



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Efeitos de Esmolol, Lidocaína e Fentanil nos Intervalos Dispersão da Onda P, QT, QTc e Respostas Hemodinâmicas à Intubação Endotraqueal Durante Indução com Propofol: um Estudo Comparativo

Volkan Hancı* ¹, Serhan Yurtlu ², Turgut Karabağ ³, Dilek Okyay ², Sedat Hakimoğlu ⁴, Gülay Kayhan ⁵, Çağatay Büyükuysal ⁶, Hilal Ayoğlu ⁷, Işıl Özkoçak Turan ⁸

1. Médico, Professor Associado; Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Faculdade de Medicina, Eylul University, Izmir, Turquia (anteriormente, Zonguldak Karaelmas University, Zonguldak, Turquia)
 2. Médico, Professor Associado; Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Faculdade de Medicina, Eylul University, Izmir, Turquia
 3. Médico, Professor Assistente; Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Faculdade de Medicina, Zonguldak Karaelmas University, Zonguldak, Turquia
 4. Médico; Professor Assistente, Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Mustafa Kemal University, Hatay, Turquia (anteriormente, Zonguldak Karaelmas University, Zonguldak, Turquia)
 5. Médico, Professor Assistente; Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Faculdade de Medicina, İnönü University, Malatya, Turquia (anteriormente, Zonguldak Karaelmas University, Zonguldak, Turquia)
 6. Médico; Departamento de Bioestatística, Faculdade de Medicina, Zonguldak Karaelmas University, Zonguldak, Turquia.
 7. Médico, Professor Associado; Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Faculdade de Medicina, Zonguldak Karaelmas University, Zonguldak, Turquia
 8. Médico, Professor; Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Faculdade de Medicina, Zonguldak Karaelmas University, Zonguldak, Turquia
- Recebido da Çanakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Çanakkale, Turquia

Submetido em 23 de dezembro de 2011. Aprovado para publicação em 3 de janeiro de 2012.

Unitermos:

ELETRCARDIOGRAFIA;
INTUBAÇÃO TRAQUEAL;
ANESTESIA;
Antagonistas
Adrenérgicos beta/
esmolol;
ANESTÉSICOS, Local,
lidocaína;
HIPNOANALGÉSICOS,
Fentanil;
HIPNÓTICOS, Propofol.

Resumo

Justificativa e objetivos: Investigar o efeito de esmolol, lidocaína e fentanil na dispersão da onda P (DP), durações dos intervalos QT e QT corrigido (QTc) e as respostas hemodinâmicas à intubação endotraqueal durante a indução com propofol.

Métodos: Foram incluídos 80 pacientes adultos, estado físico ASA I ou II, idade entre 18 e 60 anos, neste estudo prospectivo, randômico e duplo-cego. Todos os pacientes foram submetidos a exame eletrocardiográfico (ECG) antes da indução da anestesia. Os pacientes foram randomicamente alocados em quatro grupos iguais. O grupo controle (Grupo C) recebeu 5 mL de solução salina; o grupo esmolol (Grupo E) recebeu 0,5 mg.kg⁻¹ de esmolol; o grupo fentanil (Grupo F) recebeu 2 µg.kg⁻¹ de fentanil e o grupo lidocaína (Grupo L) recebeu 1,5 mg.kg⁻¹ de lidocaína antes da indução anestésica. A anestesia foi induzida com propofol. ECG foi feito em todos os pacientes durante o primeiro e o terceiro minutos de indução, 3 minutos após a administração de relaxante

*Correspondência para: Eylul University, School of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Balçova, Izmir, Turkey.

E-mail: vhanci@gmail.com; volkanhanci@yahoo.com

ISSN/\$ - see front matter © 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

muscular e 5 e 10 minutos após intubação. A DP e intervalos QT foram medidos em todos os ECGs. Os intervalos QTc foram determinados com o uso da fórmula de Bazett. Frequência cardíaca (FC) e pressão arterial média (PAM) foram registradas antes e depois da indução anestésica, imediatamente após a intubação e em 1, 3, 5, 7 e 10 minutos após a intubação.

Resultados: Após a intubação, a FC aumentou significativamente nos Grupos C, L e F em comparação com o grupo controle. Porém, não houve diferença significativa nos valores da FC após a intubação entre os grupos E e controle. Nos Grupos C e L, a PAM aumentou significativamente após a intubação em comparação com o grupo controle. No entanto, nos Grupos L, F e E não houve diferença significativa entre os valores da PAM após a intubação em comparação com o grupo controle. A DP foi significativamente mais longa no Grupo C após a intubação em comparação com o grupo controle. Porém, nos grupos L, F e E não houve diferença significativa entre os valores de DP após a intubação em comparação com o grupo controle. A duração do intervalo QTc foi significativamente maior nos grupos C e L após a intubação em comparação com o grupo controle. Porém, não houve diferença significativa na duração do QTc nos grupos F e E após a intubação em comparação com o grupo controle.

Conclusão: Concluímos que a administração de esmolol antes da intubação previne a taquicardia, o aumento da PAM e as durações da onda P e intervalo QTc causados pela laringoscopia e intubação traqueal.

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

Introdução

Os agentes anestésicos podem apresentar atividade pró-arrítmica e antiarrítmica, e induzir atividade elétrica por meio de vários mecanismos¹. Além dos agentes anestésicos usados, a doença cardíaca e outras doenças sistêmicas concomitantes, laringoscopia e intubação traqueal, manipulação cirúrgica, procedimentos feitos no paciente e medicamentos também podem causar arritmia no período intraoperatório². Esses efeitos podem ser determinados pelo eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações com mensuração da dispersão da onda P (DP) e dos intervalos QT e QT corrigido (QTc)¹⁻⁶. A DP é definida como a diferença entre a duração máxima e mínima da onda P em 12 derivações da superfície do ECG. É um indicador simples e não invasivo de arritmia atrial, como a fibrilação ou o *flutter* atrial^{1,3-6}. O aumento da DP é aceito como um preditivo de fibrilação atrial após cirurgia de artéria coronária^{7,8}. Os intervalos QT e QTc são indicadores eletrocardiográficos da repolarização ventricular. O prolongamento do intervalo QTc está associado ao risco aumentado de arritmias ventriculares, como *torsades de pointes*^{4,6}.

Estudos anteriores mostraram que a DP e os intervalos QTc podem ser prolongados em condições como o diabetes mellitus^{9,10}, hipertensão^{11,12}, desnutrição⁵, hemorragia subaracnoide⁶, obesidade e síndrome metabólica¹⁵. A DP e os intervalos QTc também são prolongados após laringoscopia e intubação traqueal^{1,2}. Portanto, em pacientes com DP e intervalos QT prolongados, a escolha dos anestésicos e fármacos adjuvantes é importante.

Os efeitos de esmolol¹⁶, lidocaína¹⁷ e fentanil^{4,18} nos intervalos QTc durante a indução anestésica foram estudados; contudo, há pouca pesquisa sobre seus efeitos na duração da DP durante a indução anestésica. Neste estudo, admitimos a hipótese de que esmolol, lidocaína e fentanil afetariam a DP. Para testar nossa hipótese, investigamos o efeito de esmolol, lidocaína e fentanil na DP, nas durações dos intervalos QT e QTc, e as respostas hemodinâmicas à intubação traqueal durante a indução de propofol.

Métodos

Este estudo prospectivo e randomizado foi feito entre maio e novembro de 2009 no Hospital de Prática e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Zonguldak Karaelmas Universty, Departamento de Anestesiologia e Reanimação, depois de obter aprovação do Conselho de Ética do Hospital (22/5/2008, n.º 2008/07, Dr. Sipahi EY, Presidente) e consentimento dos pacientes.

Pacientes

Foram incluídos no estudo 80 pacientes adultos com idade entre 18-60 anos, estado físico ASA I-II, agendados para cirurgia eletiva não cardíaca. Consentimento informado foi obtido de todos os participantes. Idade, estado físico ASA, níveis séricos de sódio, potássio, cálcio, cloro e magnésio e índice de massa corporal (IMC) foram registrados. Trinta minutos antes da indução anestésica, todos os pacientes foram pré-medicados com 0,07 mg/kg de midazolam intramuscular (Roche, Basel, Suíça). No centro cirúrgico, uma cânula de calibre 20G foi usada para acesso intravenoso e iniciada uma infusão de 5-7 mL.kg⁻¹ de solução de Ringer com lactato (Polifarma, Istambul, Turquia).

Os valores basais da pressão arterial e da saturação periférica de oxigênio e os registros do ECG foram obtidos. Todos os pacientes foram submetidos ao ECG habitual de 12 derivações, com o uso de um dispositivo de ECG Hewlett Packard PageWriter 300pi (Andover, MA, EUA), e ECGs para controle foram registados a uma velocidade de 50 mm.s⁻¹ do papel, com amplitude de 1 mV/cm antes da indução anestésica. Depois do registro dos ECGs, os pacientes foram randomicamente divididos em quatro grupos, com o uso de uma tabela de amostras aleatórias.

Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram gravidez, anorexia (IMC < 18 kg.m⁻²), obesidade (IMC > 30 kg.m⁻²), doenças hepáticas e renais crônicas, distúrbios eletrolíticos, diabetes mellitus,

hipotireoidismo ou hipertireoidismo, alcoolismo, doença de artéria coronária, doença de Chagas, miocardiopatia, hipertensão arterial, hipertrofia atrial e/ou ventricular ao ECG, arritmia, cardiomegalia, doença valvular, insuficiência cardíaca e uso de medicação que leva ao prolongamento dos intervalos QT^{1,5,6,15}.

Indução anestésica

No grupo controle (n = 20), os pacientes receberam previamente 5 mL de solução salina em *bolus* e, em seguida, uma infusão contínua de solução salina. Subsequentemente, a anestesia foi induzida com administração de 2,5 mg.kg⁻¹ de propofol por via intravenosa (Fresenius Kabi, Uppsala, Suécia)¹.

No grupo lidocaína (n = 20), os pacientes receberam previamente uma dose em *bolus* de lidocaína 1,5 mg.kg⁻¹, seguida de uma infusão contínua a 1,5 mg.kg⁻¹.h⁻¹. Depois disso, a anestesia foi induzida com administração intravenosa de 2,5 mg.kg⁻¹ de propofol (Fresenius Kabi, Uppsala, Suécia)^{1,19}.

No grupo fentanil (n = 20), os pacientes receberam previamente uma dose em *bolus* de 2 µg.kg⁻¹ de fentanil, seguida de uma infusão contínua de 1 µg.kg⁻¹.h⁻¹. Depois disso, a anestesia foi induzida com 2,5 mg.kg⁻¹ de propofol por via intravenosa (Fresenius Kabi, Uppsala, Suécia)^{1,20}.

No grupo esmolol (n = 20), os pacientes receberam previamente uma dose em *bolus* de 0,5 mg.kg⁻¹ de esmolol, seguida de uma infusão contínua a 100 µg.kg⁻¹.h⁻¹. Depois disso, a anestesia foi induzida com 2,5 mg.kg⁻¹ de propofol por via intravenosa (Fresenius Kabi, Uppsala, Suécia). Todos os grupos receberam uma infusão de 6 mg.kg⁻¹.h⁻¹ de propofol para manutenção da anestesia^{1,21}.

Todos os grupos receberam 0,1 mg.kg⁻¹ de vecurônio para relaxamento muscular no terceiro minuto de indução¹. A intubação foi feita 3 minutos após a administração de vecurônio. Ao longo do estudo, uma mistura de oxigênio/ar (60/40%) foi usada para transporte dos gases. Os pacientes foram ventilados com a concentração de CO₂ expirado a 35-40 mm Hg. Planejamos administrar intravenosamente 0,5 mg de atropina (Biofarma, Istambul, Turquia) aos pacientes com frequência cardíaca < 50 bpm e 5 mg de efedrina (Osel, Istambul, Turquia) àqueles com pressão arterial média abaixo de 30% do nível de controle durante pelo menos 1 minuto¹.

Os registros de ECG foram feitos nos minutos 1 e 3 durante a indução da anestesia e 3 minutos após a administração do relaxante muscular. A intubação foi feita com sonda de tamanho apropriado e novos registros de ECG foram feitos aos 5 e 10 minutos, respectivamente. Frequência cardíaca, pressão arterial, saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e concentração de dióxido de carbono no fim da expiração (ETCO₂) foram registradas durante o primeiro e o terceiro minutos de indução anestésica, 3 minutos após a administração do relaxante muscular e 1, 2, 3, 4, 5 e 10 minutos após a intubação. Depois de obter os valores aos 10 minutos após a intubação, a cirurgia foi iniciada¹.

Análise eletrocardiográfica: Os registros de ECG habitual de 12 derivações obtidos a uma velocidade de 50 mm.s⁻¹ do papel e deflexão de 1 mm.mV⁻¹ dos pacientes que participaram do estudo foram analisados (Hewlett Packard®, PageWriter 300p1). A frequência cardíaca foi calculada com o uso da média do intervalo RR^{1,5,6,15}.

Análise da dispersão da onda P: O início da onda P foi definido como deflexão positiva a partir da linha isoelétrica e o fim como o ponto em que a deflexão positiva retornou à linha isoelétrica. As derivações nas quais o início e o fim das ondas P não estavam claros foram excluídos do estudo. A DP foi a diferença entre a duração da onda P mais longa e a mais curta^{1,5,6,15}.

Análise da duração de QT e QTc: O intervalo QT foi definido como entre o início do complexo QRS e o ponto onde as ondas T desciam até a linha isoelétrica do segmento TP. Quando uma onda U interrompia a onda T antes de retornar à linha de base, o intervalo QT foi medido até o nadir da curva entre as ondas T e U^{1,5,6}. O intervalo QT corrigido (QTc) foi calculado com o uso da fórmula de Bazett: QTc (ms) = QT medido/√RR (onde RR é o intervalo RR)^{1,5,6,15}.

Os indivíduos que apresentaram menos de nove derivações avaliadas no ECG foram excluídos do estudo. Todos os registros de ECG foram avaliados três vezes por dois peritos que desconheciam a alocação dos grupos^{1,5,6,15}.

Cálculo do tamanho da amostra: Nosso objetivo primário foi identificar as alterações na duração da dispersão da onda P após a intubação. A estimativa do tamanho da amostra foi baseada em um estudo conduzido por Acampa e col. 22 Para detectar uma alteração de 20% na duração da DP (34 ± 6,1 ms, valores de controle no estudo de Acampa 22), com um erro α de 0,05 e poder de 90%, calculamos que o tamanho da amostra deveria ser de pelo menos 17 pacientes por grupo. Estimando uma taxa de abandono de aproximadamente 20%, incluímos 20 pacientes em cada grupo. A estimativa do tamanho da amostra foi feita com o uso do Power Calculator (<http://www.dssresearch.com/KnowledgeCenter/toolkitcalculators/samplecalculator.aspx>).

Análise estatística: As análises estatísticas foram feitas com o uso do Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 16.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As estatísticas descritivas incluíram média aritmética ± desvio padrão (DP) para os dados numéricos e números e porcentagens para os dados categóricos. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para examinar a compatibilidade entre as variáveis mensuradas e a distribuição normal. O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar as médias dos dados com mensurações contínuas, tais como os níveis séricos de potássio, cálcio, cloro e magnésio; DP; durações de QT e QTc; valores da FC e pressão arterial média e concentrações de ETCO₂ e SpO₂. O Wilcoxon Signed Ranks Test (teste não paramétrico para comparação de duas amostras pareadas) foi usado para comparar as medidas repetidas intragrupo e o teste do qui-quadrado para comparar os dados que indicavam frequência, como gênero e categoria de risco ASA. Um valor de p < 0,05 após a correção de Bonferroni (p < 0,0083) foi considerado significativo.

Resultados

Os participantes do estudo foram randomicamente alocados em quatro grupos. Os grupos eram semelhantes quanto à categoria de risco ASA, idade, gênero, peso, altura e níveis séricos de sódio, potássio, cálcio, cloro e magnésio (p > 0,0083) (Tabela 1 e 2).

Tabela 1 Dados Demográficos e Antropométricos.

	Grupo C (n = 20)	Grupo L (n = 20)	Grupo F (n = 20)	Grupo E (n = 20)
Idade (anos)	33,75 ± 10,65	34,50 ± 9,97	35,25 ± 6,31	34,70 ± 6,23
Peso (kg)	75,40 ± 9,89	74,50 ± 9,54	75,85 ± 8,45	73,90 ± 10,34
Altura (cm)	170,10 ± 8,57	169,55 ± 8,00	169,00 ± 6,04	170,90 ± 7,62
ASA (n, %)				
I	17 (85%)	15 (75%)	16 (80%)	15 (75%)
II	3 (15%)	5 (25%)	4 (20%)	5 (25%)
Gênero (n, %)				
F	9 (45%)	9 (45%)	8 (40%)	8 (40%)
M	11 (55%)	11 (55%)	12 (60%)	12 (60%)

ASA: Sociedade Americana de Anestesiologistas; F: Feminino; M: Masculino.

Tabela 2 Dados Bioquímicos dos Grupos.

	Valores normais	Grupo C (n = 20)	Grupo L (n = 20)	Grupo F (n = 20)	Grupo E (n = 20)
Sódio (mmol.L ⁻¹)	136-145	143,10 ± 3,17	142,95 ± 2,39	143,05 ± 1,95	144,50 ± 1,79
Potássio (mmol.L ⁻¹)	3,5-5,5	4,43 ± 0,46	4,37 ± 0,42	4,56 ± 0,34	4,45 ± 0,32
Cloro (mmol.L ⁻¹)	98-110	104,38 ± 3,18	105,30 ± 3,14	105,93 ± 2,89	106,03 ± 2,69
Cálcio (mg.dL ⁻¹)	8,4-10,2	9,37 ± 0,51	9,23 ± 0,46	9,36 ± 0,42	9,52 ± 0,43
Magnésio (mg.dL ⁻¹)	1,3-2,7	2,14 ± 0,19	2,12 ± 0,17	2,06 ± 0,07	2,16 ± 0,17

Alterações da frequência cardíaca

Não houve diferença significativa entre os valores de controle da FC dos grupos ($p > 0,0083$) (Figura 1). As alterações no valor médio da FC entre o Grupo C e os grupos L e F não mostraram diferença significativa ($p > 0,0083$) (Figura 1). Quando os valores de FC foram comparados entre os grupos E e C, o Grupo E apresentou valores mais baixos em 1, 2, 3 e 4 minutos após a intubação ($p < 0,0083$). Além disso, o Grupo E apresentou valores mais baixos de FC em 3, 4 e 5 minutos após a intubação em comparação com o Grupo L ($p < 0,0083$) (Figura 1).

A análise intragrupo do grupo C revelou que os valores da FC nos minutos 1 e 3 pós-indução e 1, 2 e 3 pós-intubação foram menores do que os valores de controle da FC, enquanto nos minutos 1, 2 e 3 pós-intubação foram maiores do que a FC de controle ($p < 0,0083$) (Figura 1).

Os valores da FC do Grupo L nos minutos 1 e 2 pós-intubação foram maiores do que o valor de controle ($p < 0,0083$). Os valores da FC do Grupo F 3 minutos pós-indução e 1 e 3 minutos pós-bloqueio neuromuscular foram menores do que o valor de controle ($p < 0,0083$). Os valores da FC do Grupo E 3 minutos pós-indução e 1 e 3 minutos pós-bloqueio neuromuscular e 10 minutos pós-intubação foram menores do que o valor de controle ($p < 0,0083$) (Figura 1).

Alterações da pressão arterial média

Os valores basais da PAM não diferiram significativamente entre os grupos ($p > 0,0083$). Os grupos L e F não apresentaram alterações significativas da PAM em comparação com o Grupo C ($p < 0,0083$) (Figura 2).

Os valores da PAM nos minutos 2, 3 e 4 pós-intubação foram menores no Grupo E em comparação com o Grupo C ($p < 0,0083$) (Figura 2).

Quando os grupos foram comparados entre si, os valores da PAM nos minutos 1 e 3 pós-indução e bloqueio neuromuscular e 10 minutos pós-intubação foram menores do que os valores de controle, enquanto que o valor da PAM 1 minuto após a intubação foi maior ($p < 0,0083$) (Figura 2).

No Grupo L, o valor de controle da PAM foi significativamente menor do que os valores da PAM nos minutos 1 e 3 pós-indução, 1 minuto após a administração do bloqueio neuromuscular e 5 e 10 minutos pós-intubação ($p < 0,0083$). No Grupo F, o valor de controle da PAM foi significativamente menor do que os valores da PAM nos minutos 1 e 3 pós-indução e administração do bloqueio neuromuscular e 4, 5 e 10 minutos pós-intubação ($p < 0,0083$). No Grupo E, o valor de controle da PAM foi significativamente menor do que os valores da PAM nos minutos 1 e 3 pós-indução e administração do bloqueio neuromuscular e 3, 4, 5 e 10 minutos pós-intubação ($p < 0,0083$) (Figura 2).

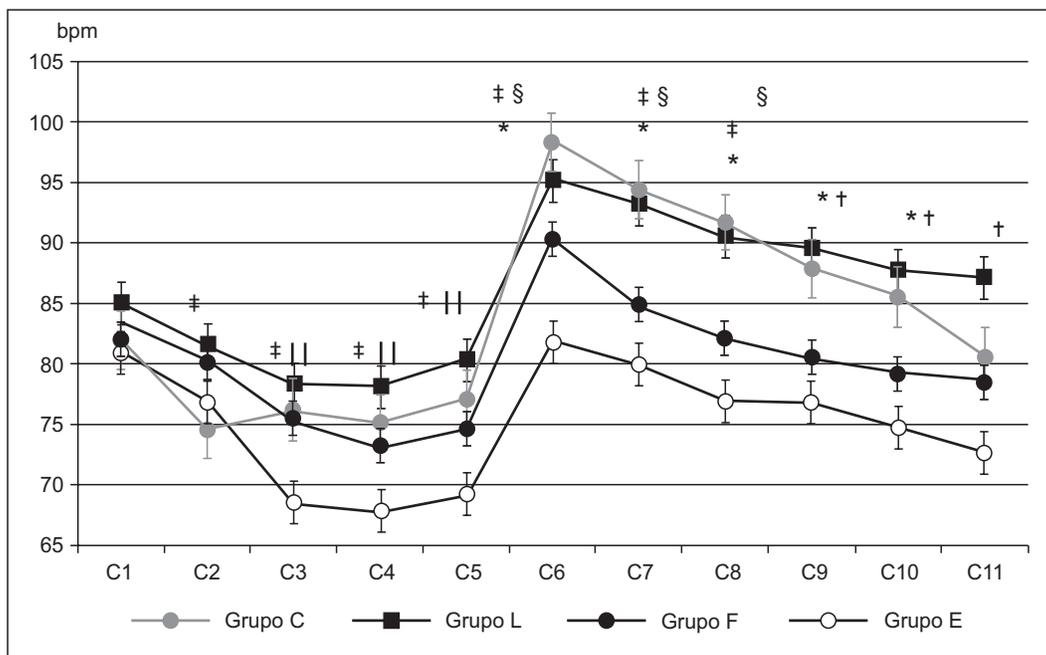


Figura 1 Alterações da FC (bpm).

P1 = Controle, P2 = 1 minuto pós-indução anestésica; P3 = 3 minutos pós-indução anestésica; P4 = 1 minuto pós-administração de relaxante muscular; P5 = 3 minutos pós-administração de relaxante muscular; P6 = 1 minuto pós-intubação endotraqueal; P7 = 2 minutos pós-intubação endotraqueal; P8 = 3 minutos pós-intubação endotraqueal; P9 = 4 minutos pós-intubação endotraqueal; P10 = 10 minutos pós-intubação endotraqueal.

*: $p < 0,0083$ entre os grupos C e E; †: $p < 0,0083$ entre os grupos L e E;

‡: $p < 0,0083$ entre os valores de controle no Grupo C; §: $p < 0,0083$ entre os valores de controle no Grupo L; ||: $p < 0,0083$ entre os valores de controle no Grupo F; ¶: $p < 0,0083$ entre os valores de controle no Grupo E.

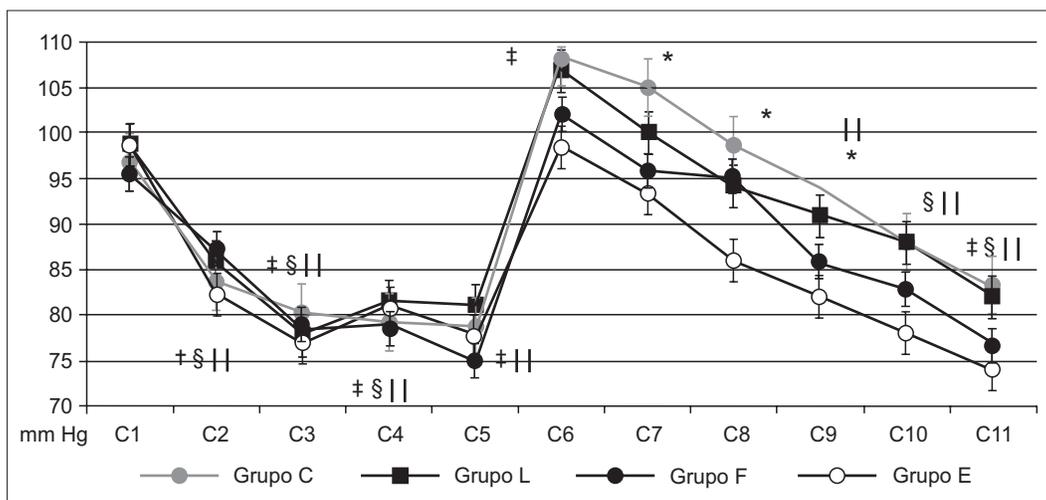


Figura 2 Alterações da PAM (mm Hg).

P1 = Controle, P2 = 1 minuto pós-indução anestésica; P3 = 3 minutos pós-indução anestésica; P4 = 1 minuto pós-administração de relaxante muscular; P5 = 3 minutos pós-administração de relaxante muscular; P6 = 1 minuto pós-intubação endotraqueal; P7 = 2 minutos pós-intubação endotraqueal; P8 = 3 minutos pós-intubação endotraqueal; P9 = 4 minutos pós-intubação endotraqueal; P10 = 10 minutos pós-intubação endotraqueal.

*: $p < 0,0083$ entre os grupos C e E; ‡: $p < 0,0083$ entre os valores de controle no Grupo C; §: $p < 0,0083$ entre os valores de controle no Grupo L; ||: $p < 0,0083$ entre os valores de controle no Grupo F; ¶: $p < 0,0083$ entre os valores de controle no Grupo E.

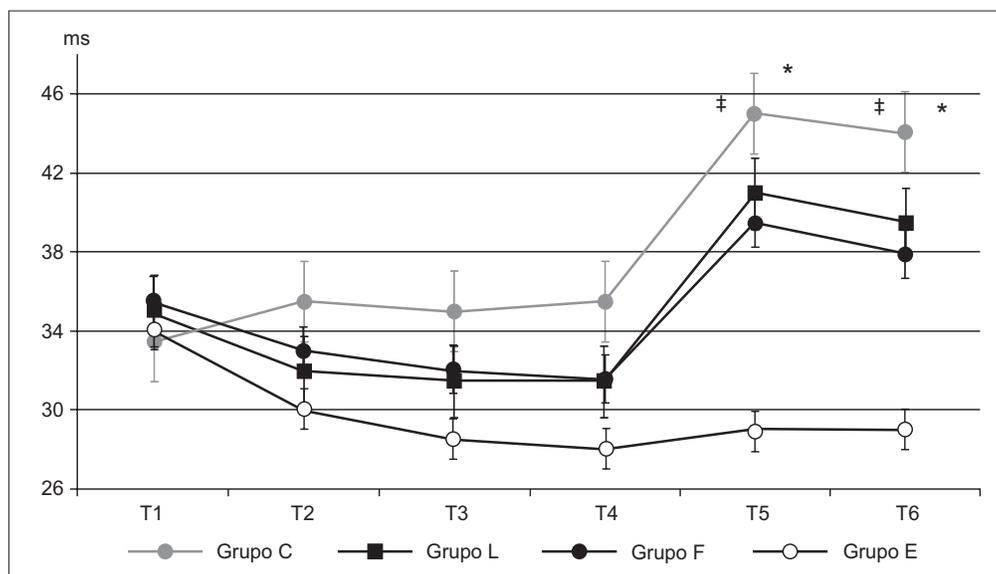


Figura 3 Alterações da DP (ms).

T1 = Controle, T2 = 1 minuto pós-indução anestésica; T3 = 3 minutos pós-indução anestésica; T4 = 3 minutos pós-administração de relaxante muscular; T5 = 5 minutos pós-intubação endotraqueal; T6 = 10 minutos pós-intubação endotraqueal.

*: $p < 0,0083$ entre os grupos C e E; ‡: $p < 0,0083$ entre os valores de controle no Grupo C.

Alterações em SpO_2 e $ETCO_2$

A análise estatística intragrupo e intergrupos não revelou diferença significativa em relação à SpO_2 e $ETCO_2$ ($p > 0,0083$).

Alterações eletrocardiográficas

Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam ritmo sinusal. Nenhum paciente apresentou bloqueio atrioventricular ou de ramo cardíaco, batimento prematuro atrial ou ventricular, taquiarritmia ou bradiarritmia. Quando os registros de ECG foram analisados, não foi observada diferença significativa em termos de variações dos intervalos PR e entre os grupos ($p > 0,0083$).

Alterações na dispersão da onda P

Os registros de controle do ECG foram similares quanto à duração da DP ($p > 0,0083$) (Figura 3).

As durações da DP não diferiram significativamente entre os Grupos L, M e C em nenhum dos tempos de mensuração ($p > 0,0083$). Os valores da DP mensurados no Grupo E nos minutos 5 e 10 pós-intubação foram significativamente menores do que os do Grupo C ($p < 0,0083$) (Figura 3).

Quando os grupos foram comparados entre si, enquanto não houve diferença significativa entre as durações de controle da DP em todos os tempos mensurados ($p >$

$0,0083$), as durações da DP no Grupo C nos minutos 5 e 10 pós-intubação foram mais longas do que as de controle ($p < 0,0083$) (Figura 3).

Alterações no Qtc

A duração do QTc nos registros de controle do ECG foi semelhante entre os grupos ($p > 0,0083$). Os grupos L e C não apresentaram diferença significativa quanto à duração do QTc ($p > 0,0083$) (Figura 4).

A duração do intervalo QTc medida 1 minuto pós-indução no Grupo F foi significativamente mais curta do que no Grupo C ($p < 0,0083$). As durações do QTc medidas 1 minuto pós-indução e 5 minutos pós-intubação no Grupo E foram significativamente mais curtas do que no Grupo C ($p < 0,0083$) (Figura 4).

Quando os grupos foram comparados entre si, as durações do QTc 1 minuto pós-indução e 5 minutos pós-intubação foram significativamente mais longas do que a duração de controle no Grupo C ($p < 0,0083$). A duração do intervalo QTc medida 1 minuto pós-indução no Grupo F foi significativamente mais curta do que a de controle ($p < 0,0083$) (Figura 4).

Embora o Grupo L tenha apresentado uma duração do intervalo QTc mais curta pós-indução e mais longa pós-intubação, as durações do QTc em todos os tempos de mensuração não diferiram significativamente em comparação com os valores de controle ($p > 0,0083$). Da mesma forma, as durações do QTc em todos os tempos de mensuração não diferiram significativamente em comparação com os valores de controle no Grupo E ($p > 0,0083$).

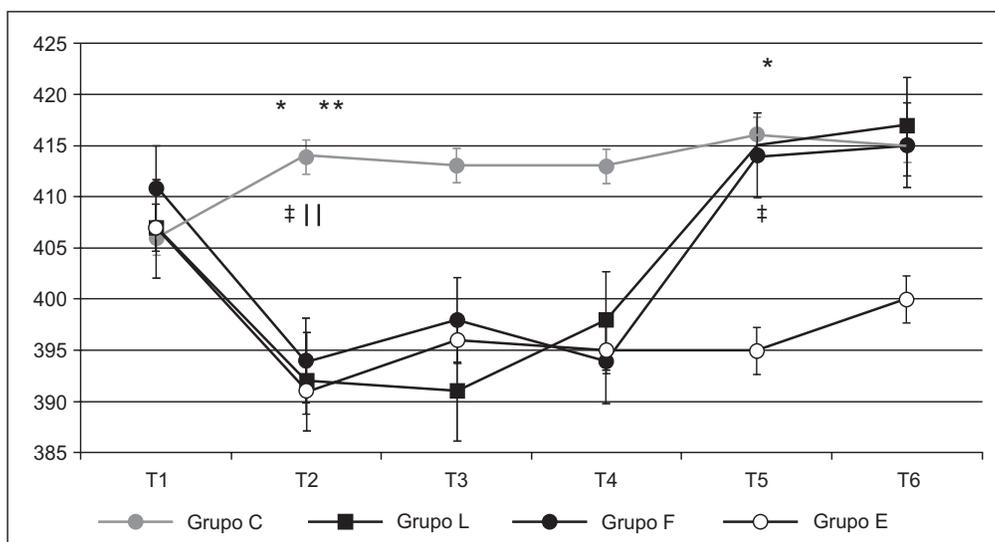


Figura 4 Alteração do intervalo QTc (ms).

T1 = Controle, T2 = 1 minuto pós-indução anestésica; T3 = 3 minutos pós-indução anestésica; T4 = 3 minutos pós-administração de relaxante muscular; T5 = 5 minutos pós-intubação endotraqueal; T6 = 10 minutos pós-intubação endotraqueal.

*: $p < 0,0083$ entre os grupos C e E; **: $p < 0$, entre os grupos C e F; ‡: $p < 0,0083$ entre os valores de controle no Grupo C; ||: $p < 0,0083$ entre os valores de controle no Grupo F.

Discussão

Como resultado deste estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego dos efeitos de lidocaína, fentanil e esmolol nas alterações hemodinâmicas e eletrocardiográficas secundárias à intubação, determinamos que esmolol apresentou efeitos protetores para taquicardia, aumento da PAM e prolongamento das durações da DP e QTc.

Aumentos importantes podem ocorrer na PA, FC e nas concentrações plasmáticas de catecolaminas durante a laringoscopia e intubação endotraqueal²³. Alterações nos parâmetros hemodinâmicos podem levar à isquemia do miocárdio, enfarte, arritmia e hemorragia cerebral em pacientes com doença arterial coronariana, hipertensão ou doença cerebrovascular^{24,25}.

Aumentos importantes podem ocorrer na PA, FC e concentrações plasmáticas de catecolaminas durante a laringoscopia e intubação endotraqueal²³. Alterações nos parâmetros hemodinâmicos podem levar à isquemia do miocárdio, enfarte, arritmia e hemorragia cerebral em pacientes com doença arterial coronariana, hipertensão ou doença cerebrovascular^{24,25}.

Prys-Roberts e col.²⁶ relataram que taquicardia reflexa e hipertensão, secundárias a dois estímulos diferentes, mas seguidos, manifestados durante a laringoscopia aumentam com a intubação e resolvem-se rapidamente quando a sonda endotraqueal é colocada e o laringoscópio retirado; contudo, arritmias concomitantes continuam.

Estudos anteriores feitos com o objetivo de suprimir as respostas hemodinâmicas que acompanham a laringoscopia e a intubação traqueal relataram o uso de bloqueios dos nervos glossofaríngeo e laringeos superiores, lidocaína tópica ou sistêmica, níveis profundos de anestesia com anestesia venosa ou inalatória, opioides^{27, 28}, sulfato de magnésio, vasodilatadores²⁹, canais de cálcio³⁰, bloqueadores dos

receptores adrenérgicos α ou β ^{27,29,31}. Por outro lado, estudos que comparam lidocaína, fentanil e esmolol para suprimir as respostas hemodinâmicas à intubação são limitados.

Helfman e col.²⁷ administraram 200 μg de lidocaína, 200 μg ou 150 mg de esmolol antes da indução anestésica e induziram a anestesia com 4-6 mg.kg^{-1} de tiopental e 1-1,5 mg.kg^{-1} de succinilcolina em seu estudo. Os autores concluíram que as três drogas foram eficazes para bloquear o aumento da pressão arterial sistólica em comparação com placebo. Além disso, os pesquisadores relataram que apenas o grupo esmolol obteve uma proteção estável e confiável contra o aumento da FC e da pressão arterial sistólica.

Feng e col.³² compararam os efeitos hemodinâmicos da administração de 2 mg.kg^{-1} de lidocaína, 3 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ de fentanil ou 2 mg.kg^{-1} de esmolol antes da indução anestésica com 5 mg.kg^{-1} de tiopental e 1,5 mg.kg^{-1} de succinilcolina. Os autores concluíram que apenas o esmolol preveniu o aumento da FC e da pressão arterial, relacionadas à intubação. Relataram que o fentanil conseguiu suprimir o aumento da pressão arterial, mas não o da FC, enquanto a lidocaína não conseguiu suprimir a resposta à laringoscopia.

Ugur e col.³³, em estudo semelhante, compararam 1,5 mg.kg^{-1} de esmolol, 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ de fentanil e 1,5 mg.kg^{-1} de lidocaína em relação às respostas hemodinâmicas à intubação. Os autores concluíram que o esmolol administrado 2 minutos antes da intubação foi o agente mais eficaz para prevenir o aumento da FC e do Duplo Produto (FC.PAsistólica).

No presente estudo, determinamos que o esmolol foi o agente mais eficiente para deprimir a resposta reflexa à laringoscopia e à intubação traqueal, o que corresponde a estudos anteriores^{27,32,33}.

O prolongamento do intervalo QT pode causar arritmias, como taquicardia ventricular polimórfica ou fibrilação ventricular. Como o intervalo QT muda junto com a frequência cardíaca (aumenta com bradicardia e diminui com taquicardia),

independentemente de outros fatores, o intervalo QT corrigido de acordo com a frequência cardíaca foi relatado. Mesmo que um intervalo QTc de 440 milissegundos seja considerado prolongado, arritmias graves geralmente ocorrem com um intervalo QTc de 600 milissegundos ou mais^{1,5,6,15,34}. A duração prolongada do QRS e o aumento na dispersão da repolarização demonstraram aumentar o risco de morte cardíaca arritmica em pacientes com doença arterial coronariana^{1,5,35}. Portanto, a prevenção do aumento da FC, PAM, durações da DP e QTc são prioridades importantes para a indução anestésica em pacientes com durações prolongadas de QT, QTc e DP.

Estudos prévios demonstraram que o intervalo QTc pode estar prolongado em condições como o diabetes mellitus¹⁰, pré-hipertensão¹², hemorragia subaracnoide⁶, desnutrição⁵, obesidade¹⁴ e síndrome metabólica¹⁵. Os intervalos QTc também se prolongam após laringoscopia e intubação traqueal^{1,2}. Portanto, em pacientes com intervalo QTc prolongado, a escolha do anestésico e de fármacos adjuvantes é importante. Há relatos anteriores de que os agentes anestésicos inalatórios, como desflurano, sevoflurano, enflurano, isoflurano ou halotano, prolongam a duração do intervalo QTc^{1,3,4,17}. Etomidato e midazolam não têm efeito sobre a repolarização ventricular^{3,17}; porém, não são medicamentos populares para a indução anestésica. Como um agente anestésico intravenoso, o propofol é uma escolha popular para indução anestésica em pacientes com intervalos QT, QTc e DP prolongados, pois provoca o prolongamento mínimo desses intervalos¹. No presente estudo, usamos propofol como agente de indução e escolhemos um relaxante muscular com o mínimo efeito colateral cardiovascular^{1,16}.

Sabe-se que laringoscopia e intubação traqueal aumentam significativamente a duração do QTc^{1,4,16-18}. Estudos anteriores demonstraram que esmolol¹⁶, lidocaína¹⁷ e fentanil^{4,18} atenuaram o prolongamento do intervalo QT associado à intubação traqueal. Contudo, estudos comparativos dos efeitos de lidocaína, fentanil e esmolol na duração do intervalo QTc durante laringoscopia e intubação traqueal são limitados^{4,16-18}. Embora os intervalos QTc pós-intubação e laringoscopia não tenham mostrado diferença significativa entre os grupos lidocaína, fentanil e esmolol no presente estudo, quando os resultados foram comparados com os do grupo controle verificou-se que esmolol foi o agente mais eficaz para prevenir o prolongamento do intervalo QTc pós-intubação.

Sabe-se que os efeitos da lidocaína nos cardiomiócitos são inadequados para prevenir a repolarização cardíaca³⁶. Por causa de suas características antiarrítmicas, lidocaína é usada no tratamento de perturbações do ritmo cardíaco de origem ventricular³⁷. Em um estudo anterior que avaliou o efeito de lidocaína no prolongamento do intervalo QTc associado à intubação traqueal¹⁷, especulou-se que esse efeito pode estar associado à ativação protetora do sistema simpático secundária à manipulação das vias aéreas e, portanto, à inibição da repolarização prolongada¹⁷. No entanto, a literatura sobre o assunto é controversa. Outros estudos demonstraram que a administração de lidocaína antes da intubação conseguiu suprimir a atividade simpática relacionada à laringoscopia e à intubação^{27,32,33,38}. Além disso, aumentos significativos da PAM foram observados nos grupos lidocaína pós-intubação do estudo conduzido por Owczuk e col.¹⁷, o que levanta a possibilidade de lidocaína não ser suficientemente eficaz para inibir a ativação simpática.

Os estudos prévios do uso de fentanil para o intervalo QT são controversos^{39,40}. Wilton e col.³⁹ relataram que o fentanil foi associado a uma diminuição do intervalo QTc em

um paciente com síndrome do QT longo. No entanto, outro estudo sobre o tema mostrou que houve prolongamento do intervalo QT após injeção de fentanil em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização coronariana⁴⁰.

Sabe-se que os beta-bloqueadores, como metoprolol e atenolol, são redutores da resposta cardiovascular à estimulação simpática e, portanto, podem prevenir as arritmias. Os efeitos antissimpáticos e anti-isquêmicos dos beta-bloqueadores podem causar a diminuição da duração do QTc¹⁶. Erdil e col.¹⁶ e Korpinen e col.⁴¹ relataram que o esmolol encurta o intervalo QTc após laringoscopia e intubação. Contudo, outros estudos⁴²⁻⁴⁵ relatam que o esmolol impediu o prolongamento do intervalo QTc após a administração de anestésicos venosos, mas não após laringoscopia e intubação.

Por outro lado, a administração de esmolol pode produzir uma redução clinicamente significativa da FC e PAM^{46,47}. Esses efeitos podem causar depressão hemodinâmica, o que pode aumentar a isquemia do miocárdio em pacientes suscetíveis, especialmente em combinação com agentes indutores de anestesia⁴¹. Contudo, não observamos nenhuma complicação hemodinâmica associada ao esmolol.

A nossa opinião é que as diferenças entre os estudos podem ser atribuídas à distribuição dos gêneros dos pacientes, estado dos pacientes pré-medicação e uso de diferentes agentes e adjuvantes na indução anestésica e nos períodos de manutenção.

As substâncias anestésicas podem afetar a dispersão da onda P (DP). Há relatos de que a anestesia geral com sevoflurano prolonga a DP, com desflurano não produz qualquer efeito na DP e com propofol encurta a DP^{1,48,49}. Os intervalos da DP também se prolongam após laringoscopia e intubação traqueal¹. Contudo, pelo que sabemos, não há dados sobre a avaliação dos efeitos de lidocaína, fentanil e esmolol no prolongamento da DP causados pela laringoscopia e intubação traqueal.

Descobrimos que houve prolongamento da DP no grupo controle após laringoscopia e intubação traqueal. Embora as durações da DP tenham sido prolongadas pós-intubação nos grupos lidocaína e fentanil, quando comparados com os valores de controle, essas durações não foram significativamente prolongadas em ambos os grupos. Ao contrário, as durações da DP pós-intubação foram significativamente diferentes entre os grupos controle e esmolol. Portanto, somente o esmolol suprimiu o prolongamento na duração da DP pós-intubação. Há relatos de que os agentes β -bloqueadores, como nebivolol^{50,51}, atenolol^{51,52} e metoprolol⁵³, conseguiram retornar a duração da DP aos valores normais, em casos onde esteve prolongada por várias razões. Em primeiro lugar, a maioria desses agentes não está disponível na forma intravenosa para ser usada em indução anestésica; em segundo lugar, esmolol tem a meia-vida de eliminação mais rápida entre esses agentes, o que o torna um agente muito adequado para procedimentos de curta duração.

Uma das limitações de nosso estudo foi o cálculo manual da DP no papel do ECG. Além disso, avaliamos apenas as alterações da DP, QT e QTc na indução da anestesia. Portanto, pode ser útil aos futuros estudos incluir todo o processo perioperatório, com monitoramento por Holter, que, com sua alta qualidade, provavelmente documentaria qualquer aumento na taxa de arritmias atriais e ventriculares¹.

Concluimos que a administração de esmolol antes da intubação previne a taquicardia, o aumento da PAM e as durações da DP e QTc causadas pela laringoscopia e intubação traqueal.

Esmolol pode ser usado para indução anestésica em pacientes com predisposição a arritmias pré-operatórias e naqueles cujas durações da DP e QTc estejam prolongadas em seus ECGs pré-operatórios.

Referências

- Hancı V, Aydin M, Yurtlu BS, et al. - Anesthesia induction with sevoflurane and propofol: evaluation of P-wave dispersion, QT and corrected QT intervals. *Kaohsiung J Med Sci.* 2010;26:470-477.
- Ugur B, Yüksel H, Odabasi AR, Ogurlu M, Onbasili A, Aydin ON - Effects of intravenous lidocaine on QTd and HRV changes due to tracheal intubation during sevoflurane induction. *Int Heart J.* 2006;47:597-606.
- Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, et al. - Effect of anaesthetic agents on p-wave dispersion on the electrocardiogram: comparison of propofol and desflurane. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35:1071-1076.
- Chang DJ, Kweon TD, Nam SB, et al. - Effects of fentanyl pretreatment on the QTc interval during propofol induction. *Anaesthesia.* 2008;63:1056-1060.
- Hancı V, Ayoğlu H, Yurtlu S, et al. - An evaluation of P wave dispersion, QT, QTc and QTc dispersion intervals on the electrocardiograms of malnourished adults. *Anaesth Inten Care.* 2010;38:122-127.
- Hancı V, Gül S, Dogan SM, et al. - Evaluation of P wave and QTc dispersion in subarachnoid hemorrhage. *Anaesth Inten Care.* 2010;38:128-132.
- Chandy J, Nakai T, Lee RJ, et al. - Increases in P wave dispersion predict postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg.* 2004;98:303-310.
- Dagdelen S, Toraman F, Karabulut H, et al. - The value of P dispersion on predicting atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: effect of magnesium on P dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002;7:211-218.
- Yazici M, Ozdemir K, Altunkeser BB, et al. - The effect of diabetes mellitus on the P-Wave dispersion. *Circ J.* 2007; 71:880-883.
- Stettler C, Bearth A, Allemann S, et al. - QTc interval and resting heart rate as long-term predictors of mortality in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 23-year follow-up *Diabetologia.* 2007;50:186-194.
- Cagirci G, Cay S, Karakurt O, et al. - P-Wave dispersion increases in prehypertension. *Blood Press.* 2009;18:51-54.
- Dogru MT, Güneri M, Tireli E, et al. - QT interval and dispersion differences between normal and prehypertensive patients: effects of autonomic and left ventricular functional and structural changes. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009;9:15-22.
- Kosar F, Aksoy Y, Ari F, et al. - P-wave duration and dispersion in obese subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008;13:3-7.
- Bezante GP, Scopinaro A, Papadia F, et al. - Biliopancreatic diversion reduces QT interval and dispersion in severely obese patients. *Obesity.* 2007;15:1448-54.
- Hancı V, Yurtlu S, Aydin M, et al. - Preoperative abnormal P and QTc dispersion intervals in patients with metabolic syndrome. *Anesth Analg.* 2011;112:824-827.
- Erdil F, Demirbilek S, Begec Z, Ozturk E, But A, Ozcan Ersoy M. The effect of esmolol on the QTc interval during induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease. *Anaesthesia.* 2009;64:246-250.
- Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, et al. - The effect of intravenous lidocaine on QT changes during tracheal intubation. *Anaesthesia.* 2008;63:924-931.
- Cafiero T, Di Minno RM, Di Iorio C - QT interval and QT dispersion during the induction of anesthesia and tracheal intubation: a comparison of remifentanyl and fentanyl. *Minerva Anestesiologica.* 2011;77:160-165.
- Baral BK, Bhattarai BK, Rahman TR, Singh SN, Regmi R - Perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative pain relief in patients undergoing upper abdominal surgery. *Nepal Med Coll J.* 2010;12:215-220.
- Inomata S, Maeda T, Shimizu T, Satsumae T, Tanaka M - Effects of fentanyl infusion on tracheal intubation and emergence agitation in preschool children anaesthetized with sevoflurane. *Br J Anaesth.* 2010;105:361-367.
- Amr YM, Amin SM - Effects of preoperative oral beta blocker versus intraoperative nitroprusside or esmolol on quality of surgical field during tympanoplasty. *J Clin Anesth.* 2011;23:544-548.
- Acampa M, Lazzerini PE, Guideri F, et al. - Homocysteine and P wave dispersion in patients with heart transplantation. *Clin Transplant.* 2011;25:119-125.
- Derbyshire DR, Chmielewski A, Fell D, Vater M, Achola K, Smith G - Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1983;55:855-860.
- Thomson IR - The hemodynamic response to intubation: a perspective. *Can J Anaesth.* 1989; 36:367-369.
- Kovac AL - Controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Clin Anesth.* 1996; 8:63-79.
- Prys-roberts C, Greene LT, Meloche R - Studies of anaesthesia in relation to hypertension II: haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1971;43:531-546.
- Helfman MS, Gold IM, DeLisser AE - Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl or esmolol. *Anesth Analg.* 1991;72:482-486.
- Guignard B, Menigaux C, Dupont X, et al. - The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg.* 2000;90:161-167.
- Van den Berg AA, Sava D, Honjol NM - Attenuation of hemodynamic responses to noxious stimuli in patients undergoing cataract surgery. A comparison of magnesium sulphate, esmolol, lidocaine, nitroglycerine and placebo given i.v. with induction of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 1997;14:134-147.
- Tan PH, Yang LC, Shih HC - Combined use of esmolol and nicardipine to blunt the hemodynamic changes following laryngoscopy and tracheal intubation. *Anaesthesia.* 2002;57:1195-1212.
- Muzzi DA, Susan B, Losasso JT - Labetalol and Esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery. *Anesth Analg.* 1990;70:68-71.
- Feng CK, Chan KH, Liu KN, Or CH, Lee TY - A comparison of lidocaine, fentanyl, and esmolol for attenuation of cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1996;34:61-67.
- Ugur B, Ogurlu M, Gezer E, Nuri Aydin O, Gürsoy F - Effects of esmolol, lidocaine and fentanyl on haemodynamic responses to endotracheal intubation: a comparative study. *Clin Drug Investig.* 2007;27:269-277.
- Owczuk R, Sawicka W, Wujtewicz MA, Kawecka A, Lasek J, Wujtewicz M - Influence of spinal anesthesia on corrected QT interval. *Reg Anesth Pain Med.* 2005;30:548-552.
- Zareba W, Moss AJ, le Cessie S - Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1994;74:550-553.
- Newman D - Overview of lidocaine. *Cardiac Electrophysiology Review.* 2000;4:248-250.
- Khan IA, Gowda RM - Novel therapeutics for treatment of long-QT syndrome and torsade de pointes. *Int J Cardiol.* 2004;95:1-6.
- Lin PL, Wang YP, Chou YM, Chan HL, Huang HH - Lack of intravenous lidocaine effects on HRV changes of tracheal intubation during induction of general anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Sinica.* 2001;39:77-82.

39. Wilton NC, Hantler CB - Congenital long QT syndrome: changes in QT interval during anesthesia with thiopental, vecuronium, fentanyl, and isoflurane. *Anesth Analgesia*. 1987;66:357-360.
40. Lischke V, Wilke HJ, Probst S, Behne M, Kessler P - Prolongation of the QT-interval during induction of anesthesia in patients with coronary artery disease. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38:144-148.
41. Korpinen R, Simola M, Saanivaara L - Effect of esmolol on the hemodynamic and electrocardiographic changes during laryngomicroscopy under propofol-alfentanil anesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1998;49:123-132.
42. Korpinen R, Saanivaara L, Siren K - QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure during anaesthetic induction: comparative effects of alfentanil and esmolol. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39:809-813.
43. Korpinen R, Saarnivaara L, Siren K, Sarna S - Modification of the haemodynamic responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation with alfentanil, esmolol and their combination. *Can J Anaesthesia*. 1995;42:298-304.
44. Korpinen R, Simola M, Saarnivaara L - Effect of esmolol on the heart rate, arterial pressure and electrocardiographic changes during laryngomicroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41:371-375.
45. Korpinen R, Klemola UM, Simola M, Toivonen H - The electrocardiographic and hemodynamic effect of metohexital and propofol with and without esmolol. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:188-192.
46. Alexander R, Binns J, Hetreed M - A controlled trial of the effects of esmolol on cardiac function. *Br J Anaesthesia*. 1994;72:594-595.
47. Sharma S, Mitra S, Grover VK, Kalra R - Esmolol blunts the haemodynamic responses to tracheal intubation in treated hypertensive patients. *Can J Anaesthesia*. 1996;43:778-782.
48. Kazanci D, Unver S, Karadeniz U, et al. - A comparison of the effects of desflurane, sevoflurane and propofol on QT, QTc, and P dispersion on ECG. *Ann Card Anaesth*. 2009;12:107-112.
49. Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, et al. - Effect of anaesthetic agents on p-wave dispersion on the electrocardiogram: comparison of propofol and desflurane. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35:1071-1076.
50. Güneş Y, Tuncer M, Güntekin U, Ceylan Y - The effects of nebivolol on P wave duration and dispersion in patients with coronary slow flow. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009;9:290-295.
51. Tuncer M, Fettser DV, Gunes Y, et al. - Comparison of effects of nebivolol and atenolol on P-wave dispersion in patients with hypertension. *Kardiologija*. 2008;48:42-45.
52. Tuncer M, Gunes Y, Guntekin U, Gumrukcuoglu HA, Eryonucu B - Short-term effects of cilazapril and atenolol on P-wave dispersion in patients with hypertension. *Adv Ther*. 2008;25:99-105.
53. Turgut O, Yilmaz MB, Yilmaz A, Yalta K, Kendirlioglu O, Tandogan I - Acute coronary syndrome: short-term effects of early intravenous metoprolol on maximum P wave duration and P wave dispersion. *Adv Ther*. 2007;24:14-22.