitos cardíacos dos β -bloqueadores e dos opióides são aditivos, não existindo potencialização¹.

O halotano e o enflurano reduzem a atividade simpático-adrenérgica. Contudo, o efeito dos beta-bloqueadores na redução da atividade simpática é proporcional ao nível de tônus simpático basal, tendo seus efeitos limitados na ausência de estímulos^{1,10}. Por outro lado, episódios de taquicardia, disritmias e hipertensão arterial durante a laringoscopia, intubação e estímulos cirúrgicos dolorosos poderão ser prevenidos pelos beta-bloqueadores^{10,32}. Com isso, pode-se evitar aumento do consumo cardíaco de oxigênio, principalmente em coronariopatas.

Entre os halogenados, apenas o enflurano e halotano parecem potencializar os efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos de alguns dos beta-bloqueadores, mas somente quando administrados em concentrações superiores a 1 vez e meia a concentração alveolar mínima (CAM)¹. Assim, no paciente corretamente beta-bloqueado, eles devem ser empregados somente em baixas concentrações¹⁰. A mesma precaução vale para os demais halogenados, principalmente quanto maior for o nível plasmático dos beta-bloqueadores, para que o risco de interação medicamentosa seja pequeno⁴⁰.

Os efeitos cardiovasculares dos bloqueadores neuromusculares podem também ser alterados pelos beta-bloqueadores. Nos coronariopatas, a administração pré-operatória de propranolol (180 mg em 24 horas) pode atenuar o aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial e do débito cardíaco provocado pelo pancurônio⁴⁷. Entretanto, deve-se ser cauteloso durante a descurarização com a neostigmina pois poderá ocorrer bradicardia prolongada⁴⁸.

Diante de uma hipovolemia aguda em paciente sob anestesia, demonstrou-se adequada tolerância aos beta-bloqueadores⁴⁹.

A hipercarbida tem efeito inotrópico negativo, geralmente compensada por hiperreatividade simpática. Na presença de beta-bloqueadores, esta compensação não é possível. É conveniente, então, evitar a hipercarbida em anestésias em que forem utilizados os beta-bloqueadores⁵⁰.

Nos bloqueios regionais é freqüente a ocorrência de bradicardia. Assim a utilização profilática de beta-bloqueadores geralmente não é necessária. Deve-se considerar que no bloqueio subaracnóideo ou peridural os efeitos cardiovasculares do beta-bloqueador podem se somar aos do bloqueio simpático e do anestésico local, em casos de superdosagem desse agente. Entretanto o seu uso no per-operatório durante bloqueios regionais, como na peridural torácica isolada ou combinada com anestesia geral, é considerado seguro^{7,51}. A anestesia regional em paciente beta-bloqueado exige atenção especial para as correções de hipovolemia e de hipotensão arterial por agentes vasoativos e a correção da bradicardia com a atropina. Não se deve esquecer que após a dose-teste realizada com adrenalina e anestésico local em aneste-

sia peridural pode não ocorrer elevação da frequência cardíaca em paciente sob uso de β -bloqueador, embora possa ocorrer elevação da pressão arterial⁵².

A administração de beta-bloqueadores na medicação pré-anestésica ou durante a anestesia pode limitar a adaptação do débito cardíaco às necessidades metabólicas do organismo, particularmente durante a fase de recuperação pós-anestésica, quando elas aumentam muito. Por isso, é desejável que em paciente beta-bloqueado se diminuam as necessidades metabólicas no pós-operatório, prosseguindo, por exemplo, a ventilação artificial até que o paciente esteja reaquecido¹.

INDICAÇÕES DO USO PER-OPERATÓRIO DOS BETA-BLOQUEADORES

Paciente Coronariopata

A administração per-operatória de beta-bloqueador no paciente coronariopata é feita sempre que se deseja evitar ou tratar a ocorrência de isquemia miocárdica secundária ao aumento da frequência cardíaca. Quando há taquicardia, dois mecanismos se adicionam para facilitar a ocorrência de episódio de isquemia miocárdica: a elevação do consumo de oxigênio e a diminuição do aporte de oxigênio no miocárdio, em razão da diminuição do tempo de enchimento diastólico coronariano. Estudos demonstraram que os efeitos deletérios da diminuição da pressão arterial no per-operatório sobre o metabolismo da área do miocárdio onde se situa a estenose coronariana serão tanto maiores quanto mais elevada for a frequência cardíaca⁵³.

A relação entre a pressão arterial média e a frequência cardíaca (PAM/FC) é um bom índice a se considerar quando se tem o objetivo de evitar a ocorrência de episódios isquêmicos no per-operatório. Assim, parece haver sempre a ocorrência de episódio de isquemia do miocárdio quando essa relação for menor que um, ou seja, a pressão arterial, expressa em mmHg, se tornar inferior à frequência cardíaca em batimentos por minuto⁵³.

Assim, os beta-bloqueadores devem ser utilizados, por via venosa, no per ou pós-operatórios nas seguintes situações¹:

1. Para restabelecer o balanço energético do miocárdio, caso um episódio de isquemia miocárdica, secundário ao aumento da frequência cardíaca mas sem diminuição importante da pressão arterial, seja detectado por vigilância eletrocardioscópica;
2. Nos pacientes que apresentam insuficiência coronariana patente ou em fase latente, para limitar as elevações da frequência cardíaca que ocorrem durante a intubação traqueal, na recuperação anestésica ou no per-operatório. Nessa última situação, é importante que a profundidade anestésica esteja de acordo com a intensidade de estímulo cirúrgico.

Limitação da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial à Intubação Traqueal

Como as alterações hemodinâmicas induzidas pela intubação são de curta duração, a preferência é pelo uso de beta-bloqueador de ultracurta duração, por via venosa, como o esmolol^{46,54}. No paciente coronariopata, o benefício da utilização de beta-bloqueadores, utilizados antes da intubação traqueal, é também resultado do efeito depressor do miocárdio dessas drogas, com potencial para alterar a função ventricular. Deve-se ser cauteloso em pacientes com angina de Prinzmetal, pois o uso de beta-bloqueadores não-seletivos pode provocar episódios de isquemia miocárdica³². Nesses pacientes, os bloqueadores de canais de cálcio e os nitratos têm melhor indicação.

Aumento da Frequência Cardíaca durante o Ato Cirúrgico

Um estado anestésico não suficientemente profundo e/ou uma analgesia inadequada apresentam importância fundamental na etiopatogenia das elevações da frequência cardíaca durante a cirurgia. Por isso, sempre que ocorrer taquicardia durante o ato cirúrgico, após ter-se expandido a volemia, deve-se administrar anestésicos halogenados em maiores concentrações e/ou opióides para aprofundar a anestesia. Se após essas medidas a frequência cardíaca ainda se mantiver em níveis elevados, estará indicada a administração do beta-bloqueador, por via venosa.

Aumento da Frequência Cardíaca no Pós-Operatório

A elevação da frequência cardíaca favorece o aparecimento de episódios de isquemia miocárdica no pós-operatório. Note-se, por exemplo, no estudo realizado por Mangano e col. (1990)⁵⁵ (Figura 2) que a incidência de episódios isquêmicos foi significativamente aumentada no período pós-operatório. Esse dado é facilmente explicado quando se considera que o perfeito controle da pressão arterial e da frequência cardíaca realizado durante a cirurgia muitas vezes não pode ser realizado após a cirurgia nesses estudos, durante o pós-operatório, seja porque a taquicardia não foi detectada, seja porque o protocolo de acompanhamento no pós-operatório não previa tratamento específico, em caso de taquicardia. Além disso, na maioria desses estudos, o levantamento dos episódios de isquemia miocárdica foi retrospectivo, e realizado à distância do período operatório, a partir de registros contínuos de eletrocardiograma obtidos pelo método de Holter.

Numerosas pesquisas comprovaram a eficiência de uso dos beta-bloqueadores no pré, per e pós-operatórios na redução de isquemia e necrose miocárdicas^{3,4,35,38,56,57}. Assim, nos pacientes que já recebiam tratamento com beta-bloqueadores no pré-operatório, deve-se prosseguir o tratamento o mais precocemente possível no pós-operatório, geralmente empregando posologia diminuída durante alguns dias, evitando-se a ocorrência de hipotensão arterial. Os que receberam beta-bloqueadores no per-operatório também devem

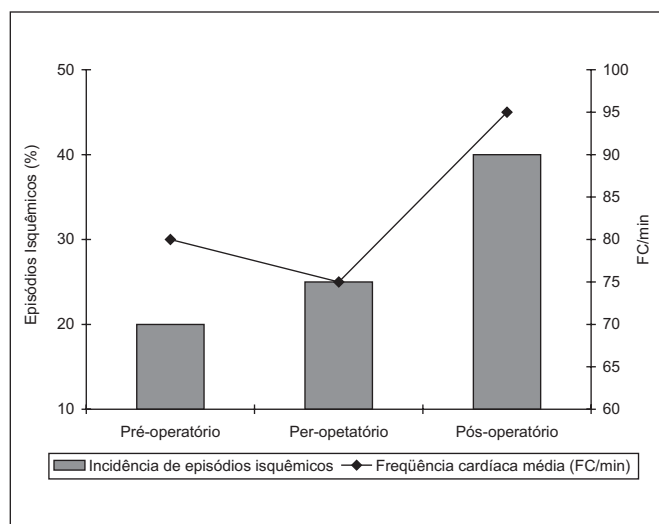


Figura 2 - Episódios Isquêmicos e Frequência Cardíaca Média em Pacientes com Risco de Insuficiência Coronariana Submetidos à Anestesia Geral. Segundo Mangano e col. (1990)⁵⁵

continuar a recebê-los no pós-operatório e, quando possível, substituindo a via venosa pela via oral. No caso do emprego do esmolol, quando possível, o mesmo deve ser substituído por outros beta-bloqueadores que possam ser administrados por via oral.

Tratamento das Alterações de Ritmo Supraventriculares

A ocorrência de alterações paroxísticas de ritmo supraventriculares não é incomum no per-operatório. Assim, pode ocorrer taquicardia atrial (taquissístolia, taquidissístolia, flutter atrial) ou taquicardia juncional.

Nos pacientes coronariopatas ou nos que apresentam alterações do miocárdio, é importante que se diminua todo ritmo ventricular aumentado por alterações do ritmo atrial. O miocárdio ventricular, quando estimulado à cadência muito rápida, freqüentemente desenvolve alterações do ritmo ventricular, como extrassístole ou taquicardia.

Quando ocorrer taquicardia atrial, os medicamentos beta-adrenolíticos, utilizados por via venosa, podem controlar de maneira rápida e eficaz a frequência cardíaca. Eles diminuem a condução nodal, diminuindo a frequência cardíaca. O principal beta-adrenolítico de curta duração é o esmolol, utilizado na dose de 50 a 150 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Em pesquisa clínica onde se comparou o esmolol com o verapamil, verificou-se que ambas as drogas diminuem a frequência cardíaca. No entanto, a manutenção da pressão arterial foi obtida de maneira mais eficiente pelo esmolol. Apesar do retorno ao ritmo sinusal não ter ocorrido com muita frequência com os dois medicamentos, ele ocorreu com maior frequência com o esmolol (36% versus 12%). A eficácia de um bloqueio dos receptores beta deve ser primeiramente testada com a utilização de esmolol e após sua comprovação ele poderá ser substituído por outros beta-bloqueadores de meia-vida mais longa².

Feocromocitoma

A preparação para a cirurgia, bem como a intervenção, são realizadas sob bloqueio alfa-adrenérgico. Contudo, a utilização de um beta-bloqueador permite melhor estabilidade hemodinâmica. Assim pode-se utilizar infusões associadas de esmolol e fentolamina ou o labetalol^{26,27}.

Hipotensão Controlada

Na hipotensão controlada, o beta-bloqueador mais utilizado fora do nosso país é o labetalol, por determinar queda da pressão arterial por diminuição da resistência vascular sistêmica e prevenir a ocorrência de taquicardia reflexa. Esse agente também determina hipotensão através de efeito sinérgico com os halogenados⁵⁸. Em nosso país, a maior experiência tem sido com o emprego associado dos α -bloqueadores, através do droperidol, e dos β -bloqueadores, através do metoprolol⁵⁹. Os beta-bloqueadores tradicionais ainda têm um lugar importante, como adjuvante, na hipotensão controlada, mas a sua meia-vida de média a longa duração pode-se constituir em limitação ao método. Por isso, acredita-se que o esmolol, devido a sua curta meia-vida plasmática, passa a ter um emprego mais abrangente nessa técnica³⁰.

PRECAUÇÕES AO USO DE BETA-BLOQUEADORES

Os principais efeitos adversos dos beta-bloqueadores são o desencadeamento de hipotensão arterial, insuficiência cardíaca (contra-indicados em pacientes classificados como classe IV segundo a Sociedade Americana do Coração) e broncoespasmo.

A insuficiência cardíaca induzida por beta-bloqueadores pode ser tratada com diuréticos e vasodilatadores mas, freqüentemente, requer suporte inotrópico. Nos pacientes com hiperatividade brônquica, os beta-bloqueadores que não apresentam cardiosseletividade podem produzir broncoespasmo grave e mesmo fatal. O broncoespasmo pode ser tratado com administração de simpaticomiméticos e aminofilina. No broncopneumopata crônico a tolerância respiratória aos que são cardiosseletivos parece ser boa⁶⁰. Nos pacientes diabéticos, eles intensificam a hipoglicemia induzida pela insulina, ao diminuir a secreção de glucagon e a gliconeogênese hepática. Com o atenolol esses efeitos não são evidentes.

O uso de beta-bloqueador está também contra-indicado nos pacientes que possuem bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus ou apresentam bradicardia importante. A atropina pode restabelecer frequência cardíaca adequada. Na bradicardia resistente à atropina, deve-se considerar o uso de marcapasso transcutâneo, dopamina, infusão de adrenalina ou de isoproterenol. Para correção da hipotensão arterial não acompanhada de bradicardia, pode-se utilizar o cloreto de cálcio (7 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$).

Os efeitos adversos dos beta-bloqueadores podem ser potencializados quando em associação à drogas com efeitos similares, como os antagonistas dos canais de cálcio, agentes anti-hipertensivos e antidisrítmicos.

Nos pacientes idosos, os efeitos dos beta-bloqueadores podem ser exagerados, provavelmente por apresentarem elevado nível basal das catecolaminas plasmáticas⁵. Por isso, a posologia desses agentes deve ser diminuída nessa faixa etária.

CONCLUSÕES

Nos pacientes sob uso crônico de beta-bloqueadores, as interações entre esses medicamentos e as alterações cardiovasculares que podem ocorrer no período operatório são particularmente benéficas. Por isso, o tratamento com beta-adrenolíticos deve ser mantido até o período da manhã da operação. Esta atitude tem importância primordial na manutenção do equilíbrio hemodinâmico, tanto no período pré-operatório, além de diminuir a incidência das complicações cardiovasculares no pós-operatório. Por causa de seu efeito cronotrópico negativo, a administração de beta-bloqueador durante a cirurgia, por via venosa, favorece o tratamento preventivo e mesmo curativo dos episódios da isquemia miocárdica, causados por aumento da frequência cardíaca. A administração desses agentes também permite que se controle a frequência cardíaca, caso ocorra alteração do ritmo atrial. A introdução em nosso meio de beta-bloqueador de meia-vida plasmática muito curta, o esmolol, certamente irá ampliar o emprego desses agentes durante e após o ato anestésico-cirúrgico.

Beta-Blockers in Anesthesiology: Clinical and Pharmacological Aspects

Fabiana Aparecida Penachi Bosco, M.D., José Reinaldo Cerqueira Braz, M.D.

INTRODUCTION

Beta-adrenergic receptor antagonists (β -blockers) (Figure 1) have been studied by anesthesiologists for minimizing circulating catecholamine effects by blocking their binding to receptors. They are peri and postoperatively used for preventing or treating tachycardia, hypertensive crises, ischemic cardiopathy and arrhythmias, mainly supraventricular arrhythmias^{1,2}. Several studies have also shown the efficacy of such drugs in decreasing postoperative morbidity and mortality³⁻⁵. Preanesthetic evaluations often reveal patients in chronic use of β -blockers.

The interest in β -blockers in Anesthesiology has increased with the recent introduction of a very short half-life molecule, namely esmolol. So, it is necessary to know the pharmacology of such agents to use them in perioperative medicine^{1,6,7}.

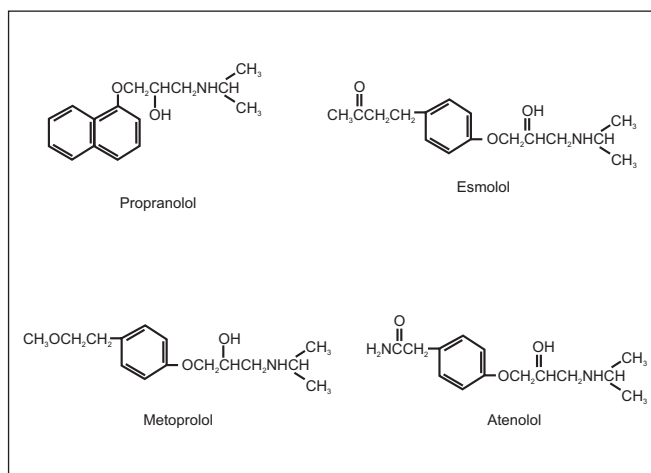


Figure 1 - Structural Formula of Major Beta-Blockers Used in Anesthesiology

β -BLOCKERS FUNDAMENTAL PHARMACOLOGICAL ASPECTS

Action Mechanism

Norepinephrine is the neurotransmitter responsible for most sympathetic nervous system adrenergic activity. It is synthesized in the axoplasm and stored in post-ganglionic sympathetic fiber vesicles. Adrenergic receptors are often classified in three major groups: alpha and beta-adrenergics and dopaminergics (Chart 1), which are divided in sub-types α_1 and α_2 , β_1 and β_2 , dopa₁ and dopa₂, respectively. Visceral membrane β -receptors are stimulated by catecholamines released by sympathetic post-ganglionic neurons and the medulla of the adrenal gland. Such stimulation results in the activation of stimulating proteins (protein Gs), which trigger adenylate cyclase activation promoting the conversion of adenosine triphosphate (ATP) into cyclic adenosine monophosphate (cyclic-AMP). The latter phosphorylates the proteic component of voltage-dependent calcium channels increasing the number of open channels during depolarization and calcium transfer to cytoplasm, which is responsible for intracellular activation⁸.

An opposite situation is observed when there is a decreased agonist stimulation or receptor blockade^{6,9}. The action mechanism may explain "rebound" events when beta-blockers are abruptly withdrawn.

Beta-Receptors

The most important β_1 -receptors are located in post-synaptic heart membranes. Their stimulation results in increase atrio-ventricular stimulus conduction, myocardial contractility and heart rate.

Chart I - Major Adrenergic Receptors

Type	Location	Primary Actions
Alpha ₁	Peripheral Vessels	Vasoconstriction
Alpha ₂	Pre-synaptic neurons	Norepinephrine release inhibition
	Post-synaptic neurons	Vasoconstriction
Beta ₁	Myocardium	Increased inotropism
		Increased chronotropism
Beta ₂	Peripheral Vessels	Vasodilation
	Myocardium	Increased inotropism
	Bronchioli	Bronchodilation
	Uterus	Uterine relaxation
Dopa ₁	Peripheral and splanchnic vessels	Vasodilation
		Decreased Na ⁺ reabsorption
Dopa ₂	Pre-synaptic neurons	Norepinephrine release inhibition

β₂-receptors are post-synaptic adrenoreceptors located in bronchi, vessels, uterus, bladder and intestine smooth muscles. Their stimulation causes bronchodilation, vasodilation and uterus, bladder and intestine relaxation, respectively. It also determines glucogenolysis, neoglucogenesis, insulin secretion stimulation and Na⁺/K⁺ pump activation and may lead to hypokalemia and cardiac arrhythmias^{9,10}.

Chart I shows major types, location and primary actions of adrenergic receptors.

Properties

Ahlfquist's¹¹ hypothesis that catecholamine effects are mediated by the action of different α and β-adrenergic receptors has triggered β-blockers study, synthesis and pharmacological evaluation. Further efforts resulted in compounds with a relative differentiated affinity to β₁ and β₂ receptors, presence or not of intrinsic sympathicomimetic activity and presence or absence of membrane stabilizing effects (Table I).

Beta-adrenergic receptor antagonists are classified as selective and non-selective, according to their affinity to β₁ and β₂ receptors. So, methoprolol is a very selective molecule for β₁-receptors only being beaten by bisoprolol, while atenolol, esmolol and acebutolol are less selective. Propranolol, pindolol, sotalol and timolol, on the other hand, have equivalent affinity to β₁ and β₂ receptors. They are also classified as pure or partial antagonists, depending on the presence or absence of intrinsic sympathicomimetic activity, which may be related only to β₁ receptors, as it is the case of acebutolol, to β₂ receptors, or even to both, as with pindolol¹². Intrinsic sympathicomimetic activity antagonists are less effective in decreasing heart rate and cause less myocardial contractility depression. So, partial antagonists may be better tolerated by patients with poor left ventricular function.

Table I - Major Beta-Blockers and their Specific Properties. Adapted from Piriou et al. (2000)¹⁰ and Moss & Renz (2000)¹³

Compound	Cardioselectivity	ISA	MSE
Propranolol	0	0	++
Labetalol *	0	+	0
Nadolol	0	0	0
Timolol	0	0	0
Pindolol	0	+++	+
Methoprolol	++	0	0
Atenolol	++	0	0
Esmolol	++	0	0
Bisoprolol	+++	0	
Sotalol	0	0	0
Acebutolol	+	+	+

ISA: intrinsic sympathicomimetic activity; MSE: membrane stabilizing effect; 0: lack of action; + a +++: action intensity; * alpha-blocking action

Some beta-adrenergic antagonists, such as propranolol, may produce some degree of membrane stabilization, similar to quinidine or local anesthetics, which are anti-arrhythmic agents class I. However, such effect can only be observed when plasma concentrations above those needed for an adequate blockade are reached. So, myocardial depression and bradycardia produced by beta-blockers are due to sympathetic nervous system blockade and not to membrane stabilization^{9,10}.

Some beta-blockers, such as labetalol, are also vasodilators and prevent the increase in systemic vascular resistance by acting as α₁-adrenergic antagonist in arterial circulation¹⁴. Beta-blockers are anti-arrhythmic agents class II, according to Vaughan-Williams' classification. They are effective in treating arrhythmias caused by increased sympathetic activity and myocardial ischemia¹⁴. Catecholamines are important

for conduction velocity during the refractory period and in fibrillation vulnerability. Beta-blockers decrease diastolic depolarization velocity (phase 4) and are effective in decreasing ectopic arrhythmias, especially in the atrium. In the presence of fibrillation or atrial flutter, the increase in refractory period and nodus atrioventricularis velocity controls the ventricular rate and may interrupt re-entry-induced tachy-arrhythmias¹⁵.

Pharmacological Effects

Beta-blockers efficiency for coronary failure is attributed to the decrease in myocardial oxygen consumption (MVO₂), which is preceded by negative chronotropic effects, especially when exercising, and negative inotropic effects. Before increasing total peripheral resistance by blocking vascular β₂-receptors and decreasing cardiac output, propranolol decreases blood pressure by decreasing heart rate and myocardial contractility and, probably, plasma rennin activity¹⁰.

On the other hand, beta-blockers do not act on coronary spasm and may even favor it¹⁶. Beta blockers-induced bradycardia and decreased inotropism increase systolic ejection time and left ventricle end diastolic volume, which may increase MVO₂, especially during exercise¹⁰.

Local circulations are affected by beta-blockers in a different manner. So, systemic vascular resistance is increased by those lacking intrinsic sympathicomimetic activity, mainly the non selective beta-blockers. The same is not true for those with such activity. The same is true for renal¹⁷ and brain circulation. Propranolol decreases hepatic artery and portal vein blood flow in liver circulation. Most bronchioli have β₂-adrenergic receptors which, when stimulated cause bronchodilation. Beta-blockers are bronchoconstrictors, especially in asthma patients. Beta₁ selectivity and intrinsic sympathicomimetic activity decrease beta-blockers bronchoconstrictor activity¹⁸.

The action of beta-blockers on the renal function is a function of direct and indirect effects and may increase or decrease diuresis¹⁷.

Beta-blockers decrease intraocular pressure in glaucoma patients¹⁹ and also decrease angiotensin and aldosterone plasma levels, glucagon secretion in response to physiological hypoglycemia and to glucogenolysis. Beta₁ selectivity and intrinsic sympathicomimetic activity decrease such effects.

Pharmacokinetics

Hydrosoluble beta-blockers, such as atenolol and nadolol, are absorbed by the GI tract and are weakly or not metabolized and excreted by the urine. Conversely, liposoluble compounds, such as propranolol, pindolol and methoprolol, are almost totally absorbed by the GI tract and suffer the first liver passage effect because they are metabolized in the liver, sometimes giving origin to active metabolites, such as propranolol. The knowledge of their metabolic pathways allows for dose adjustments according to patients renal and liver function (Table II).

Some authors propose preoperative isoproterenol tests to determine an effective blockade with beta-blockers, since it seems not to be a satisfactory correlation between plasma concentration and therapeutic effects²⁰. Beta-blockers may also change the metabolism of other drugs by decreasing liver output and/or oxidative metabolism. As an example, propranolol decreases lidocaine clearance in 30%²¹ and diazepam in 17%²².

Propranolol also decreases lung fentanyl clearance²³. This reflects the property of a basic lipophylic amine (propranolol) of inhibiting lung re-intake of a second lipophylic amine. As a result, two to four times more fentanyl enter circulation after injection.

On the other hand, drugs changing liver microsomal functions alter the metabolism of liposoluble beta-blockers. So, enzyme inducers, such as barbiturates, decrease propranolol, timolol and methoprolol plasma rates, while drugs decreasing microsomal activity, such as cimetidine, decrease liver extraction and increase β-blockers plasma levels^{9,13}.

Table II - Beta-Blockers Major Pharmacokinetic Parameters. Adapted from Piriou et al. (2000)¹⁰ and Stoelting (1999)²⁴

Compound	Elimination half-life (hours)	Protein binding (%)	Lipophilicity	Clearance	Oral bioavailability %	Active metabolites
Propranolol	3 to 5	90	High	Hepatic	25	Yes
Labetalol	4 to 6	50	Low	Hepatic	20	No
Nadolol	10 to 20	30	Low	Renal	35	No
Timolol	3 to 5	10	Low	Hep/ Renal	50	No
Pindolol	3 to 4	40	Moderate	Hep/ Renal	75	No
Methoprolol	2,5 to 5	10	Moderate	Hepatic	40	No
Atenolol	6 to 8	5	Low	Hep/ Renal	50	No
Esmolol	9 min	55	Low	Esterases	None	No
Sotalol	10 to 20	5	Low	Renal	None	No
Acebutolol	3	15	Low	Hep/ Renal	40	Yes

MAJOR BETA-ADRENERGIC BLOCKERS USED IN ANESTHESIOLOGY

There is a wide spectrum of beta-blockers available for daily use. In anesthesiology, cardioselectivity, action time and intravenous formulation are important factors to be considered (Table III).

Esmolol

Although with clinical relevance proven for several years, only recently is esmolol being more widely used in anesthesia. Due to its pharmacokinetics and short action time it is the best intravenous beta-blocker for continuous infusion.

Its short duration is due to the fast hydrolytic metabolism through plasma esterase, resulting in an inactive metabolite and negligible amounts of methanol. Plasma esterases responsible for its metabolism are different from plasma pseudocholinesterases²⁵. So, succinylcholine has no prolonged effect in patients treated with esmolol. Its distribution half-life is approximately two minutes, elimination half-life is nine minutes with 55% protein binding and high clearance rate of 20 L.kg⁻¹.h⁻¹. Esmolol plasma concentrations are undetectable 15 minutes after withdrawal. Its low liposolubility limits its passage through the blood-brain or placental barrier. Esmolol has been used during pheochromocytoma resection in association with alpha-blockers^{26,27}, to treat thyrotoxicosis-induced hypertension²⁸ and cardiovascular toxicity caused by epinephrine or cocaine. It can also be used as an alternative to cardioplegia in coronary surgery²⁹, in controlled hypotension³⁰, as an adjuvant for electroconvulsive therapy³¹ and rigid bronchoscopy, and in controlling tachiarhythmias and arterial and intra-ocular hypertension, among others^{6,10,13,32}.

Methoprolol

Methoprolol is a selective beta-adrenergic blocker without intrinsic sympathicomimetic activity. In high doses it may act upon β_1 and β_2 receptors. It is available for intravenous administration and is perioperatively used to control hypertension and tachiarhythmias.

After intravenous administration, its peak of action occurs in approximately ten minutes and its elimination half-life is 3 to 4 hours. It has a high distribution volume of 5 to 6 L.kg⁻¹, suffers liver metabolism and its inactive metabolites are excreted by urine and feces. Hemodynamic effects are negative chronotropism and inotropism without significant vascular resistance changes⁶. β_1 -blocker recovery pharmacodynamics is prolonged and may last more than 12 hours after excessive doses.

Propranolol

Propranolol interacts with β_1 and β_2 receptors, does not block α receptors and has no intrinsic sympathicomimetic activity.

It is highly lipophilic and after oral absorption suffers an intense first passage effect; only 10% to 25% of the initial dose reach systemic circulation. In spite of its basic character, it has high protein binding (90%), especially acid α_1 -glucoproteins. Its liver biotransformation is by cytochrome P450 and most metabolites are excreted by the urine. Hydroxypropranolol, with antagonist activity, is one of its metabolites with an elimination half-life shorter than the original drug. Its plasma clearance depends on blood flow and liver function. Its elimination half-life is 3 to 6 hours^{6,10,13,32}.

Labetalol

Labetalol is seldom used in Brazil, but in other countries it is often used for acting on α_1 and β -adrenergic receptors with beta blockade much more potent than alfa. The alfa 1 blockade is selective and the beta blockade is non-selective. It is weakly lipophilic and 55% of the drug are bound to plasma proteins. It has a 5-minute onset, short distribution half-life and distribution volume from 9 to 16 L.kg⁻¹. It is conjugated to glucuronic acid in the liver and excreted by urine and feces. Its elimination half-life is 5 to 8 hours³³. It has minor effects on uterine and cerebral flows³⁴. Its anti-hypertensive effects result from systemic vascular resistance, heart rate and myocardial contractility decrease. It does not increase heart rate after vasodilation and blood pressure decrease³³ being widely used in pheochromocytoma surgeries.

Table III - Intravenous Beta-Blockers. Adapted from Piriou et al. (2000)¹⁰

Compound	Initial bolus	Maximum priming dose	Maintenance dose
Acebutolol	5 mg/5 min	1 mg.kg ⁻¹ / 30 min	1 to 2 mg.kg ⁻¹ / 24 h
Atenolol	5 mg/5 min	10 mg	20 mg/24 h
Esmolol	500 μ g.kg ⁻¹ /1 min	1 μ g.kg ⁻¹ / 10 min	50 to 300 μ g.kg ⁻¹ .min ⁻¹
Labetalol	150 mg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	1 mg.kg ⁻¹	2.5 mg.kg ⁻¹ / 24 h
Methoprolol	5 mg/5 min	20 mg	20 to 30 mg/24 h
Propranolol	1 mg/1 min	5 mg	Oral
Sotalol	0.5 mg.kg ⁻¹	1.5 mg.kg ⁻¹ / 10 min	5 mg.kg ⁻¹ / 24 h

Doses have to be adapted to each patient

Atenolol

Atenolol is a selective β_1 blocker. This drug causes less side-effects than propranolol because it is less liposoluble. It is the most selective β_1 blocker among all adrenergic agonists and is widely used in preventing recurrent supraventricular arrhythmias and in controlling hypertension and stable angina. Approximately 50% are orally absorbed with low binding to plasma proteins (10%). It suffers minor liver metabolism and 85% to 100% of the drug are excreted unaltered by the urine. It has a $2 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ clearance and a very low apparent distribution volume of $1 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$.

The prophylactic use of perioperative atenolol in cardiac patients submitted to non-cardiac surgeries has been recommended because it decreases medium and long term mortality and has few side-effects^{35,36}. So it is recommended for cardiac patients or patients at risk of coronary disease presenting two or more risk factors, more than 65 years of age, systemic hypertension, smokers, serum cholesterol above $240 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$ or diabetes^{37,38}.

Atenolol does not exacerbate insulin-induced hypoglycemia and may be cautiously administered to diabetes patients whose hypertension was not controlled with other drugs. Its administration requires heart rate to be equal to or higher than 55 bpm and systolic pressure to be equal to or higher than 100 mmHg, with no signs of heart failure or bronchospasm. It should be slowly injected in 5 mg intravenous bolus 30 minutes before surgery and the dose should be repeated immediately after surgery. Postoperatively, patients are maintained with oral $100 \text{ mg} \cdot \text{day}^{-1}$ if heart rate is equal to or higher than 65 bpm, or $50 \text{ mg} \cdot \text{day}^{-1}$ if it is equal to or higher than 55 bpm. If the patient is unable to receive oral medication, intravenous doses of 5 mg are administered every 12 hours for no longer than 7 days^{6,36}.

INTERACTIONS OF BETA-BLOCKERS AND ANESTHESIA

Several studies have shown that treating patients with beta-blockers until the day of the surgery, in addition to not significantly changing hemodynamic balance during general anesthesia, decreases heart rate, blood pressure and blocked pulmonary artery pressure increase and ischemia related to noxious stimuli of tracheal intubation and surgery³⁹⁻⁴³.

Beta-blockers should also be maintained until the day of the surgery for spinal or epidural anesthesia. In these situations, however, all relative perioperative hypovolemia should be recognized and treated⁴⁴.

To control perioperative blood pressure and heart rate some authors propose the preanesthetic administration of beta-blockers in patients not using such drugs⁴¹. In those cases, liposoluble beta-blockers, such as methoprolol, pindolol and labetalol, which are mostly metabolized during the first liver passage, should not be used and hydrosoluble beta blockers, such as atenolol and nadolol should be preferred.

Another possibility is to use esmolol and other intravenous beta-blockers immediately before anesthetic induction. In

such situation, esmolol has shown to be useful in decreasing heart rate and blood pressure during tracheal intubation and anesthesia^{45,46}.

For preanesthetic medication, beta-blockers should only be used after assuring that the patient has a good left ventricular function at clinical evaluation and, if needed, at additional tests such as ecocardiography and angioscintigraphy which provide objective and reliable data on ventricular function¹.

Interactions of β -blockers with anesthetic agents do not favor perioperative hemodynamic complications. Several studies have shown that cardiac effects of β -blockers and opioids are additive without exacerbation¹.

Halothane and enflurane decrease sympathetic adrenergic activity. However, beta-blockers effect in decreasing sympathetic activity is a function of the baseline sympathetic tone level and their effects are limited in the absence of stimuli^{1,10}.

Conversely, tachycardia, arrhythmias and hypertension during laryngoscopy, intubation and surgical painful stimuli may be prevented by beta-blockers^{10,32}, thus avoiding an increase in cardiac oxygen consumption, especially in patients with coronary artery disease.

Among halogenate agents, only enflurane and halothane seem to exacerbate negative chronotropic and inotropic effects of some beta-blockers, but only in concentrations higher than 1.5 times minimum alveolar concentration (MAC)¹. So, in patients adequately beta-blocked they should only be used in low concentrations¹⁰. The same caveat is true for other halogenate agents, especially when there are high beta-blockers plasma levels, to decrease the risk for drug interaction⁴⁰.

Cardiovascular effects of neuromuscular blockers may also be changed by beta-blockers. In patients with coronary artery disease, preoperative propranolol (180 mg in 24 hours) may minimize pancuronium-induced heart rate, blood pressure and cardiac output increase⁴⁷. However, care must be taken during reversion of the neuromuscular block with neostigmine because there may be prolonged bradycardia⁴⁸.

Beta-blockers are well tolerated by anesthetized patients with acute hypovolemia⁴⁹.

Hypercapnia has a negative inotropic effect, in general compensated by sympathetic hyper-reactivity. In the presence of beta-blockers, such compensation is impossible. It is recommended, then, to avoid hypercapnia during anesthesia in beta-blockers users⁵⁰.

Bradycardia is frequent during regional blocks so prophylactic beta-blockers are, in general, not needed. It must be taken into consideration that during spinal or epidural blocks beta-blockers cardiovascular effects may add to the effects of sympathetic block and local anesthetics when there is an overdose of such agents. However, their perioperative use during regional blocks, such as isolated or combined thoracic epidural and general anesthesia is considered safe^{7,51}. Regional anesthesia in beta-blocked patients requires special attention for correcting hypovolemia and hypotension with vasoactive agents and bradycardia with atropine. One must bear in mind that after the test dose with epinephrine and local anesthetics for epidural anesthesia there may be no heart

rate increase in patients under β -blockers although blood pressure increase may be seen⁵².

Preanesthetic administration of beta-blockers or during anesthesia may limit cardiac output adaptation to metabolic demand, especially during postanesthetic recovery, when it is markedly increased. So, it is desirable to decrease postoperative metabolic demand in beta-blocked patients, such as maintaining artificial ventilation until the patient is warm¹.

PERIOPERATIVE BETA-BLOCKERS

Patients with coronary artery disease

Perioperative beta-blockers in coronary artery disease patients are administered whenever myocardial ischemia secondary to heart rate increase is to be avoided or treated. In the presence of tachycardia, two mechanisms are added to favor myocardial ischemia: oxygen consumption increase and myocardial oxygen uptake decrease due to a decrease in coronary diastolic filling time. Studies have shown that noxious effects of perioperative blood pressure decrease on the mechanism of the myocardial area where coronary stenosis is located will be more severe with high heart rates⁵³.

Mean blood pressure and heart rate ratio (MBP/HR) is a good index when the goal is to avoid perioperative ischemia and it seems to always occur myocardial ischemia when such ratio is lower than one, that is, blood pressure, expressed in mmHg is lower than heart rate in beats per minute⁵³.

So, intravenous peri or postoperative beta-blockers should be used in the following situations¹:

1. To re-establish myocardial energetic balance if myocardial ischemia secondary to heart rate increase but with no significant blood pressure decrease is detected by ECG;
2. In patients with overt or latent coronary failure to reduce heart rate increases during tracheal intubation, surgery or anesthetic recovery. Perioperatively, it is important that depth of anesthesia matches the intensity of the surgical stimulus.

Heart Rate and Blood Pressure Limitations to Tracheal Intubation

Since intubation-induced hemodynamic changes have a short duration, ultra-short duration intravenous beta-blockers, such as esmolol, are preferred^{46,54}. The benefit of beta-blockers for coronary artery disease patients before tracheal intubation is also result of a myocardial depressing effect of such drugs with potential to change ventricular function. Care must be taken with Prizmetal's angina patients because non-selective beta-blockers may cause myocardial ischemia³². For those patients, calcium channel blockers and nitrates are the best indication.

Heart Rate Increase during Surgery

Inadequate anesthesia and/or analgesia are fundamental for the etiopathogeny of heart rate increases during surgery. So, whenever there is tachycardia during surgery after volume expansion, higher concentrations of halogenate anesthetics and/or opioids should be administered to deepen anesthesia. If after such measures heart rate is still high, intravenous beta-blockers are indicated.

Postoperative Heart Rate Increase

Heart rate increase favors postoperative myocardial ischemia. In a study by Mangano et al. (1990)⁵⁵ (Figure 2), the incidence of ischemia was significantly higher in the postoperative period. This is easily explained by the fact that the thorough blood pressure and heart rate control during surgery was very often impossible after surgery in such studies, either because tachycardia was not detected or because the postoperative follow-up did not provide for a specific tachycardia treatment. In addition, in most studies, myocardial ischemia episodes were collected retrospectively and long time after surgery, from continuous electrocardiographic records obtained by Holter's method.

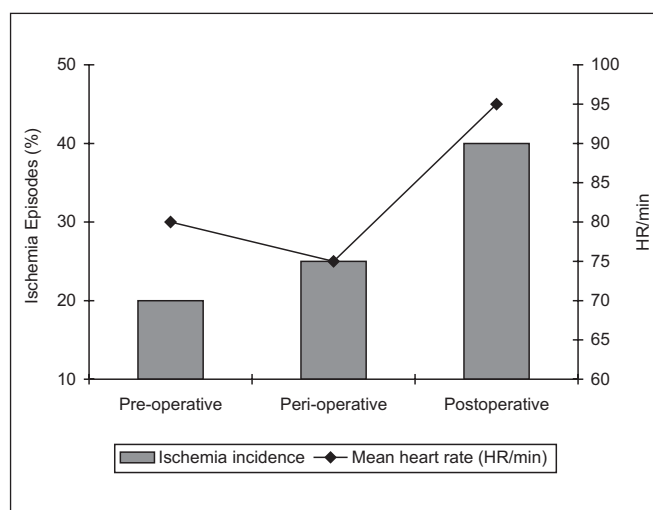


Figure 2 - Ischemic Episodes and Mean Heart Rate in Patients at Risk for Coronary Failure and Submitted to General Anesthesia. According to Mangano et al. (1990)⁵⁵

Several studies have proven the efficacy of peri and postoperative beta-blockers in decreasing myocardial ischemia and necrosis^{3,4,35,38,56,57}. So, in patients under preoperative beta-blockers, the treatment must be restarted as soon as possible after surgery, in general in decreased doses for some days to prevent hypotension. Patients who received perioperative beta-blockers should continue to receive it after surgery and, when possible, orally. When using esmolol, it should be replaced, if possible, by other oral beta-blockers.

Treatment of Supraventricular Rhythm Changes

Perioperative paroxysmic supraventricular rhythm changes are common. One may see atrial tachycardia (tachysystolis, tachyarrhythmias, atrial flutter) or junctional tachycardia.

In coronary patients or those with myocardial changes, it is important to decrease any ventricular rhythm increased by atrial rhythm changes. When stimulated at very fast rhythm, the ventricular myocardium often develops ventricular rhythm changes, such as extrasystole and tachycardia.

In the presence of atrial tachycardia, intravenous beta blockers drugs may rapidly and effectively control heart rate. They decrease nodal conduction, thus decreasing heart rate. Esmolol is the major short-duration beta blockers and is used in the doses of 50 to 150 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. In a clinical trial where esmolol was compared to verapamil, it was observed that both drugs decrease heart rate. However, blood pressure maintenance was better obtained with esmolol. Although the sinus rhythm return being not very frequent with both drugs, it was more frequent with esmolol (36% versus 12%). The efficacy of beta-receptors block should be first tested with esmolol and, after being proven, it might be replaced by other beta-blocker with longer half-life ².

Pheochromocytoma

Surgery preparation and intervention are performed under alpha-adrenergic blockade. However, the use of beta-blockers provides better hemodynamic stability. Associated infusions of esmolol and phentolamine or labetalol may be used ^{26,27}.

Controlled Hypotension

Labetalol is the most frequent beta-blocker used abroad for controlled hypotension because it determines blood pressure decrease by reducing systemic vascular resistance and prevents reflex tachycardia. This agent also promotes hypotension through a synergic effect with halogenate agents ⁵⁸. In our country, the experience has been the association of α -blockers with droperidol, and β -blockers with methoprolol ⁵⁹. Traditional beta-blockers still have an important role as adjuvants in controlled hypotension, but their medium and long half-life may limit the method. So, it is believed that esmolol, due to its short plasma half-life, will be more widely used for this technique ³⁰.

BETA-BLOCKERS USE PRECAUTIONS

Beta-blockers major adverse effects are hypotension, heart failure (counterindicated for patients class IV AHA) and bronchospasm.

Beta blocker-induced heart failure may be treated with diuretics and vasodilators, but frequently require inotropic support. In bronchial hyperactivity patients, non cardioselective beta-blockers may cause severe and even fatal bronchospasms. Bronchospasm may be treated with sympathetico-

mimetic agents and aminophiline. In patients with chronic bronchial disease, there is a good respiratory tolerance for cardioselective beta-blockers ⁶⁰. In diabetes patients they intensify insulin-induced hypoglycemia by decreasing glucagon secretion and liver glycogeneogenesis. Such effects are not evident with atenolol.

Beta-blockers are also counterindicated for patients with 2nd and 3rd degree atrioventricular blockade or with major bradycardia. Atropine may reestablish an adequate heart rate. In atropine-resistant bradycardia, one should consider the use of transcutaneous pacemaker, dopamine, epinephrine or isoproterenol infusion. To correct hypotension without bradycardia calcium chloride may be used (7 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$).

Beta-blockers adverse effects may be exacerbated when associated to drugs with similar effects, such as calcium channel antagonists, anti-hypertensive and anti-arrhythmic agents.

Beta-blocker effects may be exacerbated in elderly patients, probably due to high baseline levels of plasma catecholamines ⁵. For this patients, lower doses should be prescribed.

CONCLUSIONS

In patients under chronic use of beta-blockers, interactions between such drugs and intraoperative cardiovascular changes are particularly beneficial. So, the treatment with beta-blockers should be maintained until the day of the surgery. This is critical for the maintenance of hemodynamic balance both peri and postoperatively, in addition to decreasing postoperative cardiovascular complications. Due to their negative chronotropic effects, intravenous beta-blockers during surgery favor the preventive and even curative treatment of myocardial ischemia caused by heart rate increase. Those agents also allow for heart rate control if there is a change in atrial rhythm. The introduction in our country of a very short plasma half-life beta-blocker - esmolol - will certainly extend the use of such agents during and after surgery.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Coriat P - Interação entre os Anti-Hipertensivos e a Anestesia: III. Beta-Bloqueadores, em: Braz JRC, Auler Jr JOC, Gomes do Amaral JL et al - O Sistema Cardiovascular e a Anestesia. São Paulo, Editoras UNESP & Artes Medicas, 1997;341-344.
02. Balse JR, Martinez EH, Winters BD - Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology*, 1998;89:1052-1059.
03. Mangano DT, Layug EL, Wallace A et al - Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med*, 1996;335:1713-1720.
04. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA - Effect of beta-blockade on mortality among high-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998;339:489-497.
05. Zaugg M, Tagliante T, Lucchinetti E et al - Beneficial effects from β -adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 1999;91:1674-1686.

06. Carmona MJC, Bernardes CES - Beta-Bloqueadores e Anestesia, em: Auler Jr JOC, Yamashita AM - Atualização em Anestesiologia. São Paulo, Office Editora, 2000;103-117.
07. Dagnino J, Prys-Roberts C - Studies of anaesthesia in relation to hipertension. VI: cardiovascular reponses to extradural blockage of treated and untreated hypertensive patients. *Br J Anaesth*, 1984;56:1065-1074.
08. Spedding M - Activators and inactivators of Ca⁺⁺ channels: new perspectives. *J Pharmacol (Paris)*, 1985;16:319-343.
09. Hoffman BB, Lefkowitz RJ - Sympathomimetic Drugs and Adrenergic Receptor Antagonists, em: Goodman & Gilman's - The Pharmacological Basis of therapeutics. 9th Ed, New York, McGraw-Hill, 1996;199-182.
10. Piriou V, Aouifi A, Lehot JJ - Interêt des beta-bloquants em médecine périopérative. Première partie: notions fondamentales. *Can J Anesth*, 2000;47:653-663.
11. Ahlquist RP - A study of adrenotropic receptors. *Am J Physiol*, 1948;153:586-600.
12. Aelling WH, Clark BJ - Is the ISA of pindolol beta₂ - adrenoceptor selective? *Br J Clin Pharmacol*, 1987;24:215-285.
13. Moss J, Renz CL - The Autonomic Nervous System, em: Miller RD - Anesthesia. 5th Ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000;523-577.
14. Monopoli A, Forlani A, Bevilacqua M et al - Interaction of selected vasodilating beta-blockers with adrenergic receptors in human cardiovascular tissues. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989;14:114-120.
15. Gregory FH - Disritmias Cardíacas e Anestesia. em: Braz JRC, Auler Jr JOC, Gomes do Amaral JL et al - O Sistema Cardiovascular e a Anestesia. São Paulo, UNESP & Artes Médicas, 1997;77-99.
16. Kugiyama K, Yasue H, Horio Y et al - Effects of propranolol and nifedipine on exercise-induced attack in patients with variant angina: assessment by exercise thalium - 201 myocardial scintigraphy with quantitative rotational tomography. *Circulation*, 1986;74:374-380.
17. Hollerberg NK, Adams DF, Mac Kinstry DN et al - Beta-adrenoceptor blocking agents and the kidney: effect of nadolol and propranolol on the renal circulation. *Br J Clin Pharmacol*, 1979;7:219S-225S.
18. Oh VMS, Kaye CM, Warrington SJ et al - Studies of cardioselectivity and partial agonist activity in beta-adrenoceptor blockade comparing effects on heart rate and peak expiratory flow rate during exercise. *Br J Clin Pharmacol*, 1978;5:107-120.
19. De Dieuleveut C, Queinnee MC, Pinoud M et al - Beta-adrenoceptor blockade with metipranolol or betaxolol. Comparative study after ocular instillation in healthy volunteers. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1989;8:46-50.
20. Dagnino J, Prys-Roberts C - Assessment of beta-adrenoceptor blockade during anesthesia in humans: use of isoproterenol dose-response curves. *Anesth Analg*, 1985;64:305-311.
21. Naguib M, Magboul MM, Samakandi AH et al - Adverse effects and drug interactions associated with local and regional anesthesia. *Drug Saf*, 1998;18:221-250.
22. Ochs HR, Greenblatt DJ, Verbarg-Ochs B - Propranolol interactions with diazepam, lorazepam, and alprazolam. *Clin Pharmacol Ther*, 1984;36:451-455.
23. Tumber PS, Cullen BF - Drug interactions for the anesthesiologist. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology*, 2000;28: 215-228.
24. Stoelting RK - Alpha and Beta-Adrenergic Receptor Antagonists, em: Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice. 3rd Ed, Philadelphia, Lippincott, Raven, 1999;288-301.
25. McCammon RL, Hilgenberg JC, Sandage BW et al - The effect of esmolol on the onset and duration of succinylcholine-induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology*, 1995;63:A317.
26. Gabrielson GV, Griffin AV, Kaplan JA et al - Continuous intravenous infusions of phentolamine and esmolol for preoperative and intraoperative blockade in patients with pheochromocytoma. *J Cardiothorac Anesth*, 1987;1:554-558.
27. Nicholas E, Deutschman CS, Allo M et al - Use of esmolol in the intraoperative management of pheochromocytoma. *Anesth Analg*, 1988;67:1114-1117.
28. Knighton JD, Crosse MM - Anaesthetic management of childhood thyrotoxicoses and the use of esmolol. *Anaesthesia*, 1997;52:67-70.
29. Mehlhorne U, Sudkam M - Beta-blockade as an alternative to cardioplegia. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1998;46:302-307.
30. Pilli G, Güzeldemir ME, Bayhan N - Esmolol for hypotensive anesthesia in middle ear surgery. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1996;47:85-91.
31. Castelloni I, Steainer LA, Kaufmann MA et al - Comparative effects of esmolol and labetalol to attenuate hyperdynamic states after eletroconvulsive therapy. *Anesth Analg*, 1995;80:557-661.
32. Piriou V, Aouifi A, Lehot JJ - Beta-bloquants en médecine périopératoire. Deuxième partie: indications thérapeutiques. *Can J Anesth*, 2000;47:653-663.
33. MacCarthy EP, Bloomfield SS - Labetalol: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, clinical uses and adverse effects. *Pharmacotherapy*, 1983;3:193-219.
34. Jouppilla P, Kirkinen P, Keivula A et al - Labetalol does not alter the placental and fetal blood flow or maternal prostanoids in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1986;93:543-547.
35. Mangano DT - Adverse outcomes after surgery in the year 2001 - a continuing odyssey. *Anesthesiology*, 1998;88:561-564.
36. Wallace A, Layug B, Tateo I et al - Prophylatics atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *Anesthesiology*, 1998;88: 7-17.
37. The American College of Physicians: Clinical Guideline. Part 1 Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery. *Ann Intern Med*, 1997;309-312.
38. Palda V, Detsky A - Clinical Guideline Part II. Perioperative assessment and management of risk from coronary artery disease. *Ann Intern Med*, 1997;127:313-328.
39. Prys-Roberts C, Foex P, Biro GP et al - Studies of anaesthesia in relation to hypertension. V. Adrenergic. *Anesthesiology*, 1988; 68:495-500.
40. Still JC, Nugent M, Moyer TP et al - Plasma levels of beta-blocking drugs prior to coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology*, 1985;62:67-70.
41. Stone JG, Foëx P, Sear J et al - Myocardial ischemia in untreated hypertension patients: effect of single small oral dose of a beta-adrenergic blocking agent. *Anesthesiology*, 1988;68: 495-500.
42. Pasternack PF, Grossi EA, Baumann FG et al - Beta-blockade to decreased silent myocardial ischemia during peripheral vascular surgery. *Am J Surg*, 1989;158:113-116.
43. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ et al - The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*, 1999;341: 1789-1794.
44. Ponten J, Biber B, Bjuro T et al - β -receptor blockade and spinal anaesthesia. Withdrawal versus continuation of long-term therapy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1982;76:62-69.
45. Gold MI, Sacks DJ, Grosnoff DB et al - Use of esmolol during anesthesia to treat tachycardia and hypertension. *Anesth Analg*, 1989;68:101-104.

46. 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;33:556-562.
47. Pinoud MLJ, Souron RJ - Beta-adrenergic effect of pancuronium bromide: fact or fallacy? *Anesthesiology*, 1984;60:512-513.
48. Eldar J, Hoffman B, Davidson JT - Prolonged bradycardia and hypotension after neostigmine administration in a patient received atenolol. *Anaesthesia*, 1987;42:1294-1297.
49. Roberts JG, Prys-Roberts C, Foëx P et al - A comparison of the effects of practolol and propranolol on the response to haemorrhage in anaesthetized dog after myocardial infarction. *Br J Anaesth*, 1973;45:1230-1238.
50. Foëx P, Prys-Roberts C - Interactions of beta receptor blockage and PCO₂ levels in the anaesthetized dog. *Br J Anaesth*, 1974;46:397-401.
51. Stenseth R, Berg EM, Bjella L et al - The influence of thoracic epidural analgesia alone and in combination with general anesthesia on cardiovascular function and myocardial metabolism in patients receiving β -adrenergic blockers. *Anesth Analg*, 1993;77:463-468.
52. Garaud O, Samii K - Test injections before epidural anaesthesia in patients treated by beta-blockers. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1987;6:125-126.
53. Buffington CW - Hemodynamic determinants of ischemic myocardial dysfunction in the presence of coronary stenosis in dogs. *Anesthesiology*, 1985;63:651-662.
54. Cucchiara RF, Benefiel DJ, Matteo AS et al - Evaluation of esmolol in controlling increases in heart rates and blood pressure during endotracheal intubation in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesthesiology*, 1986;65:528-531.
55. Mangano D, Browner WS, Hollenberg M et al - Association of perioperative myocardial ischemic with cardiac morbidity and mortality in undergoing non cardiac surgery. *New Engl J Med*, 1990;323:1781-1788.
56. Olsson G - Long term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol*, 1985;5:1428-1437.
57. Roby KE, Brull SJ, Timimi F et al - The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg*, 1999;88:477-482.
58. Cope DHP, Crawford MC - Labetalol in controlled hypotension. Administration of labetalol when adequate hypotension is difficult to achieve. *Br J Anaesth*, 1979;51:359-365.
59. Vieira JL, Katayama M - Hipotensão induzida com bloqueadores α e β_1 e halogenados: comparação entre enflurano, halotano e isoflurano em rinoplastias. *Rev Bras Anestesiologia*, 1992;42:201-206.
60. Guerin JM, Baillhart O, Segrestaa JM et al - Can the respiratory effects of beta-blockers be predicted? *Presse Med*, 1986;15:2109-2112.

RESUMEN

Bosco FAP, Braz JRC - Beta-Bloqueadores en Anestesiología: Aspectos Farmacológicos y Clínicos

Justificativa y Objetivos - *Informaciones experimentales y clínicas han sugerido que los β -bloqueadores presentan efectos hemodinámicos importantes y protectores durante el acto anestésico-cirúrgico. El objetivo de este trabajo es revisar las Informaciones farmacológicas y clínicas de los β -bloqueadores para su utilización adecuada en la medicina per-operatoria.*

Contenido - *Los β -bloqueadores selectivos inhiben preferencialmente los β_1 -receptores reduciendo la frecuencia e inotropismo cardíacos y determinando reducción en el consumo de oxígeno del miocardio. Los β -bloqueadores no selectivos inhiben también los β_2 -receptores, aumentando la resistencia bronquiolar y vascular periférica. Algunos β -bloqueadores son, también, vasodilatadores. El tratamiento prolongado con los β -bloqueadores aumenta la densidad de los β -receptores en la membrana celular, lo que puede explicar la hiperactividad simpática que puede ocurrir durante la parada del tratamiento de esos medicamentos. En cirugía no cardíaca, han sido demostrados los efectos benéficos de los β -bloqueadores en pacientes hipertensos o en los que presentan enfermedad coronaria, con reducción de la incidencia de isquemia miocárdica en el pós-operatorio y de la mortalidad durante el período de dos años que se siguen a la operación.*

Conclusiones - *El tratamiento con β -bloqueadores debe ser mantenido hasta el período de la mañana de la operación, excepto en los pacientes con señales de intolerancia a la droga, como hipotensión o bradicardia importante. Los β -bloqueadores ejercen efecto benéfico en la recuperación pós-operatoria de pacientes con enfermedades cardiovasculares o en los que presentan factores de riesgo. Por eso, el empleo de esos medicamentos es importante en la medicina per-operatoria y debe ser ampliado.*