



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL

Secretaria de Estado de Saúde

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde

Escola Superior de Ciências da Saúde

Mestrado Acadêmico em Ciências da Saúde

**METOPROLOL NA ATENUAÇÃO DE *BUCKING*,
TOSSE E RESPOSTAS CARDIOVASCULARES
DURANTE A EXTUBAÇÃO TRAQUEAL: ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLAMENTE
ENCOBERTO E PLACEBO CONTROLADO.**

Autor: Murilo Neves de Queiroz

Orientador: Dr. Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho

Coorientador: Dr. Fabrício Tavares Mendonça

Brasília – DF

2022

METOPROLOL NA ATENUAÇÃO DE *BUCKING*, TOSSE E RESPOSTAS CARDIOVASCULARES DURANTE A EXTUBAÇÃO TRAQUEAL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLAMENTE ENCOBERTO E PLACEBO CONTROLADO.

Trabalho de Conclusão apresentado ao Programa de Pós-Graduação *Strictu Sensu* da Escola Superior de Ciências da Saúde, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Atenção à saúde.

Linha de Pesquisa: Estudos clínicos e epidemiológicos.

Autor: Murilo Neves de Queiroz

Orientador: Dr. Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho

Coorientador: Dr. Fabrício Tavares Mendonça

Brasília - DF

2022

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos pelo autor:

Nm	<p>Neves de Queiroz, Murilo Metoprolol na atenuação de bucking, tosse e respostas cardiovasculares durante a extubação traqueal: ensaio clínico randomizado, duplamente encoberto e placebo controlado. / Murilo Neves de Queiroz; orientador Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho; coorientador Fabrício Tavares Mendonça. -- Brasília, 2022. 87 p.</p> <p>Dissertação (Mestrado - Mestrado Acadêmico em Ciências da Saúde) -- Coordenação de Pós-Graduação e Extensão, Escola Superior de Ciências da Saúde, 2022.</p> <p>1. Metoprolol. 2. Tosse. 3. Extubação. 4. Taquicardia. 5. Hipertensão. I. Sérgio Fernandes de Carvalho, Luiz, orient. II. Tavares Mendonça, Fabrício, coorient. III. Título.</p>
----	---

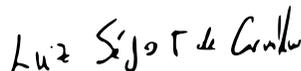
TERMO DE APROVAÇÃO

MURILO NEVES DE QUEIROZ

Metoprolol na atenuação de *bucking*, tosse e respostas cardiovasculares durante a extubação traqueal: ensaio clínico randomizado, duplamente encoberto e placebo controlado

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre** em Ciências da Saúde, pelo programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde - Mestrado Acadêmico - da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS).

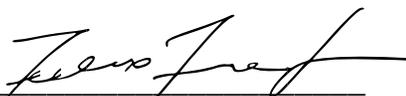
Aprovada em: 25/07/2022.



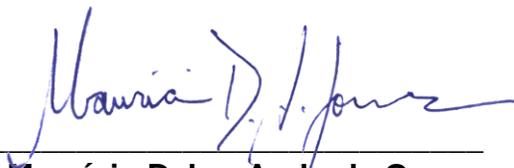
Prof. Dr. Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho
Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)
Orientador



Prof. Dr. Fabrício Tavares Mendonça
Hospital de Base de Brasília (HBDF)
Coorientador



Prof. Dr. Fábio Ferreira Amorim
Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)
Examinador Interno



Prof. Dr. Maurício Daher Andrade Gomes
Universidade de Brasília (UnB)
Examinador Externo

Prof. Dr. Alfredo Nicodemos da Cruz Santana
Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)
Suplente

REGISTRO DE DEFESA

Metoprolol na atenuação de *bucking*, tosse e respostas cardiovasculares durante a extubação traqueal: ensaio clínico randomizado, duplamente encoberto e placebo controlado

Mestrando: Murilo Neves de Queiroz

Matrícula: 20302010

Data: 25/07/2022

Horas: 10h30 – alteração: ____ horas

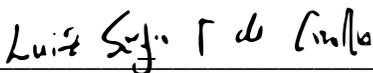
Por videoconferência

Resultado:

- (x) Aprovado(a)
 () Aprovado(a) com exigências de modificação
 () Não aprovado(a)

Modificações (continuar no verso, se necessário).

Assinaturas dos membros da banca:



Prof. Dr. Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho
Orientador/presidente da banca



Prof. Dr. Fabrício Tavares Mendonça
Coorientador



Prof. Dr. Fábio Ferreira Amorim
Examinador Interno



Prof. Dr. Maurício Daher Andrade Gomes
Magalhães
Examinador Externo

Prof. Dr. Alfredo Nicodemos da Cruz Santana
Suplente

Ciente do(a) estudante:

AGRADECIMENTOS

Hoje entendo que cada desafio é uma forma de aprender a caminhar. Obrigado Deus por cada ensinamento.

Aos meus pais, Sônia Ferreira e João Neves, por me apoiarem nos momentos mais difíceis e contribuírem para realização dos meus sonhos.

À Tabatha Gomes, por estar ao meu lado durante essa trajetória e por todas as dificuldades que conseguimos superar.

À família, pela compreensão, ajuda e presença fundamentais.

Ao meu orientador e coorientador, Dr. Luiz Sérgio e Dr. Fabrício Tavares, pela dedicação, disponibilidade e oportunidade dadas para a realização desse projeto.

Aos companheiros de jornada, Dr. Maurício e Dr. Rafael, pelas conquistas que alcançamos juntos.

Aos meus amigos da ESCS e do Hospital de Base, por terem sido minha família em Brasília nos últimos anos.

Aos pacientes que participaram deste estudo, pela confiança.

EPÍGRAFE

“Ensinar não é transferir conhecimento, mas criar as possibilidades para a sua própria produção ou a sua construção.”

Paulo Freire

RESUMO

Introdução: o despertar da anestesia é um momento crítico em que podem ocorrer diversas manifestações respiratórias e cardiovasculares deletérias ao paciente. Atualmente não existe técnica preventiva e protetiva consagrada para evitar essas manifestações. **Objetivo:** avaliar o efeito do metoprolol pré-extubação na taxa de *bucking*, grau de tosse, complicações respiratórias como broncoespasmo e laringoespasmo e respostas hemodinâmicas no período peri-extubação como comportamento da frequência cardíaca e pressão arterial média e incidência de efeitos adversos como bradicardia, taquicardia, hipotensão e hipertensão arterial sistêmica no período. **Método:** ensaio clínico randomizado, duplamente encoberto, controlado por placebo, em um centro de referência terciário em Brasília-DF, Brasil. **Recrutamento:** junho de 2021 a dezembro de 2021. Duzentos e sete participantes submetidos à anestesia geral e extubação em sala cirúrgica foram randomizados (1:1), receberam 5 mg de metoprolol endovenoso ou soro fisiológico 0,9%, em bolus, por três minutos, treze minutos antes da extubação. O desfecho primário foi a comparação da taxa de *bucking* no momento da extubação entre os grupos. Também foram avaliados grau de tosse de acordo com a escala de Minogue modificada, complicações respiratórias como broncoespasmo e laringoespasmo e respostas hemodinâmicas peri-extubação como frequência cardíaca média e pressão arterial média, e fenômenos de bradicardia, taquicardia, hipotensão e hipertensão arterial. **Resultados:** os pacientes que receberam metoprolol apresentaram uma redução significativa na incidência de *bucking* (43,1% vs 64,8%, RR 0.66, IC 95% 0.51 a 0.87, $P=0,003$, NNT 4.62), além de terem níveis inferiores de tosse na escala de Minogue modificada, 94,1% não apresentaram tosse ou tiveram tosse leve após extubação versus 68,6% no grupo controle. Apenas 5,9% dos pacientes apresentaram tosse moderada ou grave no grupo metoprolol após a extubação em comparação com 31,4% no grupo controle (RR, 0.19; IC 95% 0.08 a 0.43, $P<0.001$). Os pacientes que receberam metoprolol também apresentaram menor incidência de taquicardia (9,8% vs 73,3%, RR 0,13, IC 95% 0,07 a 0,24, $P<0.001$, NNT 1.57) e hipertensão arterial sistêmica (16,7% vs 45,7%, RR 0,36. 95% IC 0,22 a 0,59. $P<0,001$). Não foi observada diferença estatisticamente significativa

entre os grupos quanto as complicações respiratórias como broncoespasmo e laringoespasmo, e complicações cardiovasculares como bradicardia e hipotensão arterial sistêmica até 2 horas após a extubação. **Conclusões:** o metoprolol mostrou-se uma alternativa segura e eficaz na prevenção e atenuação das respostas cardiorrespiratórias durante e após a extubação orotraqueal no grupo estudado.

Registro do ensaio: aprovado pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP (CAAE: 37700620.5.0000.8153) e registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC RBR-3xk4qkq).

Palavras-chave: metoprolol, tosse, extubação, taquicardia e hipertensão.

ABSTRACT

Background: awakening from anesthesia is a critical moment in which several harmful respiratory and cardiovascular manifestations can occur to the patient. Currently, there is no well-established preventive and protective technique to avoid these manifestations. **Objective:** To evaluate the effect of pre-extubation metoprolol on bucking rate, degree of cough, respiratory complications and hemodynamic responses in the peri-extubation period. **Method:** randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, in a tertiary referral center in Brasilia-DF, Brazil. Recruitment: June 2021 to December 2021. Two hundred and seven participants undergoing general anesthesia and extubation in the operating room were randomized (1:1), received 5 mg of intravenous metoprolol or 0.9% saline bolus for three minutes, thirteen minutes before extubation. The primary outcome was the comparison of the bucking rate at the time of extubation between groups. Cough degree, respiratory complications and peri-extubation hemodynamic responses were also assessed. **Results:** Patients who received metoprolol had a significant reduction in the incidence of bucking (43.1% vs 64.8%, RR 0.66, 95% CI 0.51 to 0.87, $P = 0.003$, NNT 4.62), besides having better levels of satisfaction on the scale based on the occurrence of cough, where 94.1% did not cough or had a mild cough after extubation versus 68.6% in the control group. Only 5.9% of patients had moderate or severe cough after extubation compared to 31.4% in the control group (RR 0.19; 95% CI 0.08-0.43, $P < 0.001$). Patients who received metoprolol also had a lower incidence of tachycardia (9.8% vs 73.3%, RR 0.13, 95% CI 0.07 to 0.24, $P < 0.001$, NNT 1.57) and hypertension (16, 7% vs 45.7%, RR 0.36. 95% CI 0.22 to 0.59. $P < 0.001$). No significant difference was observed between the groups in terms of adverse effects. **Conclusions:** Metoprolol proved to be a safe and effective alternative in the prevention and attenuation of cardiorespiratory responses during and after orotracheal extubation.

Trial Registration: approved by the National Council of Research Ethics - CONEP (CAAE: 37700620.5.0000.8153) and registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC RBR-3xk4qkq).

Key words: metoprolol, cough, airway extubation, tachycardia and hypertension

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. O padrão de fluxo trifásico de uma tosse clássica.

Figura 2. Fluxograma de randomização.

Figura 3. Trajetória dos níveis de frequência cardíaca durante o período perioperatório.

Figura 4. Trajetória dos níveis da pressão arterial média durante o período perioperatório.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos.

Tabela 2. Dados dos procedimentos cirúrgicos e anestésicos.

Tabela 3. Eventos respiratórios.

Tabela 4. Escala de tosse relacionado a extubação (Minogue modificada).

Tabela 5. Variação da frequência cardíaca ao longo do tempo.

Tabela 6. Variação da pressão arterial média ao longo do tempo.

Tabela 7. Eventos cardiovasculares.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	Anestesia Geral
TET	Tubo endotraqueal
TIVA	Anestesia total intravenosa
I.V.	Intravenoso
CAM	Concentração alveolar mínima
BIS	<i>Bispectral index</i> . Índice bispectral
EEG	Eletroencefalograma
BNM	Bloqueador neuromuscular
SQE	Sequência de quatro estímulos
TOF	<i>Train Of Four</i>
FC	Frequência cardíaca
DAC	Doença arterial coronariana
RVS	Resistência vascular sistêmica
NMDA	Antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
ASA	<i>American Society of Anesthesiology</i>
IMC	Índice de massa corporal
PAS	Pressão arterial sistólica
TCI	<i>Target controlled infusions</i> . Infusão alvo controlada
DP	Desvio padrão
IIQ	Intervalo interquartil
DM	Diferença de média
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
RR	Risco relativo
NNT	Número necessário para tratar

AUC	<i>Area under curve. Área sob a curva</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
DM	Diabetes mellitus
IOT	Intubação orotraqueal
PAM	Pressão arterial média
PAD	Pressão arterial diastólica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1 ANESTESIA GERAL.....	18
1.2 <i>BUCKING</i> E TOSSE	21
1.3 POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES NA EXTUBAÇÃO CAUSADAS PELO <i>BUCKING</i> , TOSSE, HIPERTENSÃO E TAQUICARDIA	24
2. JUSTIFICATIVA	26
3. OBJETIVOS	29
4. MÉTODOS	31
4.1 PARTICIPANTES DO ESTUDO	32
4.2 RANDOMIZAÇÃO	33
4.3 OCULTAÇÃO DE ALOCAÇÃO E ENCOBRIMENTO	33
4.4 PROCEDIMENTOS	33
4.5 AVALIAÇÃO DESFECHO PRIMÁRIO.....	35
4.6 AVALIAÇÃO DESFECHOS SECUNDÁRIOS	35
4.7 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA	36
4.8 MÉTODOS ESTATÍSTICOS	36
5. RESULTADOS	37
5.1 DESFECHOS PRIMÁRIOS	41
5.2 RESULTADOS SECUNDÁRIOS RESPIRATÓRIOS	41
5.3 DESFECHOS SECUNDÁRIOS CARDIOVASCULARES	42
5.4 SEGURANÇA	47

6. DISCUSSÃO	49
7. CONCLUSÃO	56
8. RECONHECIMENTOS	57
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
10. ANEXOS	60
10.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE	60
10.2 FICHA CLÍNICA – ESTUDO METOPROLOL NA EXTUBAÇÃO	63
10.3 ARTIGO SUBMETIDO A PUBLICAÇÃO NA REVISTA BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA (BJA)	67

1. INTRODUÇÃO

1.1 Anestesia geral:

Historicamente, 16 de outubro de 1846 é considerada a data em que se realizou a primeira intervenção cirúrgica com anestesia geral. A insensibilidade total durante o ato cirúrgico até então era considerada uma utopia nos meios acadêmicos.¹

Atualmente, a anestesia geral permite a realização de procedimentos cirúrgicos e outros procedimentos intervencionistas produzindo um estado reversível que inclui analgesia, amnésia, hipnose / inconsciência, relaxamento muscular adequado para o procedimento e bloqueio autonômico e sensorial das respostas à estimulação cirúrgica; mantendo a homeostase fisiológica (estabilidade hemodinâmica, oxigenação, ventilação e temperatura).²⁻⁴

A segurança do paciente no ambiente cirúrgico é um ponto que vem melhorando significativamente nas últimas décadas. As taxas gerais de mortalidade relacionadas à anestesia diminuíram de duas mortes por 10.000 atos anestésicos para uma morte por 200.000 a 300.000. Isso é resultado principalmente de melhorias nos equipamentos e monitoramento do paciente, agentes e técnicas anestésicas e foco em uma cultura de segurança do paciente.⁵

Conceitualmente, a anestesia geral (AG) pode ser dividida em três fases ou etapas: indução, manutenção e reversão/recuperação.^{2,5}

Na indução, à medida que os agentes anestésicos inalatórios ou venosos são administrados, é observado um efeito dose-resposta, com doses mais altas proporcionando níveis mais profundos de sedação e anestesia. À medida que o paciente progride para estados mais profundos da anestesia cirúrgica, os reflexos e a permeabilidade das vias aéreas, a ventilação espontânea, a função cardiovascular e o tônus muscular tornam-se cada vez mais deprimidos. O manejo das vias aéreas é parte integrante da AG, permitindo ventilação e oxigenação adequada dos pacientes. A laringoscopia e a colocação de um tubo endotraqueal (TET) com a extremidade distal no meio da traqueia são empregadas para a maioria dos pacientes submetidos à AG para procedimentos mais longos (\geq

1 hora) ou para pacientes com fatores de risco para broncoaspiração. Normalmente, um TET com balonete inflável é usado para criar uma vedação para ventilação com pressão positiva e para proteger as vias aéreas de secreções.^{2,4} A intubação é considerada um dos maiores estímulos nociceptivos no período perioperatório. Esta é a razão para o uso de doses consideráveis em bolus de agentes intravenosos, como opioides e lidocaína, na indução anestésica.⁶

Na manutenção da anestesia, agentes adicionais são necessários para manter o estado anestésico imediatamente após a indução da AG. A anestesia geral pode ser mantida por meio de técnica inalatória pura (inalação contínua de gás halogenado como sevoflurano, isoflurano ou desflurano) ou anestesia total intravenosa (TIVA; com uso de bombas de infusão de propofol, remifentanil, dexroacetamina, dexmedetomidina ou outros) ou técnica balanceada de um gás halogenado com infusão de drogas adjuvantes intravenosas (i.v.) durante a anestesia, combinação mais comumente utilizada com objetivo de reduzir a dose total de qualquer agente específico e seus efeitos colaterais.^{7,8}

Quando usamos apenas a técnica inalatória, podemos guiar a quantidade de anestésico fornecida pela concentração expiratória final de halogenado associada concentração alveolar mínima (CAM) - um conceito usado para comparar forças, ou potências, de anestésicos inalatórios. Definida como a concentração alveolar do anestésico necessária para prevenir o movimento em 50% dos indivíduos em resposta a um estímulo nocivo padrão. Em equilíbrio, as pressões parciais de um gás são as mesmas em todos os compartimentos corporais, assumindo equilíbrio entre pulmão, sangue e sistema nervoso central.⁷ Além da CAM, podemos acompanhar o estado de hipnose do paciente durante a anestesia geral pelo BIS (índice bispectral). O algoritmo BIS interpreta dados brutos do eletroencefalograma (EEG) reunidos de eletrodos posicionados na frente do paciente, fornecendo aos anestesiológicos um valor sem dimensão variando de 0 a 100. Este algoritmo individual e complexo foi derivado empiricamente e iterativamente usando-se uma base de dados de EEG e escalas comportamentais entre sujeitos expostos a diferentes protocolos anestésicos. Provê medidas quantificáveis do efeito de anestésicos no cérebro que se correlacionam com a

profundidade da anestesia. A monitorização da profundidade anestésica na indução e manutenção da anestesia geral busca prevenir consciência e despertar intraoperatório, permite titular a quantidade de anestésicos adequada para promover a rápida recuperação da anestesia e evitar efeitos adversos da superdosagem dos fármacos. A correlação do índice BIS com estado hipnótico pode ser interpretada como: paciente consciente, índice BIS alto e próximo de 100; paciente sonolento, índice BIS na faixa de 80; hipnose superficial, BIS próximo de 70 e hipnose intermediária em torno de 55; sendo hipnose profunda na faixa de 40 e supressão da onda eletroencefalográfica com BIS no valor de zero. Por sua praticidade e aplicabilidade, a monitorização com BIS vem se tornando cada vez mais comum na prática anestésica desde a sua introdução.^{8,9}

O bloqueio neuromuscular (BNM) por meio de fármacos adespolarizantes (ex.: rocurônio, cisatracúrio ou atracúrio) também pode ser monitorizado durante a anestesia. O método mais comum envolve a sequência de quatro estímulos (TOF - Train of Four). O padrão de estimulação consiste na aplicação de quatro estímulos em uma frequência de 2 Hz (quatro estímulos em dois segundos). Um intervalo de 10 segundos deve ser aguardado entre sucessivos TOFs, para evitar fadiga muscular durante as medidas. O bloqueio pode ser avaliado pelo número de respostas musculares e por meio da relação entre a amplitude da quarta e da primeira respostas da sequência (proporção T4/T1). No bloqueio neuromuscular adespolarizante, é observado progressivo decréscimo na amplitude de resposta, proporcional à profundidade do relaxamento. Na ausência de bloqueio neuromuscular, todas as quatro respostas são de igual amplitude. A perda da quarta resposta corresponde a 75-80% do bloqueio do primeiro estímulo. O desaparecimento da terceira, segunda e primeira contrações correspondem ao bloqueio de cerca de 85%, 90% e 98-100% do primeiro estímulo, respectivamente. Valor de T4/T1 > 0,7 sugere recuperação do bloqueio do diafragma. Porém, não é suficiente para prevenir aspiração do conteúdo gástrico. Valor de T4/T1 > 0,8 representa a capacidade de o paciente gerar 90% de seu volume corrente. A dificuldade de deglutição desaparece apenas com T4/T1 > 0,9, sendo este o valor

desejável na prática clínica, a fim de garantir recuperação ótima e, portanto, mais segurança ao paciente.¹⁰

A monitorização quantitativa e objetiva da função neuromuscular é útil na titulação da dose tanto dos bloqueadores neuromusculares, como dos reversores ao final do procedimento anestésico, e confirmam uma reversão total do bloqueio para proceder a extubação com segurança de não haver bloqueio neuromuscular residual.^{10,11}

Reversão/recuperação: após a interrupção da administração de agentes anestésicos e adjuvantes e reversão dos efeitos residuais do bloqueio neuromuscular, em alguns minutos o paciente retorna à consciência e à força muscular. O TET pode ser retirado quando o paciente tem ventilação espontânea adequada, pode seguir comandos simples como abrir os olhos, e tem capacidade de proteger sua via aérea.^{2,6}

O momento da extubação também representa um período crítico da anestesia; as respostas respiratórias e hemodinâmicas aos estímulos da laringe e da traqueia são fenômenos comuns resultantes da estimulação das fibras aferentes e liberação de catecolaminas endógenas.^{3,12} Eventos respiratórios indesejáveis perioperatórios (*bucking* e tosse) ocorrem frequentemente durante a extubação e podem levar a desfechos negativos, aumentando a morbimortalidade dos pacientes. O *bucking* e a tosse podem desencadear aumento abrupto da pressão intraocular, intratorácica, intra-abdominal, intracraniana e das linhas de suturas cirúrgicas. Ampliando o risco de deiscência da sutura, infecções, formação de hematomas e hernias, complicações oculares, respiratórias, cardiovasculares e neurológicas.^{6,13}

1.2 *Bucking* e tosse:

Bucking é definido como tentativa de tosse com a contração da musculatura respiratória, porém com o tubo endotraqueal na região da glote e traqueia. As causas de *bucking* são multifatoriais, sendo as mais comuns: superficialização da anestesia com reversão parcial ou total do bloqueio neuromuscular, estimulação endotraqueal ou manipulação da via respiratória

enquanto o paciente está em um plano de anestesia superficial, insuflação ou desinsuflação do cuff.^{11,14}

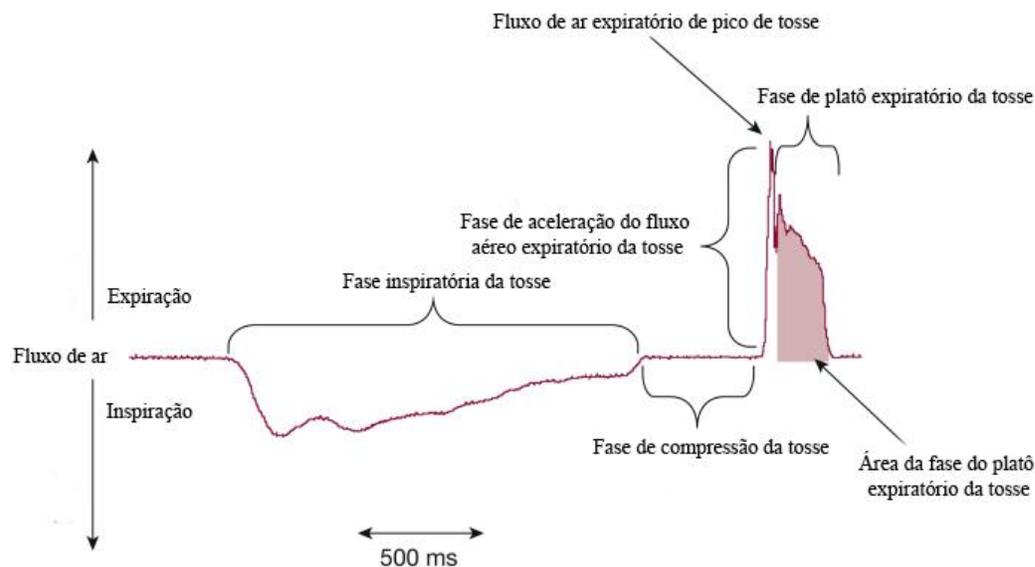
O reflexo do *bucking* e da tosse envolve cinco grupos de componentes: receptores, nervos aferentes, centro da tosse, nervos eferentes e músculos efetores. O mecanismo requer um complexo arco-reflexo iniciado pelo estímulo irritativo em receptores distribuídos pelas vias aéreas. O início deste reflexo dá-se pelo estímulo irritativo que sensibiliza os receptores difusamente localizados na árvore respiratória, e posteriormente ele é enviado à medula. Os receptores podem ser encontrados em grande número nas vias aéreas altas, da laringe até a carina, e nos brônquios, e podem ser estimulados por mecanismos químicos (gases), mecânicos (como secreções e corpos estranhos), térmicos (como ar frio e mudanças bruscas de temperatura) e inflamatórios (como asma e fibrose cística). Também podem apresentar receptores para tosse: a cavidade nasal e os seios maxilares (nervo trigêmeo aferente), a faringe (nervo glossofaríngeo aferente), o canal auditivo externo e a membrana timpânica, a pleura, o esôfago e o estômago (nervo vago aferente), o pericárdio e o diafragma (nervo frênico aferente).^{15,16}

Os receptores de *bucking* e tosse pertencem ao grupo dos receptores rapidamente adaptáveis, que representam fibras mielinizadas delgadas e contribuem para a condução do estímulo. Esses receptores têm a característica de sofrerem rápida adaptação perante a insuflação pulmonar mantida por cerca de 1 a 2 segundos, e são ativados por eicosanoides como tromboxane, leucotrieno C4, histamina, taquicinas, metacolina e pelo esforço inspiratório e expiratório com a glote fechada. Agem sinergicamente com outros subtipos de nervos aferentes para gerar a tosse.^{15,17}

Outro grupo de nervos aferentes envolvidos no mecanismo de reflexo da via aérea é o composto pelas fibras C, as quais não são mielinizadas, possuem a capacidade de produzir neuropeptídeos, têm relativa insensibilidade à distensão pulmonar e se ativam pelo efeito da bradiginina e da capsaicina. No entanto, o real papel das fibras C na fisiopatologia da tosse tem sido alvo de discussões na literatura.^{15,16}

O fluxo aéreo da tosse é gerado pela contração dos músculos expiratórios enquanto a glote está fechada, esse fenômeno pode produzir altas pressões intratorácica (até 300 mmHg), intra-abdominal (até 300 mmHg), cervical e intracraniana, podendo gerar complicações perioperatórias. Quando a tosse é iniciada, o padrão motor de tosse normal é caracterizado por uma inspiração estereotípica (fase inspiratória) seguida de fechamento completo da glote, permitindo compressão do tórax e aumento da pressão subglótica (fase de compressão). Essas fases são seguidas por uma rápida abertura da glote, resultando em um fluxo aéreo de alta velocidade (fase de fluxo aéreo expiratório de pico), uma taxa de fluxo aéreo expiratório alto (fase de platô) que é sustentada por uma duração variável, com a tosse terminando pelo retorno do fluxo aéreo expiratório para a linha de base (Figura 1).¹⁶ Assim, o *bucking* e a tosse ocorrem como resultados de uma reconfiguração do gerador de padrões respiratórios do tronco encefálico de tal forma que o ritmo respiratório normal é substituído por um padrão motor de *bucking* ou tosse.¹⁷

Figura 1. O padrão de fluxo trifásico de uma tosse clássica.



Caracterizado por uma fase inspiratória inicial, seguida de interrupção do fluxo durante a fase de compressão (fechamento da glote) e, por último, expulsão rápida de ar durante a fase expiratória.

1.3 Possíveis complicações na extubação causadas por *bucking*, tosse, hipertensão e taquicardia:

A extubação traqueal é um momento crítico tão importante e estressante como a intubação ou a incisão cirúrgica. Crucial evitar estimulação simpática na extubação e pós-operatório dos pacientes, principalmente nos de alto risco cardiorrespiratório, pois a manutenção da estabilidade respiratória e hemodinâmica reduz as taxas de morbimortalidade nesses pacientes.^{3,18} Aumentos na pressão arterial sistêmica e na frequência cardíaca (FC) durante a extubação são comuns e podem causar aumentos perigosos na demanda de oxigênio do miocárdio em pacientes com doença arterial coronariana (DAC).³ Foi demonstrado que a extubação traqueal tende a aumentar a liberação de catecolaminas devido ao reflexo da via aérea, o que aumenta a frequência cardíaca, a contratilidade miocárdica, a resistência vascular sistêmica (RVS), a pressão intraocular, a pressão intracraniana e a pressão nas linhas de suturas vasculares.^{1,11}

Durante endarterectomias carotídeas, tireoidectomias, paratireoidectomias, cirurgias da coluna cervical anterior ou outras cirurgias no pescoço, o *bucking*, a tosse e a hipertensão arterial sistêmica podem colaborar para formação de hematoma, com risco de edema supraglótico consequente à congestão venosa e linfática, podendo causar desvio traqueal ou comprimir diretamente o lúmen traqueal abaixo do nível da cartilagem cricóide. Embora os sintomas possam estar ausentes até que o lúmen esteja <5 mm, a compressão pode rapidamente se tornar uma ameaça à vida, resultando na necessidade de manejo emergencial das vias aéreas e reoperação.^{11,20,21}

Em craniotomias, o *bucking*, a tosse e a hipertensão arterial sistêmica durante o período perioperatório aumentam a pressão intracraniana, aumentando o risco de formação de hematoma intracraniano ou herniação cerebral.²² Durante os procedimentos oftalmológicos, a hipertensão intraocular induzida por *bucking* e tosse podem causar extrusão vítrea, potencialmente levando à perda de visão. Após laparotomias, o aumento da pressão intra-abdominal devido *bucking* / tosse pode gerar deiscência da ferida operatória e hematomas.¹¹ Essa resposta inapropriada

pode aumentar a morbimortalidade perioperatória, particularmente em pacientes com doenças coexistentes, em especial os portadores de doenças respiratórias e cardiovasculares^{23,24}. A isquemia miocárdica pode ocorrer durante a extubação traqueal em pacientes com doença arterial coronariana. Como a FC é o principal componente controlável do balanço de oxigênio do miocárdio, a supressão adequada da taquicardia à extubação traqueal é muito importante no subgrupo de paciente coronariopatas.²⁵

JUSTIFICATIVA

2. JUSTIFICATIVA

Algumas estratégias têm sido utilizadas para controle da resposta hemodinâmica à manipulação da via aérea durante o período da intubação e extubação, como uso de anestésicos locais, betabloqueadores, opioides, agonistas alfa-2 adrenérgicos ou antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato (rNMDA).^{6,18,23,26} Os estudos são limitados por pequenos tamanhos de amostra e dosagens heterogêneas de medicamentos, não existindo terapia padrão e bem aceita para controle das respostas respiratórias e cardiovasculares no período da extubação.^{11,18}

O uso de beta bloqueadores é uma estratégia farmacológica que pode ser usada visando atenuar as respostas cardiovasculares, diminuindo assim eventos desfavoráveis no momento da extubação como taquicardia, hipertensão e aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio.¹⁸

O tartarato de metoprolol é um bloqueador adrenérgico beta-1-seletivo de início de ação rápido e meia vida intermediária (2,5 – 5 horas) que é útil na atenuação das respostas simpáticas e hemodinâmicas aos estímulos da intubação orotraqueal. Poucos estudos randomizados exploraram seus efeitos na resposta cardiovascular após a extubação e nenhum analisou suas repercussões respiratórias específicas como desfecho primário. São estudos com pequena amostra de pacientes, utilizando uma dose menor de metoprolol (0,02 mg kg⁻¹) e menor tempo de seguimento após a extubação (máximo de 10 minutos).^{1,2} Permanece incerto se o metoprolol pode efetivamente controlar os reflexos respiratórios de *bucking* e tosse durante a extubação.

Em um estudo prévio realizado em nosso serviço com amostra de 90 pacientes,²⁴ o betabloqueador esmolol apresentou bom controle hemodinâmico na extubação e atenuação dos reflexos respiratórios, como *bucking* e tosse. Após os resultados teorizamos que outros betabloqueadores poderiam ter efeitos semelhantes. Esse estudo esmolol não foi desenhado para desfechos respiratórios, apesar de apresentar diferença considerável de *bucking* e tosse com uma amostra de pacientes relativamente pequena.

Neste estudo randomizado, duplamente encoberto e controlado por placebo, examinamos a hipótese de que a administração intravenosa de tartarato de metoprolol pode melhorar as respostas cardiorrespiratórias à extubação em comparação com o placebo, com foco no desfecho respiratório de *bucking* no período próximo à extubação e grau de tosse no período após a extubação orotraqueal. Em comparação com o esmolol, o metoprolol é um fármaco de menor custo-efetividade, mais acessível nos hospitais brasileiros, sendo o principal (e o único na maioria das instituições) betabloqueador i.v. disponível. Com essas informações, propusemos avaliar a eficácia da infusão em bolus de 5 mg de metoprolol antes da extubação para conter as respostas respiratórias e cardiovasculares durante o período da extubação a até duas horas após.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário:

Comparar a incidência de *bucking* no despertar da anestesia geral e extubação traqueal em pacientes que receberam metoprolol 5mg i.v. versus pacientes que receberam placebo.

3.2.1 Objetivos secundários respiratórios:

Avaliar o grau de tosse entre os dois grupos utilizando a escala de Minogue modificada, juntamente com a identificação da taxa de complicações respiratórias na extubação, como broncoespasmo e laringoespasmo.

3.2.2 Objetivos secundários cardiovasculares:

Avaliar o perfil da pressão arterial sistêmica média e frequência cardíaca média no período peri-extubação até duas horas após a extubação, juntamente com a taxa de efeitos não desejáveis cardiovasculares como bradicardia, taquicardia, hipotensão e hipertensão arterial sistêmica entre o grupo metoprolol e placebo.

MÉTODOS

4. MÉTODOS

Este é um ensaio clínico, randomizado, duplamente encoberto, placebo controlado, com alocação de 1:1, realizado no Hospital de Base do Distrito Federal, de junho de 2021 a dezembro de 2021

O Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) é o maior hospital público de Brasília e o centro terciário da capital brasileira. É um dos hospitais mais antigos da cidade, localizado no Setor Médico Hospitalar Sul, região central. É referência no Sistema Único de Saúde (SUS) nas especialidades politrauma, emergências e cirurgias cardiovasculares, neurocirurgia, transplantes e atendimento oncológico adulto.

O estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP - dia 14 de janeiro de 2021 (CAAE: 37700620.5.0000.8153) e no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC RBR-3xk4qkq). Todos os participantes foram verbalmente informados sobre o protocolo do estudo antes da entrega do termo de consentimento informado por escrito.

4.1 Participantes do estudo:

Foram incluídos na análise estatística 226 pacientes, com idade entre 18 e 80 anos, estado físico 1, 2 ou 3 da American Society of Anesthesiology (ASA), submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos ou de urgência, com anestesia geral e extubação orotraqueal em sala cirúrgica.

Foram excluídos do estudo pacientes com contraindicação ou histórico de hipersensibilidade às drogas envolvidas no estudo. Portadores de doenças cardiovasculares como coronariopatas, bloqueio atrioventricular, arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca; portadores de doenças respiratórias como doença pulmonar obstrutiva crônica, asma brônquica, infecção respiratória recente, tosse crônica e tabagismo atual; usuários de beta bloqueadores ou bloqueadores de canais de cálcio; portadores de insuficiência renal; hepatopatas; IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$ (obesidade grau III ou mórbida). Instabilidade hemodinâmica no intraoperatório (ex.: hemorragia e anafilaxia); bloqueios prévios na região de via aérea superior (ex.: periglótica, laríngeo superior, transtraqueal); intubação orotraqueal por outro meio

diferente da laringoscopia direta (ex.: videolaringoscopia); intubação difícil com mais de duas tentativas de laringoscopia e anestesia de neuroeixo associada a anestesia geral também foram critérios de exclusão.

4.2 Randomização:

Os pacientes foram randomizados 1:1 na admissão do centro cirúrgico por meio de uma lista aleatória gerada previamente por meio de uma plataforma web (<https://www.randomizer.org>). Os números randomizados foram colocados em envelopes opacos e selados, contendo o tipo de tratamento referente a cada paciente. Assim, esses envelopes foram abertos no momento da preparação das seringas por uma pessoa não responsável pela avaliação dos desfechos da pesquisa. A sequência de alocação foi mantida inacessível a todos os investigadores durante o recrutamento e tratamento dos pacientes.

4.3 Ocultação de alocação e encobrimento:

As seringas foram preparadas de acordo com a lista de randomização pela equipe que não participava do recrutamento ou atendimento ao paciente envolvido, foram numeradas sequencialmente de acordo com a ficha do estudo e embaladas sem identificação da substância. As seringas foram enviadas sequencialmente para a sala cirúrgica pouco antes da administração. As drogas do estudo foram idênticas em volume, odor, viscosidade e aparência. Portanto, pacientes, anestesistas presentes e avaliadores peri-extubação não tinham conhecimento da alocação do tratamento.

4.4 Procedimentos:

Todos os pacientes receberam monitorização padrão, infusões intravenosas de fluidos e pré-medicação com midazolam intravenoso $0,05 \text{ mg kg}^{-1}$. A indução anestésica foi realizada com lidocaína 1 mg kg^{-1} , fentanil $2 \mu\text{g kg}^{-1}$, propofol 2 mg kg^{-1} e rocurônio $0,6$ a 1 mg kg^{-1} , e manutenção sob anestesia geral

balanceada (sevoflurano e remifentanil) ou anestesia venosa total (propofol e remifentanil) para BIS alvo entre 40 e 60, a critério do anestesiológico.

O diâmetro interno do tubo endotraqueal utilizado foi de 7,5 mm para pacientes do sexo feminino e 8,0 mm para pacientes do sexo masculino. A pressão do balonete foi controlada em 20-25 cmH₂O. Após intubação bem-sucedida, pacientes foram ventilados com volume corrente 6–8 mL/kg, frequência respiratória 12-18 respirações/min, relação inspiração:expiração 1:2 e a pressão expiratória final do dióxido de carbono foi mantida em 35–40 mmHg.

Uma infusão em bolus de 50 µg de fentanil foi administrada se os níveis de pressão arterial sistólica (PAS) ou FC aumentassem 20% ou mais em comparação com os valores basais, sendo valores basais os primeiros sinais vitais da sala cirúrgica após dose de midazolam do protocolo. A atropina foi administrada (0,01 mg kg⁻¹) se os níveis de FC estivessem abaixo de 50 bpm. A efedrina (5 mg) foi administrada se os níveis de PAS caíssem abaixo de 20% ou mais em comparação com os níveis basais. Ao final da cirurgia, todos os anestésicos foram descontinuados. O bloqueio neuromuscular foi revertido com o uso de 2 a 4 mg/kg de sugammadex, de acordo com o valor do TOF.

De acordo com uma avaliação da CAM de aproximadamente 0,5 (concentração expiratória final de sevoflurano próxima de 1%) ou tempo esperado para o paciente acordar a partir de treze minutos na bomba de propofol alvo controlada (TCI - *target controlled infusions*), o grupo metoprolol recebeu infusão em bolus durante três minutos de 5 mg metoprolol diluído em 20 mL. O grupo placebo (controle) recebeu solução salina 0,9% 20 mL durante 3 minutos. O tubo endotraqueal foi retirado quando os seguintes parâmetros foram atendidos: ventilação em modo pressão de suporte, frequência respiratória de 12–20 respirações min⁻¹, volume corrente ≥ 6 mL kg⁻¹, SpO₂ ≥ 95%, abertura ocular espontânea, movimentos voluntários e BIS ≥ 80 e TOF > 90%. Uma sucção às cegas da região orofaríngea foi realizada de rotina antes da extubação.

4.5 Avaliação do desfecho primário:

Incidência de *bucking* foi avaliada como situação em que um paciente está tentando tossir e fazendo esforço respiratório ainda intubado, contração expiratória dos músculos esqueléticos secundária à estimulação do tubo endotraqueal na mucosa traqueal (reflexo).

4.6 Avaliação dos desfechos secundários:

O grau de tosse foi avaliado utilizando-se uma escala numérica de cinco pontos (escala Minogue modificada) com escores mais baixos representando melhor qualidade de extubação: grau 1 - ausência de tosse; grau 2 - tosse leve (tossir uma ou duas vezes, tosse transitória em resposta a remoção do tubo, que resolve com a extubação); grau 3 - tosse moderada (3 episódios de tosse, com duração de até 5 segundos); grau 4 - tosse intensa (≥ 4 episódios de tosse, com duração de mais de 5 segundos); grau 5 – tosse grave (tosse grave com laringoespasmos ou outras complicações respiratórias).

Foram avaliados frequência cardíaca e pressão arterial sistêmica média na admissão, ao final da cirurgia, um minuto antes da infusão da solução (metoprolol ou placebo), no primeiro minuto da infusão, ao final da infusão, durante a extubação e nos tempos 1 minuto, 3 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 1 hora e 2 horas após a extubação.

A hipertensão arterial sistêmica foi definida como PAS acima de 120% do valor da linha de base (admissão) ou >140 mmHg, enquanto a hipotensão arterial sistêmica foi definida como abaixo de 80% do valor da linha de base da pressão arterial sistólica ou <90 mmHg. A taquicardia foi definida como frequência cardíaca acima de 120% do valor da linha de base ou >100 bpm. A bradicardia absoluta foi definida como inferior a 50 bpm. A incidência de hipertensão arterial sistêmica, hipotensão arterial sistêmica, taquicardia, bradicardia e eventos respiratório como broncoespasmo e laringoespasmos foi registrada ao longo do período do estudo.

4.7 Cálculo do tamanho da amostra

Com base nos dados de um estudo anterior com betabloqueador realizado em nosso serviço, estimamos que a proporção de pacientes com *bucking* seria de aproximadamente 44,4% no grupo placebo.²⁴ Considerando uma redução de 50% no risco de *bucking* no grupo metoprolol, um total de 204 participantes (102 por grupo) produziu 90% de poder para detectar essa diferença entre os grupos em um nível alfa de 5% (bilateral). O número de participantes por grupo foi aumentado para 113 para permitir uma taxa de desistência em torno de 10%.

4.8 Métodos estatísticos

As suposições de linearidade e normalidade foram verificadas por meio de histogramas, gráficos de probabilidade normal, gráficos de dispersão residual e teste de Shapiro-Wilk. O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar variáveis com distribuições assimétricas, enquanto o teste t de Student foi usado para comparar variáveis com distribuições aproximadamente normais. As variáveis binárias e categóricas foram comparadas pelo teste exato de Fisher ou χ^2 . As variáveis contínuas foram resumidas como média, mediana, desvio padrão (DP), intervalo interquartil (IIQ) ou diferença de média (DM) juntamente com um intervalo de confiança de 95% (IC 95%). As variáveis binárias e categóricas foram expressas em número absoluto (porcentagem) e as associações foram capturadas com o risco relativo (RR) e IC 95%. Calculamos o número necessário para tratar (NNT) para medir o benefício clínico. A área sob a curva (AUC – *area under curve*) foi calculada pelo método de integração trapezoidal. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando SPSS for Macintosh (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, EUA) versão 20.0 e GraphPad Prism 7.

RESULTADOS

5. RESULTADOS:

De junho de 2021 a dezembro de 2021, um total de 226 pacientes foram incluídos. Destes, 19 pacientes foram excluídos (Figura 2). Dos 207 participantes do estudo, 105 pacientes foram alocados no grupo controle (solução salina 0,9%) e 102 pacientes no grupo metoprolol. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos dados sociodemográficos, clínicos e anestésico-cirúrgicos (Tabelas 1 e 2). Não houve mortes ou eventos adversos graves relacionados aos medicamentos do estudo em nenhum dos grupos.

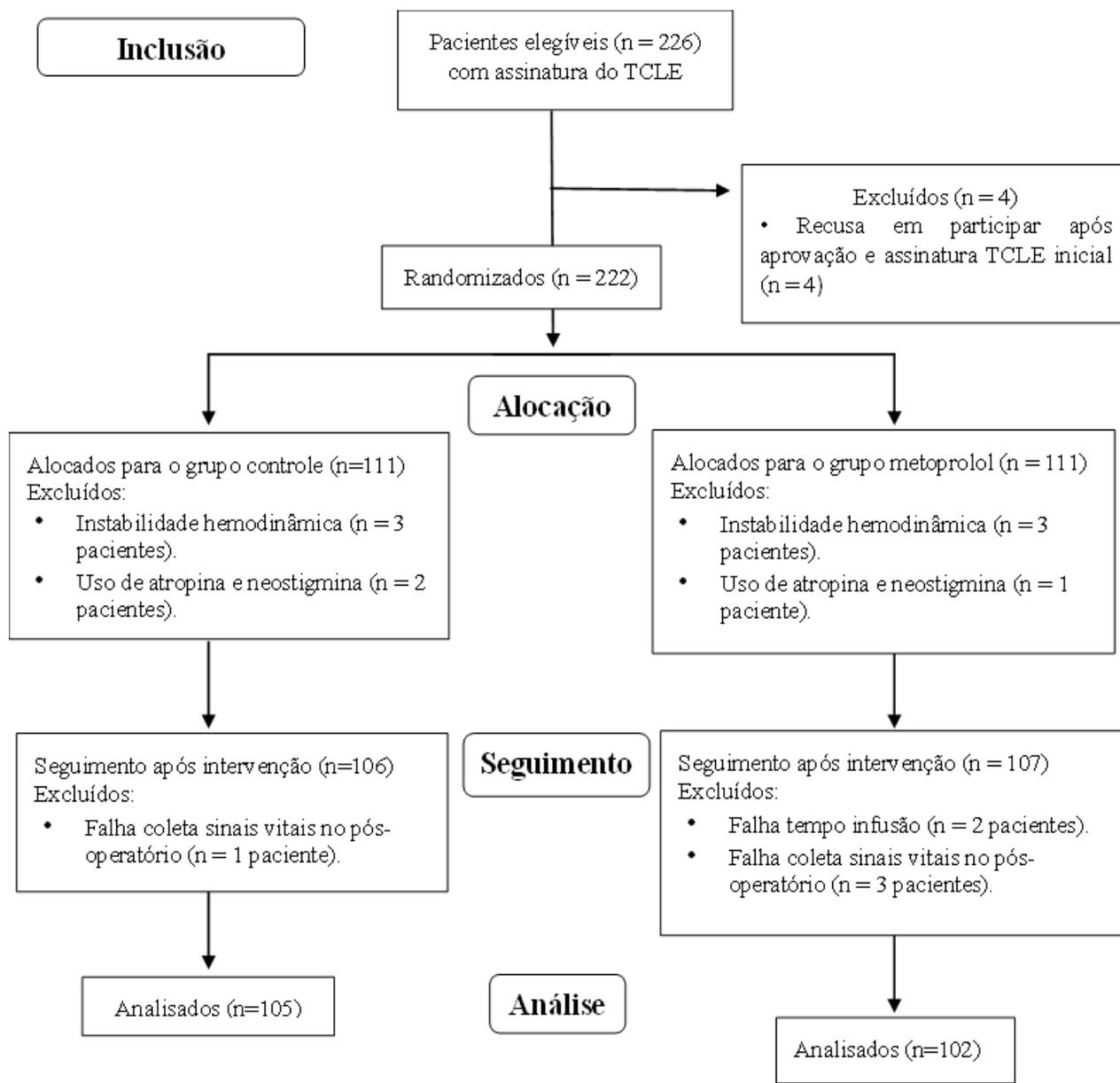


Figura 2: Fluxograma de randomização.

Tabela 1. Dados demográficos.

	Grupo Controle (n = 105)	Grupo Metoprolol (n = 102)	<i>P</i>
Idade (anos)	47,12 ± 17,03	43,61 ± 15,08	0,119
Altura (m)	1,65 ± 0,07	1,65 ± 0,08	0,980
Peso (Kg)	69,80 ± 12,82	72,61 ± 14,61	0,143
IMC (Kg/m ²)	25,26 ± 4,00	26,32 ± 4,82	0,087
Sexo (n° / %)			
M	44 / 42%	49 / 48%	0,376
F	61 / 58%	53 / 52%	
ASA (n° / %)			
1	15 / 14,3%	20 / 19,6%	0,592
2	71 / 67,6%	65 / 63,7 %	
3	19 / 18,1 %	17 / 16,7 %	
HAS (n° / %)	20 / 19%	20 / 19,6%	0,919
DM (n° / %)	12 / 11,4%	8 / 7,8%	0,383
Obesidade (n° / %)	10 / 9,6%	10 / 9,8%	0,964
Hipotireoidismo (n° / %)	5 / 4,8 %	5 / 4,9%	0,963
Hipertireoidismo (n° / %)	1 / 1%	1 / 1%	0,984

IMC: índice de massa corporal. M: masculino. F: feminino. Classificação ASA: American Society of Anesthesiology. HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica. DM: Diabetes mellitus.

Obesidade foi definida como índice de massa corporal $\geq 30 \text{ kg m}^{-2}$

Hipertensão arterial sistêmica foi definida como diagnóstico de hipertensão arterial prévia com uso de anti-hipertensivo oral.

A duração da cirurgia foi definida como o tempo desde a primeira incisão até o fechamento completo.

Tabela 2: Dados dos procedimentos cirúrgicos e anestésicos.

	Grupo Controle (n = 105)	Grupo Metoprolol (n = 102)	<i>P</i>
Cirurgia (n° / %)			
Eletiva	72 / 68,6%	77 / 75,5%	0,268
Urgência	33 / 31,4%	25 / 24,5%	
Especialidades (n° / %)			
Bucomaxilofacial	6 / 5,7%	10 / 9,8%	0,066
Cabeça e pescoço	6 / 5,7%	8 / 7,8%	
Cirurgia Geral	27 / 25,7%	15 / 14,7%	
Cirurgia Oncológica	5 / 4,8%	7 / 6,9%	
Cirurgia Plástica	3 / 2,9%	0 / 0	
Cirurgia Torácica	0 / 0	2 / 2,0%	
Cirurgia Vascular	0 / 0	1 / 1,0%	
Ginecologia	4 / 3,8%	6 / 5,9%	
Mastologia	10 / 9,5%	15 / 14,7%	
Neurocirurgia	22 / 20,9%	18 / 17,6%	
Oftalmologia	5 / 4,8%	0 / 0,0 %	
Ortopedia	3 / 2,9%	5 / 4,9%	
Otorrinolaringologia	6 / 5,7%	12 / 11,7%	
Proctologia	2 / 1,9%	1 / 1,0%	
Urologia	6 / 5,7%	2 / 2,0%	
Manutenção da anestesia			
Sevoflurano (n / %)	74 / 70,5%	65 / 63,7%	0,301
Propofol (n / %)	31 / 29,5%	37 / 36,3%	
Manutenção da anestesia			
Remifentanil (n / %)	48 / 45,7%	57 / 55,9%	0,143
Duração da anestesia (min)	202,34 ± 91,69	210,24 ± 87,16	0,526
Duração da cirurgia (min)	145,45 ± 76,83	151,65 ± 78,94	0,568

5.1 Desfecho primário:

O grupo metoprolol evidenciou menor incidência de *bucking* (43,1% vs 64,8%. RR 0,66. IC 95% 0,51 a 0,87. $P=0,003$. NNT 4.62) (Tabela 3).

Tabela 3: Eventos respiratórios

	Grupo Metoprolol (n = 102)	Grupo Controle (n = 105)	RR (IC 95%)	P
<i>Bucking</i> (n°/%)	44 / 43,1%	68 / 64,8%	0,66 (0,51 a 0,87)	0,003
Laringoespasma (n°/%)	0/0	0/0	-	-
Broncoespasmo (n°/%)	1 / 0,5%	0 / 0	3,1 (0,13 a 74,9)	0,49

RR: risco relativo. IC 95%: Intervalo de confiança de 95%. $P < 0,05$ foi considerado significativo.

5.2 Desfechos secundários respiratórios:

Foi registrado um caso de broncoespasmo no grupo metoprolol e nenhum caso no grupo placebo. Nenhum caso de laringoespasma foi evidenciado (Tabela 3).

Os pacientes do grupo metoprolol manifestaram graus mais leves de tosse, em comparação ao grupo controle. No grupo metoprolol, 94,1% apresentaram ausência ou tosse leve vs 68,6% no grupo controle. No grau mais elevado de tosse, a distribuição foi de 2,9% (3 pacientes) de tosse moderada no grupo metoprolol e 25,7% (27 pacientes) no grupo controle ($P < 0,001$); e 2,9% (3 casos) vs 5,7% (6 casos) de tosse intensa. O grupo controle apresentou o dobro de casos de tosse intensa comparado ao grupo metoprolol. Associando os grupos de tosse moderada e intensa, os participantes do grupo metoprolol foram menos propensos a desenvolver tosse após a extubação do que os participantes do grupo controle ($P < 0,001$ para o teste global de quaisquer diferenças entre os grupos). No grupo metoprolol, 6 (5,9%) de 102 pacientes apresentaram tosse moderada/intensa em comparação com 33 de 105 pacientes (31,4%) no grupo placebo (RR 0,19, IC

95% 0,08 a 0,43, $P < 0,001$, NNT = 4). Não foram relatados casos de tosse grave com dificuldade respiratória / laringoespasmo (Tabela 4).

Tabela 4: Escala de tosse relacionado a extubação (Minogue modificada):

Grau de satisfação	Grupo Metoprolol (n = 102)	Grupo Controle (n = 105)	RR (IC 95%)	P
	Tosse (n° / %)	Tosse (n° / %)		
Grau 1	40 / 39,2%	23 / 21,9%	1,79 (1,16 - 2,77)	0,009*
Grau 2	56 / 54,9%	49 / 46,7%	1,18 (0,90 - 1,54)	0,238
Grau 3	3 / 2,9%	27 / 25,7%	0,11 (0,04 - 0,37)	< 0,001*
Grau 4	3 / 2,9%	6 / 5,7%	0,51 (0,13 - 2,00)	0,338
Grau 5	0 / 0	0 / 0		

Grau 1 – ausência de tosse; grau 2 – tosse leve (tossir uma ou máximo duas vezes); grau 3 – tosse moderada (3 episódios de tosse, com duração de até 5 segundos); grau 4 – tosse intensa (≥ 4 episódios de tosse, com duração de mais de 5 segundos, sem dispneia); grau 5 – tosse grave (dificuldade respiratória / laringoespasmo). * $P < 0,001$ para a diferença global entre os grupos.

O teste global é derivado por meio do teste da razão de verossimilhança via regressão logística multinomial. Dois modelos são comparados: (1) modelo sem o efeito da intervenção e (2) modelo com o efeito da intervenção. O modelo com o efeito da intervenção se ajustou melhor aos dados observados ($\chi^2 = 28,17$, 3 gl, $P < 0,001$) indicando que o metoprolol teve um efeito significativo no grau de satisfação – de um modo geral. As diferenças específicas para cada grau são obtidas por meio do risco relativo.

5.3 Resultados secundários cardiovasculares:

A tabela 5 e a figura 3 mostram as mudanças dos níveis de frequência cardíaca durante o período perioperatório. O teste de significância conjunta global apresentou $P < 0,001$, indicando que os dois grupos diferiram significativamente em seus padrões de trajetória da frequência cardíaca durante o período perioperatório. Os níveis de FC aumentaram rapidamente no grupo placebo na extubação, mas permaneceram relativamente estáveis no grupo metoprolol. Na análise específica do ponto de tempo, o grupo metoprolol foi associado a níveis de frequência cardíaca

significativamente mais baixos do que o grupo placebo desde o período que abrange o final da infusão até 2 horas após a extubação.

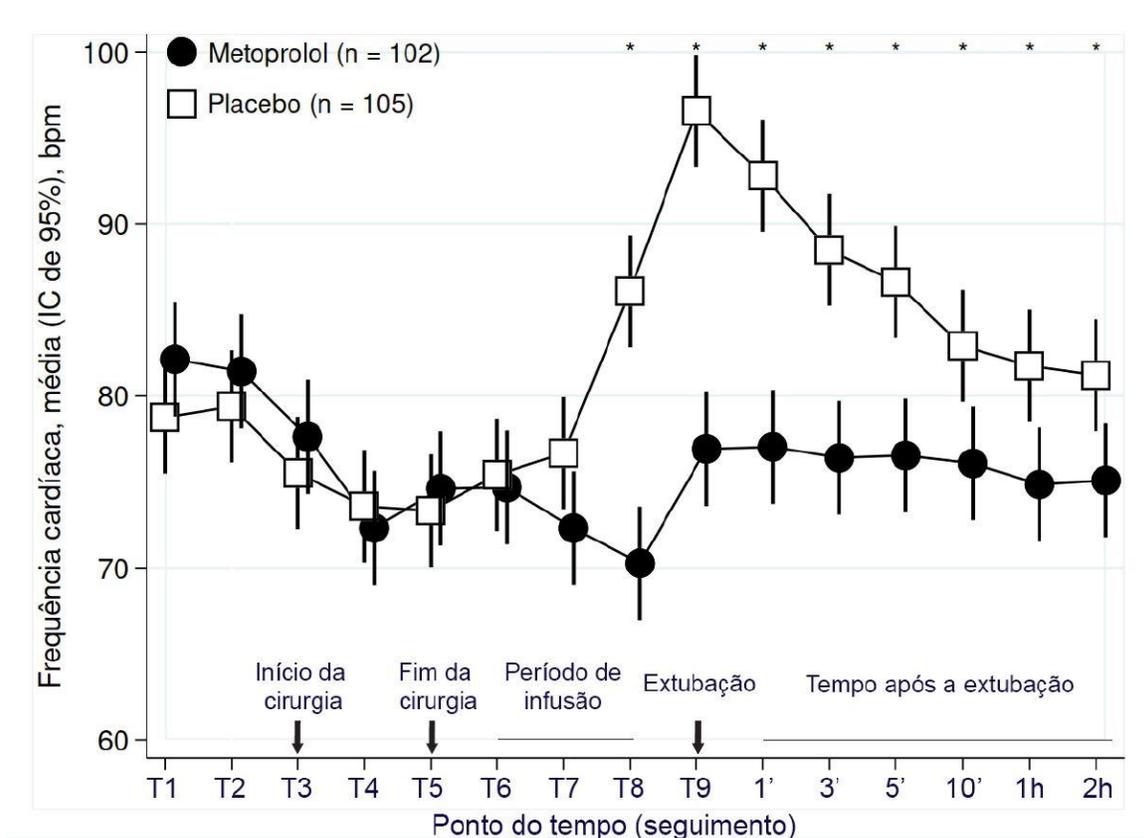
Tabela 5: Variação da frequência cardíaca ao longo do tempo.

	Média / DP	DM	IC 95%	P
Chegada Sala				
Controle	78,75 ± 14,19	-3,24	(-6,95 a 0,48)	0,88
Metoprolol	81,99 ± 12,80			
Após IOT				
Controle	79,30 ± 13,96	-1,98	(-5,94 a 1,98)	0,326
Metoprolol	81,28 ± 14,82			
Início da Cirurgia				
Controle	75,43 ± 12,67	-1,99	(-5,79 a 1,81)	0,304
Metoprolol	77,42 ± 14,81			
1h após IOT				
Controle	73,50 ± 11,77	1,38	(-1,76 a 4,52)	0,388
Metoprolol	72,12 ± 10,96			
Final da Cirurgia				
Controle	73,24 ± 13,06	-1,23	(-4,62 a 2,15)	0,473
Metoprolol	74,47 ± 11,44			
Pré-infusão				
Controle	75,32 ± 13,84	0,65	(-2,90 a 4,20)	0,719
Metoprolol	74,67 ± 11,98			
1' Infusão				
Controle	76,67 ± 14,19	4,36	(0,86 a 7,85)	0,150
Metoprolol	72,31 ± 11,07			
Final Infusão				
Controle	79,98 ± 16,12	9,71	(5,96 a 13,46)	<0,001
Metoprolol	70,26 ± 10,59			
Extubação				
Controle	96,57 ± 15,98	19,70	(15,93 a 23,46)	<0,001
Metoprolol	76,87 ± 10,82			
1' Após				
Controle	92,80 ± 14,32	15,77	(12,33 a 19,20)	<0,001
Metoprolol	77,03 ± 10,35			
3' Após				
Controle	88,49 ± 14,19	12,09	(8,68 a 15,49)	<0,001
Metoprolol	76,40 ± 10,27			
5' Após				
Controle	86,62 ± 14,05	10,08	(6,70 a 13,47)	<0,001
Metoprolol	76,53 ± 10,30			
10' Após				
	82,91 ± 13,87	6,83	(3,43 a 10,24)	0,004

Controle Metoprolol	76,53 ± 10,30			
1h após extubação Controle Metoprolol	81,75 ± 11,81 74,85 ± 10,15	6,89	(3,87 a 9,92)	0,004
2h após extubação Controle Metoprolol	81,20 ± 10,88 75,08 ± 9,97	6,11	(3,24 a 8,97)	0,01

DP: Desvio padrão. DM: Diferença de média. IC 95%: Intervalo de confiança de 95%. * $P < 0,05$ foi considerado significativo.

Figura 3. Trajetória dos níveis de frequência cardíaca durante o período perioperatório.



IC 95% denota intervalo de confiança de 95%. *denota resultados estatisticamente significativos em $\alpha = 5\%$ (ou seja, $P < 0,05$). T1 denota chegada à sala de cirurgia. T2 denota o período imediato após a intubação orotraqueal. T4 denota 1 hora após a intubação orotraqueal. T6, T7 e T8 abrangem o período de pré-infusão, 1 minuto de infusão e final de infusão, respectivamente. 1' a 10' denotam o tempo em minutos após a extubação. Na figura 3, os níveis de significância foram: T8 ($P < 0,001$),

T9 ($P < 0,001$), 1' a 5' após extubação ($P < 0,001$), 10' após extubação ($P = 0,004$), 1h após extubação ($P = 0,004$) e 2 h após a extubação ($P = 0,01$). Todos os pontos de tempo restantes não foram estatisticamente significativos.

Os níveis de pressão arterial média (PAM) também foram menores no grupo metoprolol em comparação aos níveis do grupo controle durante o período da extubação, primeiro minuto e terceiro minuto após extubação. No quinto minuto após a extubação, observou-se tendência à menor PAM no grupo metoprolol, porém sem diferença estatística.

A tabela 6 e a figura 4 mostram as mudanças nos níveis de pressão arterial média. Os padrões foram semelhantes aos observados nos níveis de frequência cardíaca. O teste de significância conjunta global apresentou $P < 0,001$, sugerindo que os grupos diferiram significativamente na pressão arterial média ao longo do tempo. Conforme mostrado na Figura 4, as diferenças entre os grupos concentraram-se entre o período que abrange o período de extubação até 3 minutos após a extubação.

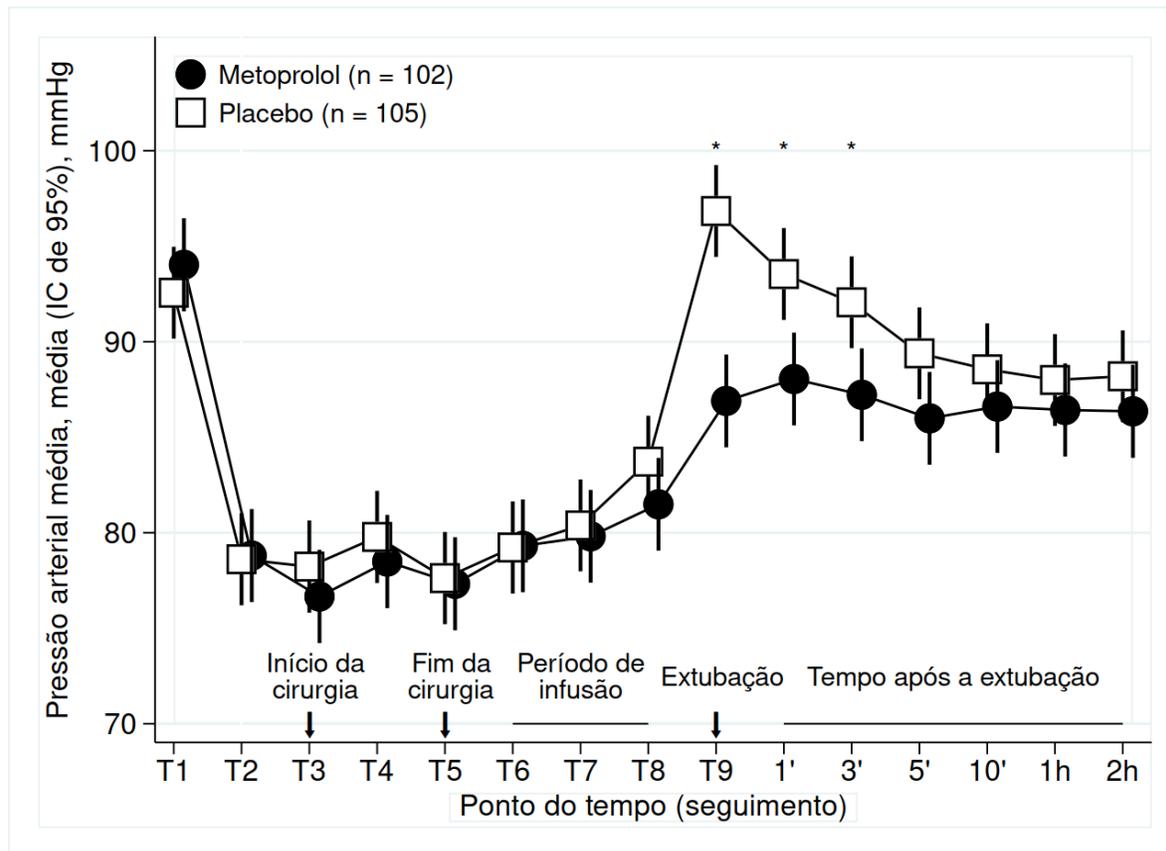
Tabela 6: Variação da pressão arterial média ao longo do tempo.

	Média/DP	DM	IC 95%	P
Chegada Sala				
Controle	92,57 ± 11,74	- 1,26	(-4,62 a 2,10)	0,459
Metoprolol	93,83 ± 12,64			
Após IOT				
Controle	78,57 ± 13,87	- 0,03	(-3,75 a 3,69)	0,987
Metoprolol	78,60 ± 13,04			
Início da Cirurgia				
Controle	78,18 ± 10,17	1,65	(-1,14 a 4,45)	0,244
Metoprolol	76,53 ± 10,00			
1h após IOT				
Controle	79,73 ± 9,83	1,38	(-1,34 a 4,10)	0,319
Metoprolol	78,36 ± 9,81			
Final da Cirurgia				
Controle	77,58 ± 10,30	0,45	(-2,35 a 3,26)	0,750
Metoprolol	77,12 ± 10,03			
Pré-infusão				
Controle	79,18 ± 12,17	- 0,13	(-3,47 a 3,22)	0,939

Metoprolol	79,31 ± 12,11			
1' Infusão				
Controle	80,38 ± 11,72	0,57	(-2,73 a 3,88)	0,734
Metoprolol	79,81 ± 12,34			
Final Infusão				
Controle	83,72 ± 15,29	2,23	(-1,70 a 6,16)	0,265
Metoprolol	81,49 ± 12,23			
Extubação				
Controle	96,84 ± 15,83	9,94	(5,73 a 14,16)	<0,001
Metoprolol	86,90 ± 14,82			
1' após extubação				
Controle	93,54 ± 12,69	5,50	(1,60 a 9,40)	0,002
Metoprolol	88,04 ± 15,60			
3' após extubação				
Controle	92,06 ± 12,09	4,84	(1,06 a 8,62)	0,006
Metoprolol	87,22 ± 15,27			
5' após extubação				
Controle	89,39 ± 10,74	3,40	(-0,08 a 6,89)	0,055
Metoprolol	85,99 ± 14,37			
10' após extubação				
Controle	88,56 ± 11,75	1,95	(-1,62, a 5,53)	0,284
Metoprolol	86,61 ± 14,18			
1h após extubação				
Controle	88,00 ± 10,75	1,54	(-1,64 a 4,73)	0,340
Metoprolol	86,45 ± 12,35			
2h após extubação				
Controle	88,19 ± 10,08	1,80	(-1,20 a 4,81)	0,237
Metoprolol	86,39 ± 10,70			

DP: Desvio padrão. DM: Diferença de média. IC95%: Intervalo de confiança de 95%. $P < 0,05$ foi considerado significativo.

Figura 4: Trajetória dos níveis da pressão arterial média durante o período perioperatório.



IC 95% CI denota intervalo de confiança de 95%. *denota resultados estatisticamente significativos em $\alpha = 5\%$ (ou seja, $P < 0,05$). T1 denota chegada à sala de cirurgia. T2 período imediato após a intubação orotraqueal. T4 1 hora após a intubação orotraqueal. T6, T7 e T8 abrangem o período de pré-infusão, 1 minuto de infusão e final de infusão, respectivamente. 1' a 10' denotam o tempo em minutos após a extubação. Os níveis de significância foram T9, ou seja, a extubação ($P < 0,001$), 1' após extubação ($P = 0,002$) e 3' após extubação ($P = 0,006$). Todos os pontos de tempo restantes não foram estatisticamente significativos.

5.4 Segurança:

Durante a extubação e no período pós extubação, o grupo metoprolol apresentou menor ocorrência de taquicardia (9,8% vs 73,3%. RR 0.13, IC 95% 0,07 a 0,24, $P < 0,001$, NNT 1,57).

O grupo metoprolol apresentou também uma taxa menor de hipertensão arterial sistêmica na extubação e no período pós extubação em comparação com o grupo placebo (16,7% vs 45,7%. RR 0,36. IC 95% 0,22 a 0,59, $P < 0,001$, NNT 3,44).

Em ambos os grupos houve um caso de bradicardia (FC < 50 bpm), e não houve diferença estatística significativa entre os grupos na comparação de hipotensão arterial sistêmica (tabela 7).

Tabela 7: Eventos cardiovasculares.

	Grupo Metoprolol (n = 102)	Grupo Controle (n = 105)	RR (IC 95%)	P
Taquicardia (n°/%)	10 / 9,8%	77 / 73,3%	0,13 (0,07 a 0,24)	<0,001
Bradicardia (n°/%)	1 / 1%	1 / 1%	0,97 (0,53 a 1,78)	0,93
Hipertensão (n°/%)	17 / 16,7%	48 / 45,7%	0,36 (0,22 a 0,59)	<0,001
Hipotensão (n°/%)	23 / 22,5%	17 / 16,2%	1,39 (0,79 a 2,45)	0,247

RR: risco relativo. IC 95%: Intervalo de confiança de 95%. $P < 0,05$ foi considerado significativo.

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO:

Neste ensaio clínico randomizado envolvendo pacientes submetidos a anestesia geral e extubação orotraqueal no pós procedimento, os pacientes que receberam metoprolol intravenoso como um adjuvante anestésico após o procedimento cirúrgico apresentaram níveis de *bucking* e tosse peri-extubação significativamente mais baixos, melhor controle da PAM e melhor controle da FC na extubação e pós extubação. Não houve diferença estatística na incidência de hipotensão arterial sistêmica, bradicardia, laringoespasma e broncoespasma entre os grupos.

O metoprolol é apresentado como um fármaco alternativo de proteção contra eventos cardiovasculares patológicos no período peri-extubação associado a proteção também de eventos respiratórios patológicos na extubação (*bucking* e tosse). Para tentar explicar a ação do fármaco no sistema respiratório remetemos aos mecanismos dos reflexos de *bucking* e tosse e possíveis ações dos betabloqueadores na via aferente. Em relação à tosse, sabe-se que boa parte dos nervos aferentes vagais responsáveis pelo reflexo são constituídas por fibras C não mielinizadas; as terminações de tais aferentes são encontradas em abundância na mucosa e nas paredes das vias aéreas superiores até os bronquíolos proximais.^{27,28} Essas fibras expressam uma variedade de receptores e canais de íons que, quando ativados, desencadeiam a tosse. Os canais de sódio dependentes de voltagem medeiam o início e a propagação de potenciais de ação nos nervos sensoriais aferentes.^{28,29} Tanahashi et al estudaram os efeitos comparativos de bloqueadores β_1 nos canais de sódio dependentes de voltagem em neurônios sensoriais de ratos e concluíram que o esmolol bloqueou os canais de sódio de forma dose dependente.³⁰ Fallouh et al, por sua vez, mostraram que o esmolol inibe os canais de cálcio do tipo L e que teria um efeito adicional nos canais rápidos de sódio ao ser responsável pela supressão da condução do potencial de ação.³¹ O raciocínio da inibição causada na via aferente do estímulo do *bucking* e da tosse pode ser estendido para o metoprolol. No presente estudo, pioneiro na análise do metoprolol na inibição dos eventos respiratórios patológicos à extubação, é possível que a dose de metoprolol escolhida tenha sido suficiente para reduzir os mecanismos

desencadeantes de tosse e *bucking* via bloqueio das fibras aferentes, uma hipótese é a inibição de canais de sódio com redução da condução do potencial de ação.

Em uma revisão sistemática (16 ensaios clínicos - 1516 pacientes) analisando uso de lidocaína i.v. na prevenção de complicações respiratórias pós extubação, Yang et al encontraram que a administração desse fármaco levou à redução da tosse pós-extubação (RR 0,64. IC 95% 0,48 a 0,86). Não houve diferença na incidência de laringoespasma ou incidência de outros eventos adversos relacionados ao uso de lidocaína.¹³ O bloqueio dos canais de sódio pela lidocaína pode ter reduzido a propagação de potenciais de ação nos nervos sensoriais aferentes responsáveis pela tosse. Talvez a hipótese da ação dos betabloqueadores em canais iônicos de sódio justifique efeito semelhante a da lidocaína na redução da propagação de potenciais de ação.^{29,30}

Avaliando lidocaína com outros fármacos, Shenghong Hu et al. observaram uma incidência significativamente menor de tosse no grupo lidocaína (28,3%) e no grupo dexmedetomidina (31,7%) do que no grupo controle (66,7%) ($P = 0,000$), com 35 pacientes (58,3%) apresentando bradicardia no grupo da dexmedetomidina, enquanto nenhuma bradicardia foi observada nos grupos lidocaína e controle.³² Uma meta-análise incluindo 70 estudos (amostra de 5286 pacientes) de dexmedetomidina, remifentanil, fentanil e lidocaína demonstrou que, em comparações pareadas, todos os medicamentos do estudo apresentaram efeito na redução da incidência de tosse moderada e grave no despertar, sendo melhores que placebo. A dexmedetomidina teve a classificação cumulativa mais alta para diminuir a incidência de tosse moderada a grave peri-extubação, seguida por remifentanil, fentanil e lidocaína. Apresentou também efeito na redução da taquicardia e hipertensão associadas à extubação quando comparada ao placebo, porém foi associada à bradicardia, particularmente durante a infusão. Em contraste, o fentanil e a lidocaína apresentaram perturbações hemodinâmicas comparáveis ao placebo, não protegendo da taquicardia e hipertensão peri-extubação.¹¹ Estudos com betabloqueadores não foram incluídos nesta meta-análise. Nosso estudo não encontrou diferença significativa na incidência de bradicardia e hipotensão no grupo

metoprolol 5mg i.v., podendo apresentar vantagem farmacológica sobre a dexmedetomidina no quesito bradicardia; vantagem sobre o fentanil e a lidocaína no quesito redução das repercussões hemodinâmicas de taquicardia e hipertensão peri-extubação.

Avaliando o efeito de outros betabloqueadores na via aérea, foi demonstrada em um ensaio clínico controlado por placebo, a eficácia do esmolol 2 mg/kg em atenuar a resposta respiratória e hemodinâmica na extubação. A incidência de *bucking* foi de 8,9% vs 44,5% (RR 0,20. IC 95% 0,1 a 0,5. $P = 0.002$. NNT de 2,8) do grupo esmolol em relação ao grupo placebo.²⁴ Comparando com o nosso trabalho, encontramos uma incidência de *bucking* menor no grupo do betabloqueador metoprolol em relação ao placebo, redução de mais de 20% na taxa de *bucking* com uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos e NNT de 4,62.

Na avaliação do grau de satisfação da extubação, os pacientes do estudo esmolol não manifestaram tosse em 91,1% dos casos contra 46,7% do grupo controle, tosse leve em 6,7% contra 31,1% e tosse moderada em 2,2% contra 17,8%.²⁴ Já no nosso estudo com metoprolol, a relação dos pacientes que não manifestaram tosse foi de 39,2% vs 21,9%, a incidência de tosse moderada foi de 2,95% vs 25,7% no grupo controle. Ocorrência de tosse foi inferior no estudo com esmolol, porém ambos os estudos tiveram taxa bem maior de tosse moderada quando realizada a extubação tradicional, sem betabloqueadores. De acordo com os resultados, o uso de betabloqueador aparentemente interfere nas vias da tosse reduzindo sua excitabilidade durante procedimento na via aérea como extubação orotraqueal. A redução na incidência de *bucking* e tosse no período peri-extubação, podem reduzir fenômenos que podem resultar em complicações respiratórios, hipertensão intra-abdominal, intratorácica e intracraniana, abertura de suturas e hemorragias.^{11,22-24}

Na resposta hemodinâmica, Mendonça et al mostraram uma taxa de taquicardia de 48,9% no grupo placebo, em comparação com 2,2% no grupo esmolol (RR 0,04. IC 95% 0,01 a 0,32. $p = 0.002$). Menos pacientes no grupo esmolol

do que no grupo placebo desenvolveram hipertensão também (4,4% vs 31,1%. RR 0,14. IC 95% 0,03 a 0,6. P=0.004). No entanto, as taxas de bradicardia ou hipotensão não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos, resultado semelhante aos nossos, dados que colaboram para efeito protetor da resposta cardiopulmonar dos betabloqueados na extubação traqueal.²⁴

Em consonância com os resultados hemodinâmicos do esmolol, Bostan et al compararam esmolol 1 mg/kg, fentanil 1 µg/kg e lidocaína 1 mg/kg e a resposta hemodinâmica durante a extubação. Apenas no grupo esmolol os valores da FC, PAS e pressão arterial diastólica (PAD) foram significativamente menores após a extubação no primeiro, terceiro e quinto minutos.¹⁹ Os autores não analisaram as respostas respiratórias. O betabloqueio antes da extubação se mostrou superior a outros agentes como opioides e anestésico locais em baixas doses. No caso do nosso estudo com metoprolol 5 mg i.v., o controle da frequência cardíaca estendeu-se do momento da infusão até 2 horas após a extubação, superando muito o tempo do esmolol 1 mg/kg, até o quinto minuto, achado justificado pelo tempo de meia-vida de eliminação do metoprolol de 2,5 – 5 horas.³³

Apesar de ser muito utilizado na prática clínica e anestésica, há poucos trabalhos avaliando o impacto nas respostas hemodinâmicas do metoprolol na extubação. Um deles é o estudo de Yorukoglu et al comparando o uso i.v. de metoprolol 0,02 mg/kg, verapamil 0,05 mg/kg, diltiazem 0,2 mg/kg e placebo (0,9% salina) dois minutos antes da extubação traqueal na atenuação das alterações hemodinâmicas associadas à extubação. Nesse estudo randomizado, a dose de metoprolol e o tempo entre a infusão e a extubação foram menores (metoprolol 0,02 mg/kg⁻¹, paciente de 70 kg correspondia uma dose de 1,4 mg de metoprolol, infusão 2 minutos antes da extubação versus metoprolol 5 mg 10 minutos antes da extubação). Todas as variáveis hemodinâmicas aumentaram significativamente após 5 minutos da extubação nos grupos controle e diltiazem em comparação com os registros da linha de base. O grupo metoprolol bloqueou com eficácia os aumentos da frequência cardíaca após a extubação, mantendo a FC menor do que os níveis basais mesmo na dose baixa 0,02 mg kg⁻¹, enquanto as PAS, PAD e PAM

foram maiores na extubação que os níveis basais, porém menores do que o aumento no grupo controle.³ Nenhum paciente necessitou terapia para hipotensão arterial sistêmica ou bradicardia no grupo metoprolol, semelhante ao nosso trabalho que apesar da dose maior de metoprolol não teve diferença significativa entre bradicardia e hipotensão arterial sistêmica nos grupos.

Uma análise da repercussão do uso metoprolol na extubação de paciente com diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica controlada foi realizado por Azhar et al que compararam pacientes ASA II, em vigência de uso de um anti-hipertensivo e pressão arterial sistólica abaixo de 150 mmHg e diastólica abaixo de 90 mmHg; divididos em três grupos, placebo, verapamil 0,05 mg/kg e metoprolol 0,02 mg/kg (70 kg, 1,4 mg i.v.). Verificou-se que o metoprolol foi eficaz na redução da FC em comparação com o grupo placebo e verapamil. Também foi relatado que o metoprolol controlou eficazmente a PA, tanto sistólica quanto diastólica, no momento da extubação nos pacientes em uso de uma classe de anti-hipertensivos, em comparação com o placebo e verapamil. Efeitos adversos como bradicardia e hipotensão arterial sistêmica não foram observados no grupo metoprolol.¹²

Em nosso estudo, colaborando com outros estudos que usaram betabloqueadores na extubação, a maior incidência de taquicardia (73,3%), hipertensão arterial sistêmica (45,7%), *bucking* (64,8%), tosse moderada/severa (31,4%) na extubação no grupo controle foi considerada significativa, o que mostra uma necessidade de estratégias protetoras nesta fase da anestesia; com uso do metoprolol, encontramos redução de mais de 80% na incidência de taquicardia, redução da hipertensão arterial sistêmica de mais de 60%, *bucking* de 33% e tosse moderada/severa de mais de 80%. A dose de metoprolol na faixa de 0,075 mg/kg (5 mg no adulto 70 kg), dose superior aos estudos citados, foi capaz de controlar a frequência cardíaca até 2 horas após a extubação em níveis seguros, e a pressão arterial média desde o momento da extubação até 3 minutos após a extubação, mantendo a PAM mais baixa, porém em níveis seguros. O metoprolol pode ser uma estratégia alternativa segura para mitigar as respostas cardiorrespiratórias à extubação. Nossos achados não apenas corroboram as evidências anteriores, mas

também destacam que o metoprolol pode fornecer benefícios adicionais, reduzindo o risco de *bucking* e grau de tosse em pacientes submetidos a uma ampla variedade de cirurgias. Semelhante a outros estudos com betabloqueadores, não observamos diferença estatística na hipotensão arterial sistêmica e bradicardia significativa entre metoprolol e placebo. Apesar de não termos encontrado diferença entre os grupos, avaliamos o ensaio como uma amostra restrita de pacientes, maioria classificados como ASA 1 e 2 e com um perfil de idade de adultos jovens. Ressaltamos a possibilidade de haver diferença significativa em amostras maiores e/ou com pacientes com múltiplas comorbidades e idade avançada.

Uma limitação que pode ser referida neste estudo diz respeito também aos pacientes com doença arterial coronariana ou o uso prévio de betabloqueadores por via oral: ambos foram excluídos da amostra inicial e potencialmente poderiam se beneficiar do betabloqueio na extubação. Portanto, nossos resultados não podem ser generalizáveis para essa população. Outra limitação foi que não avaliamos o tempo de despertar, mesmo com a previsão no momento do início da infusão de treze minutos para o despertar, alguns pacientes foram extubados antes e outros alguns minutos depois, tornando a extubação em alguns casos diferente do efeito programado do metoprolol; mas apesar dessa diferença, o resultado estatístico foi significativo e mostrou benefício na intenção de início da infusão treze minutos antes da extubação. Uma terceira limitação foi a não padronização de técnica anestésica e procedimento cirúrgico que, apesar de não ter apresentado diferença estatística entre os grupos, se uniformizado, poderia homogeneizar ainda mais a amostra; porém isso dificultaria muito a aquisição do número de pacientes podendo até inviabilizar a pesquisa.

CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO:

A infusão pré-extubação de metoprolol foi capaz de atenuar as respostas respiratórias e hemodinâmicas durante e após a extubação traqueal, resultando em incidência menor de *bucking* e tosse, e melhor controle da frequência cardíaca e pressão arterial média na extubação, em comparação com placebo. Sem a ocorrência de eventos adversos significativos como bradicardia e hipotensão arterial sistêmica na população estudada.

Considerando os dados limitados disponíveis nesta área de extubação traqueal com uso de metoprolol, acredita-se que os resultados do estudo são acréscimos benéficos em cenário clínico de extubação traqueal em pacientes elegíveis.

8. RECONHECIMENTOS:

Auxílio ao estudo: Agradecemos ao Departamento de Anestesiologia do Hospital de Base do Distrito Federal.

Apoio financeiro e patrocínio: nenhum.

Conflitos de interesse: nenhum.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Rezende JM de. *À sombra do Plátano: crônicas de história da medicina*. Editora Fap-Unifesp; 2009.
2. Eger EI. Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2004; **61**:S3–S10.
3. Yörükoğlu D. Comparison of intravenous metoprolol, verapamil and diltiazem on the attenuation of haemodynamic changes associated with tracheal extubation. *European Journal of Anaesthesiology* 1999; **16**:462.
4. October 23, 2019. Continuum of Depth of Sedation: Definition of General Anesthesia and Levels of Sedation/Analgesia. Approved by the ASA House of Delegates on October 13, 1999, and last amended on October 23, 2019.
5. Lanier WL. A Three-Decade Perspective on Anesthesia Safety. *The American Surgeon* 2006; **72**:985–989.
6. Sakae TM, Souza RLP de, Brandão JCM. Impact of topical airway anesthesia on immediate postoperative cough/bucking: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)* 2021:S0104001421001470.
7. Duarte LTD, Saraiva RÂ. Imobilidade: Uma Ação Essencial dos Anestésicos Inalatórios. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2005; **55**:18.
8. Queiroz LF, Arantes LJ, Fonseca NM, *et al*. Uso correto do monitor de consciência. *Rev Med Minas Gerais* 2011; *21(2 Supl 3)*: S50-S58.
9. Oliveira CRD, Bernardo WM, Nunes VM. Benefício da anestesia geral com monitoração do índice bispectral em comparação com o monitoramento guiado apenas por parâmetros clínicos. Revisão sistemática e metanálise. *Brazilian Journal of Anesthesiology* 2017; **67**:72–84.
10. Gonçalves PMS e, Vieira A de V, Silva CHR da, *et al*. Residual neuromuscular blockade and late neuromuscular blockade at the post-anesthetic recovery unit: prospective cohort study. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)* 2021; **71**:38–43.
11. Tung A, Fergusson NA, Ng N, *et al*. Medications to reduce emergence coughing after general anaesthesia with tracheal intubation: a systematic review and network meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2020; **124**:480–495.
12. Afshan Gauhar RA. Haemodynamic Response to Tracheal Extubation: Verapamil versus Metoprolol. *General Medicine: Open Access* 2015; **03**.
13. Yang SS, Wang NN, Postonogova T, *et al*. Intravenous lidocaine to prevent postoperative airway complications in adults: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2020; **124**:314–323.
14. Smith RH. BUCKING AND BRONCHOSPASM AS PROBLEMS OF ANESTHESIA. *Journal of the American Medical Association* 1960; **172**:1499.
15. Anon. II Diretriz Brasileira no Manejo de Tosse Crônica. *J Bras Pneumol*. 2006;32(Supl 6):S 403-S 446.
16. Lee KK, Davenport PW, Smith JA, *et al*. Global Physiology and Pathophysiology of Cough. *Chest* 2021; **159**:282–293.
17. Narula M, McGovern AE, Yang S-K, *et al*. Afferent neural pathways mediating cough in animals and humans. *Journal of Thoracic Disease* 2014; **6**:8.

18. Nihad Khalawe Tektook HFA and ASA. Comparative study between lidocaine and Metoprolol on hemodynamic attenuation during laryngoscope and endotracheal intubation. *Global Scientific Journals* 2018; **6**:330–344.
19. Bostan. Comparison of the Clinical Efficacies of Fentanyl, Esmolol and Lidocaine in Preventing the Hemodynamic Responses to Endotracheal Intubation and Extubation. *Journal of Current Surgery* 2012.
20. Saghir R, Humm G, Rix T. Haematomas after carotid endarterectomy can be reduced by direct pressure to the neck postoperatively. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England* 2018; **100**:580–583.
21. Carr ERM, Benjamin E. *In vitro* study investigating post neck surgery haematoma airway obstruction. *The Journal of Laryngology & Otology* 2009; **123**:662–665.
22. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery* 2017; **80**:6–15.
23. Mendonça FT, de Queiroz LM da GM, Guimarães CCR, et al. Effects of lidocaine and magnesium sulfate in attenuating hemodynamic response to tracheal intubation: single-center, prospective, double-blind, randomized study. *Brazilian Journal of Anesthesiology* 2017; **67**:50–56.
24. Mendonça FT, Barreto Filho JH, Hungria M de BCS, et al. Efficacy of a single dose of esmolol to prevent extubation-related complications during emergence from anesthesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)* 2021:S0104001421003407.
25. Anon. Altıntaş, F.*; Bozkurt, P.*; Kaya, G.*; Akkan, G.† Lidocaine 10% in the endotracheal tube cuff: blood concentrations, haemodynamic and clinical effects, *European Journal of Anaesthesiology*: July 2000 - Volume 17 - Issue 7 - p 436-442.
26. Ratnani E, Sanjeev O, Singh A, et al. A comparative study of intravenous esmolol, labetalol and lignocaine in low doses for attenuation of sympathomimetic responses to laryngoscopy and endotracheal intubation. *Anesthesia: Essays and Researches* 2017; **11**:745.
27. Canning BJ. Anatomy and Neurophysiology of the Cough Reflex. *Chest* 2006; **129**:33S-47S.
28. Lee L-Y, Pisarri TE. Afferent properties and reflex functions of bronchopulmonary C-fibers. *Respiration Physiology* 2001; **125**:47–65.
29. Roe NA, Lundy FT, Litherland GJ, et al. Therapeutic Targets for the Treatment of Chronic Cough. *Current Otorhinolaryngology Reports* 2019; **7**:116–128.
30. Tanahashi S, Iida H, Dohi S, et al. Comparative effects of ultra-short-acting β 1-blockers on voltage-gated tetrodotoxin-resistant Na⁺ channels in rat sensory neurons: *European Journal of Anaesthesiology* 2009; **26**:196–200.
31. Fallouh HB, Bardswell SC, McLatchie LM, et al. Esmolol cardioplegia: the cellular mechanism of diastolic arrest. *Cardiovascular Research* 2010; **87**:552–560.
32. Hu S, Li Y, Wang S, et al. Effects of intravenous infusion of lidocaine and dexmedetomidine on inhibiting cough during the tracheal extubation period after thyroid surgery. *BMC Anesthesiology* 2019; **19**:66.
33. Bosco FAP, Braz JRC. Beta-bloqueadores em anestesiologia: aspectos farmacológicos e clínicos. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2001; **51**:431–447.
34. Yang SS, Wang N-N, Postonogova T, et al. Intravenous lidocaine to prevent postoperative airway complications in adults: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2020; **124**:314–323.

10. ANEXOS:

10.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Você está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa: "**METOPROLOL NA ATENUAÇÃO DE RESPOSTAS RESPIRATÓRIAS E CARDIOVASCULARES DURANTE A EXTUBAÇÃO TRAQUEAL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLAMENTE ENCOBERTO E PLACEBO CONTROLADO.**"

O nosso objetivo é identificar os benefícios do medicamento metoprolol na retirada do tubo orotraqueal habitualmente usado para respirar na anestesia geral, avaliar se proporciona menor repercussão dos parâmetros hemodinâmicos (frequência de batidas do coração e pressão arterial) e respiratórias como a tosse. Ressaltamos que os outros fármacos de rotina serão usados normalmente no início e na manutenção da anestesia geral, e que não é rotina do serviço utilizar medicamentos na fase de retirada do tubo.

A pesquisa ocorrerá assim: antes da cirurgia, sortearmos a distribuição do paciente em dois grupos, no grupo metoprolol (medicamento) ou grupo placebo (soro fisiológico), o pesquisador não saberá que solução irá utilizar. Depois do sorteio, o pesquisador irá executar a anestesia habitual programada para ocasião. O pesquisador irá garantir durante todo o procedimento cirúrgico o seu conforto, aplicará as medicações para controle da dor e para dormir e, durante todo o tempo estará na sala de cirurgia para corrigir qualquer intercorrência. No final da cirurgia próximo a extubação (retirada do tubo orotraqueal) será realizado conforme o sorteio prévio o medicamento metoprolol (5mg) diluído em seringa de 20mL ou soro fisiológico 20mL (grupo placebo). Será avaliado a presença de contrações musculares com o tubo (*bucking*), tosse após a extubação, frequência cardíaca e a pressão arterial em intervalos programados durante o período de 2 horas após extubação.

O senhor/senhora tem o direito de não participar ou de se retirar do estudo em qualquer momento, sem que isto represente qualquer tipo de prejuízo para o seu atendimento dentro da instituição onde o projeto está sendo realizado.

Não haverá pagamento ou recompensa financeira pela sua participação nesse estudo. Você não terá nenhuma despesa adicional com sua participação nesse estudo. Haverá garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

O Senhor/senhora receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá, sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-la.

Os resultados desse estudo poderão ser divulgados nessa instituição, em revistas e/ou encontros científicos, sempre garantindo a sua privacidade.

O pesquisador deste projeto se compromete a dar apoio e assistência ao paciente durante todo o tempo da cirurgia e na recuperação pós-operatória, auxiliando no tratamento dos efeitos colaterais que possa acontecer, como náuseas, tonturas, vômitos, dor, coceira, alergia, que são da própria anestesia / cirurgia e independentes da pesquisa.

O medicamento metoprolol na retirada do tubo de respiração no final da anestesia geral tem possibilidade de amenizar a tosse, o aumento da frequência dos batimentos do coração e aumento da pressão arterial. Possíveis consequências do uso da medicação é o risco de alergia a substância, redução abrupta da frequência cardíaca e da pressão arterial nos primeiros minutos após infusão da medicação. Ocorrendo essas eventuais consequências o paciente será tratado e somente receberá alta da sala de recuperação da anestesia após normalização do quadro clínico.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no Setor de Anestesiologia do hospital podendo haver a publicação, em revistas e/ou encontros científicos, sempre garantindo a sua privacidade.

Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do pesquisador.

Caso tenha dúvidas ou considerações relacionadas a esta pesquisa, entre em contato com um dos pesquisadores responsáveis: Dr. Murilo Neves de Queiroz ou Dr. Fabrício Mendonça, telefones: (64) 99214-3347, (61) 98188-2640 no horário das 8h às 18h. Setor Médico Hospitalar Sul – Asa Sul – Brasília/DF; Centro cirúrgico na instituição do IHBDF,

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos do IGESDF (e-mail: cep@igesdf.org.br, telefone: (61) 3550-8837, Endereço: Setor Médico Hospitalar Sul – Asa Sul – Brasília/DF – CEP: 70335-900) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Entre em contato caso tenha ou queira alguma informação a respeito dos aspectos éticos envolvendo este estudo.

Se concordar em participar, você receberá uma via desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e a outra via será arquivada pelo pesquisador.”

Brasília, ____ de _____ de _____

Nome e assinatura

Pesquisador Responsável. Nome e assinatura

10.2 Ficha Clínica – Estudo Metoprolol na Extubação

Paciente número _____ Responsáveis: _____

Idade: _____ anos, DN: ___/___/_____

SAME: _____ Especialidade cirúrgica: _____

Diagnóstico: _____ Data: ___/___/_____

Cirurgia: _____

Urgência () Eletiva ()

Anamnese/doenças coexistentes/medicações em uso:

() HAS; () DM 1; () DM2; () Hipotireodismo; () Hipertireodismo; ()
 Asma (critério de exclusão); () Obesidade (critério de exclusão se IMC \geq 40); ()
) Tabagismo atual (critério de exclusão).

Exame Físico: ASA _____ Peso: _____ Kg; Altura: _____ cm; IMC (kg/m²): _____

MONITORIZAÇÃO:

ECG + PANI + SPO2 + Temperatura. Midazolam 0,05 mg/kg EV (ansiólise). 60 kg = 3 mg.

Midazolam ___ mg; Fentanil ___ mcg; Remifentanil ___ mcg; Propofol ___ mg;
 Lidocaina ___ mg; Metoprolol ___ mg; Cetamina ___ mg; Rocurônio ___ mg;
 Suxametônio ___ mg.

Intubação tubo 7,5 com cuff nas mulheres e 8,0 com cuff nos homens.

MANUTENÇÃO:

Sevoflurano ___ CAM; Propofol _____; Remifentanil _____; Lidocaína _____;
 Cetamina _____; Magnésio _____[excluir]; Dexmedetomidina _____
 [excluir]; Metoprolol prévio _____[excluir].

PARÂMETROS CLÍNICOS	Hipotensão: <		Hipertensão: >	
	FC	PAS	PAD	PAM
Taquicardia: >				
Chegada em sala (antes da indução, após ansiólise 0,05 mg/kg EV midazolam)				
____:____				

Logo após indução e intubação ____:____				
Início da cirurgia ____ : ____				
Uma hora após indução e IOT ____ : ____				
Final da cirurgia ____:____				
Pré-infusão 5 mg metoprolol ou placebo (REVERSÃO COM SUGAMADDEX ou conferência TOF > 90%) previsão 13 min antes extubação.				
1 minuto após o início da infusão (duração infusão placebo ou metoprolol de 3 minutos).				
Logo após o fim da infusão.				
Durante a extubação. ____:____				
1 minuto após a extubação				
3 minutos após a extubação				
5 minutos após a extubação				
10 minutos após a extubação				
1 hora após a extubação ____:____				
2 horas após a extubação ____:____				

Escala de satisfação na extubação:

- () GRAU 1 – Ausência de tosse.
- () GRAU 2 – Tosse leve (tossir uma ou duas vezes, ou tosse transitória em resposta a remoção do tubo que resolve com a extubação).
- () GRAU 3 – Tosse moderada (≤ 3 episódios de tosse, com duração até 5 segundos).
- () GRAU 4 – Tosse intensa (≥ 4 episódios de tosse, com duração de mais de 5 segundos).
- () GRAU 5 – Tosse grave (tosse severa com laringospasmo).

Dificuldade respiratória Sim (1) Não (2)

Bucking Sim (1) Não (2)

Laringospasmo Sim (1) Não (2)

Broncoespasmo Sim (1) Não (2)

HIPERTENSÃO Sim (1) Não (2) **Aumento > 20% da “chegada em sala” ou PAS > 140 mmHg.**

TAQUICARDIA Sim (1) Não (2) **Aumento > 20% da “chegada em sala” ou FC > 100 bpm.**

BRADICARDIA Sim (1) Não (2) FC < 50 bpm.

HIPO TENSÃO Sim (1) Não (2) **Redução > 20% PAS “chegada em sala” ou PAS < 90 mmHg.**

Tratamento de intercorrências:

Intraoperatório	Clonidina (mcg)	Efedrina (mg)	Metaraminol (mg)	Atropina (mg)	Outros
Pós-metoprolol ou placebo	Clonidina (mcg)	Efedrina (mg)	Metaraminol (mg)	Atropina (mg)	Outros

Tempo de anestesia: Início ____:____. Fim ____:____. Duração: ____ min

Tempo Operatório: Início ____:____. Fim ____:____. Duração: ____ min.

Crêterios de exclusão:

Pacientes com contraindica o ou histórico de hipersensibilidade às drogas envolvidas no estudo.

Pacientes com doença isqu mica coronariana.

Pacientes com bloqueio atrioventricular em qualquer grau.

Pacientes com arritmias cardíacas.

Pacientes com insuficiência cardíaca.

Pacientes usuários de beta bloqueadores ou bloqueadores de canais de cálcio.

Paciente portadores de insuficiência renal e hepatopatas.

Pacientes com IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$ (obesidade grau III ou mórbida).

Pacientes que se recusarem a participar do estudo após apresentado o termo de consentimento livre e esclarecido.

Pacientes com asma, doença pulmonar obstrutiva cr nica, tosse cr nica ou tabagismo atual.

Instabilidade hemodinâmica no intraoperatório (ex.: hemorragia e anafilaxia).

Realiza o de bloqueios prévios na região de via aérea superior (ex.: perigl tica, laríngeo superior e transtraqueal).

Intuba o orotraqueal por outro meio diferente da laringoscopia direta (ex.: videolaringoscopia) e intuba o difícil, com mais de duas tentativas de laringoscopia direta.

Anestesia de neuroeixo associada   anestesia geral.

Qualquer outra condi o que, na opinião do pesquisador, possa oferecer risco ao paciente ou interferir com os objetivos do estudo.

10.3 ARTIGO SUBMETIDO A PUBLICAÇÃO REVISTA BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA (BJA) - CLASSIFICAÇÃO A1 MEDICINA I QUADRIÊNIO 2013-2016.

Metoprolol for prevention of bucking and coughing at orotracheal extubation: a randomised controlled trial

Metoprolol's effects on bucking at extubation

Authors:

Murilo Neves de Queiroz^{a,b}, Fabrício Tavares Mendonça^a, Maurício Vargas de Matos^a, Rafael Santos Lino^a, Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho^{b,c *}

^a From the Department of Anaesthesiology, Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, Federal District

^b Escola Superior de Ciências da Saúde, Brasília, DF, Brazil

^c Clarity Healthcare Intelligence, Jundiaí, SP, Brazil

*Correspondence to Luiz Sergio F. de Carvalho, Clarity Healthcare Intelligence, 13084-971, Jundiaí, SP, Brazil. Phone: +55 19 3521 9595. E-mail: luizsergiofc@gmail.com

Abstract

Background: Respiratory responses to extubation can cause serious postoperative complications. Beta-blockers, such as metoprolol, can interfere with the cough pathway. However, it is unclear whether metoprolol can effectively control respiratory reflexes during extubation.

Objective: To evaluate the efficacy of intravenous metoprolol to attenuate respiratory responses to tracheal extubation at the end of surgery.

Methods: 222 patients of both sexes with an American Society of Anaesthesiologists physical status of I-III, aged 18-80 years. Patients were randomly assigned to receive intravenous metoprolol (5 mg, $n=111$) or placebo (0.9% saline, $n=111$) at the end of surgery. The primary outcome was the proportion of patients who developed bucking secondary to endotracheal tube stimulation of the tracheal mucosa during extubation. Secondary outcomes included coughing, bronchospasm, laryngospasm, mean blood pressure (MAP) and heart rate (HR) levels.

Results: Of the 222 randomised patients, 207 were analysed (102 in the metoprolol group and 105 in the placebo group). Patients who received metoprolol had a significantly lower risk of bucking (43.1% vs. 64.8%, relative risk (RR) 0.66, 95% confidence interval (95% CI) 0.51-0.87, $P=0.003$). In the metoprolol group, 6 (5.9%) of 102 patients had moderate/severe coughing compared with 33 (31.4%) of 105 placebo-treated patients (RR 0.19; 95% CI 0.08-0.43, $P<0.001$). The metoprolol group had significantly more stable MAP and HR levels during the peri-extubation period than the placebo group.

Conclusions: Metoprolol reduced the risk of bucking and improved the quality of extubation in patients undergoing general anaesthesia compared to placebo.

Trial registration: RBR-3xk4qkq.

Keywords: Airway extubation, general anaesthesia, cough, hypertension, metoprolol, randomised controlled trial and tachycardia.

Introduction

Bucking and coughing secondary to endotracheal tube stimulation of the tracheal mucosa frequently occur after the general anaesthetic recedes.¹

Approximately 40-70% of patients develop bucking and coughing in surgical procedures requiring general anaesthesia.³⁻⁵ Bucking and coughing may lead to significant complications, including tachycardia, hypertension, higher intracranial and intraocular pressure (especially after craniotomies and eye procedures), wound dehiscence after laparotomy, laryngeal oedema, myocardial ischemia and increased surgical site bleeding.^{1,3-5} In particular, cough during and after endotracheal tube removal may cause a ligature to slip or non-ligated small vessels to bleed profusely because of increased venous pressure.⁶ Thus, bucking and coughing can increase the length of stay, health-related costs and mortality.^{1,3,7}

Although guidelines on pharmacological methods to control haemodynamic responses to airway manipulation during the intubation period have been developed⁸, recommendations on appropriate strategies to prevent respiratory and cardiovascular responses during tracheal extubation are not fully established.

Beta-blockers are known to reverse sympathetic activation during acute stress, suggesting a potential role of this drug class in attenuating cardiovascular responses and decreasing the risk of harmful events after extubation.^{3,9,10} We recently showed that treatment with esmolol, an ultrashort-acting intravenous beta-blocker, was associated with clinically relevant haemodynamic control after tracheal extubation, which might affect the reduction of respiratory reflexes such as bucking and coughing.³

Here, we hypothesised that metoprolol, a beta-blocker with a longer half-life than esmolol, could also show favourable effects on cough and bucking after extubation. In this respect, few randomised trials have explored the effects of metoprolol on the cardiovascular response after extubation, and none have examined the potential beneficial respiratory repercussions of metoprolol, specifically in relation to bucking and coughing.^{11,12}

Therefore, the main objective of this randomised, double-blind, placebo-controlled trial was to examine whether intravenous administration of a bolus infusion of 5 mg metoprolol before extubation can reduce the risk of bucking and coughing compared to placebo.

Methods

Setting and trial Design

Before providing written informed consent, all participants were informed about the study protocol and objectives. Ethical approval was provided by the Ethical Committee at the Instituto Hospital de Base do Distrito Federal on January 2021 (CAAE: 37700620.5.0000.8153). The trial was registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (RBR-3xk4qkq) and approved on May 2021. All research procedures were conducted in accordance with the Helsinki Declaration. We followed the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines.¹³

This was an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with a 1:1 allocation ratio. Blinding occurred at the level of patients and investigators (surgery team and outcome assessors). All surgeries were performed at the Hospital de Base, Distrito Federal, Brazil.

Participants

Inclusion criteria

We included consecutive patients of both sexes, aged between 18 and 80 years, with an American Society of Anaesthesiology (ASA) status of I, II or III, undergoing elective or urgent surgical procedures with general anaesthesia using direct laryngoscopy and orotracheal extubation in the operating room.

Exclusion criteria

We excluded participants with any contraindications or history of hypersensitivity to the study drugs. We also excluded patients with coronary artery disease, atrioventricular block, cardiac arrhythmias, heart failure, chronic respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease or asthma, recent respiratory tract infection, chronic cough, current smoking, renal failure, hepatopathies, and morbid obesity (defined as a body mass index ≥ 40 kg m⁻²). Furthermore, we also excluded beta-blocker and calcium channel blocker users, participants with intraoperative haemodynamic instability (for example, haemorrhage and anaphylaxis), previous blocks in the upper airway region (e.g., periglottic, superior laryngeal or transtracheal), surgeries involving orotracheal intubation approaches other than

direct laryngoscopy (e.g., videolaryngoscopy), difficult intubation (defined as more than two attempts) and patients who required neuraxial anaesthesia.

Interventions

General anaesthesia

All patients underwent standard general anaesthesia with orotracheal intubation. None of them experienced neuraxial. All patients received routine monitoring, intravenous fluid infusions, and premedication with intravenous midazolam (0.05 mg kg^{-1}). Induction was performed with lidocaine (1 mg kg^{-1}), fentanyl ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$), propofol (2 mg kg^{-1}), and rocuronium ($0.6\text{-}1 \text{ mg kg}^{-1}$). Patients were maintained under balanced general anaesthesia (with sevoflurane and remifentanyl) or total intravenous anaesthesia (with propofol and remifentanyl). The bispectral index (BIS) was kept between 40 and 60 at the discretion of the attending anaesthesiologist.

The inner diameter of the endotracheal tube used was 7.5 mm for female patients and 8.0 mm for male patients. Cuff pressure was controlled at 20–25 mmHg and was monitored with a pressure gauge. After successful intubation, mechanical ventilation (tidal volume: $6\text{--}8 \text{ mL kg}^{-1}$, respiratory rate: $12\text{--}18 \text{ breaths min}^{-1}$) was initiated, and the end-tidal carbon dioxide pressure was maintained at 35–40 mmHg.

We administered a bolus infusion of $50 \mu\text{g}$ fentanyl if systolic blood pressure (SBP) or heart rate (HR) levels increased by 20% or more compared to baseline values. Patients were administered ephedrine (5 mg) if their SBP levels dropped below 20% compared to baseline levels. Patients were also given atropine (0.01 mg kg^{-1}) if HR levels fell below 50 beats per minute (bpm). At the end of the surgery, all anaesthetics were discontinued.

Neuromuscular block was reversed using 2 to 4 mg kg^{-1} of sugammadex according to the train of four (TOF) values. The endotracheal tube was removed when the following parameters were met: pressure support ventilation, respiratory rate of $12\text{--}20 \text{ breaths min}^{-1}$, tidal volume of 6 mL kg^{-1} , $\text{SpO}_2 \geq 95\%$, spontaneous eye-opening, voluntary movements, $\text{BIS} \geq 80$, and a TOF $>90\%$. A routine oropharyngeal blind suction was performed before extubation.

Study drugs: Metoprolol and placebo

According to the monitored anaesthesia care of approximately 0.5 or the expected time for the patient to wake up of 13 min (as indicated in the target-controlled infusion propofol pump), the metoprolol group received a bolus infusion of 5 mg 20mL⁻¹ of metoprolol over three minutes. Patients randomised to the placebo group received 0.9% saline over three minutes. For both metoprolol and placebo groups, extubation was performed after postoperative neurological assessment, indicating spontaneous breathing, eye-opening, and/or voluntary movements.

Outcomes

Our primary outcome was the proportion of patients developing bucking, a clinician-assessed outcome. This term describes a situation in which a patient is trying to cough and strain on an endotracheal tube and has violent expiratory contraction of skeletal muscles secondary to endotracheal tube stimulation of the tracheal mucosa. Secondary outcomes included cough after extubation, mean blood pressure (MAP), heart rate (HR) levels, and adverse events such as bronchospasm and laryngospasm. The outcomes were evaluated longitudinally at several time points: on admission, at the end of the surgery, one minute before infusion of the study drugs, during the first minute of infusion, at the end of infusion, during extubation, and at 1, 3, 5, 10, 60, and 120 min after extubation.

The incidence of arterial hypertension, hypotension, tachycardia, and bradycardia was recorded throughout the study period. After extubation, we defined hypertension as SBP $\geq 120\%$ of baseline value or ≥ 140 mmHg and hypotension as SBP levels below 80% of the baseline value or < 90 mmHg. Tachycardia was defined as an HR $\geq 120\%$ of the baseline value or > 100 bpm. Bradycardia was defined as an HR ≤ 50 bpm.

We also examined extubation quality, which was rated using a 5-point numerical rating scale (modified Minogue scale¹⁴, which assesses cough quantity and time), with lower scores representing better extubation quality: 1=no cough, 2=mild cough (coughing once or twice, or transient cough in response to extubation, which resolves spontaneously), 3=moderate cough (3 coughing episodes, lasting up to 5 seconds), 4=severe cough (≥ 4 coughing episodes, lasting longer than 5 seconds), and 5=very severe cough (severe cough with laryngospasm).

Sample size

Based on data from our previous randomised trial³, we estimated that the proportion of patients with bucking was approximately 44.4% in the placebo group. Considering a 50% relative reduction in the risk of bucking in the metoprolol group (22.2% vs 44.4%), 204 participants (102 per group) yielded 90% power to detect this between-group difference at an alpha level of 5% (two-sided). The number of participants per group increased to 113 (226 patients in total) to allow a 10% dropout rate.

Randomisation, allocation concealment and blinding

Using a computer-generated random sequence, eligible participants were randomised 1:1 via simple randomisation (www.randomizer.org). The allocation sequence was kept inaccessible to all investigators throughout patient recruitment and treatment.

The syringes were carefully prepared centrally by investigators who were not involved in patient recruitment, caring or follow-up. Specifically, syringes were consecutively numbered according to the randomisation list and sent sequentially to the operating room shortly before administration. Both study drugs had identical volumes, odours, viscosities and appearances.

Statistical Methods

We checked linearity and normality assumptions using histograms, normal probability plots, and the Shapiro-Wilk test. The Mann-Whitney test compared variables with asymmetric distributions, whereas the Student's t-test for independent samples examined between-group differences in variables with approximately normal distributions. Binary and categorical variables were compared by Fisher's exact or χ^2 test. Continuous variables were summarised as mean (standard deviation, SD), mean (95% confidence interval, 95% CI) or median (interquartile range, IQR). Binary and categorical variables were presented as absolute numbers (percentages), and associations were captured using the relative risk (RR) along with 95% CI. We calculated the number needed to treat (NNT) to measure clinical benefit. We used a linear mixed-effects model with the restricted maximum likelihood estimator to analyse continuous outcomes with repeated measures. The model had a random intercept for each patient and explicitly considered the correlation between time points. In

the fixed-effects part of the model, treatment and time were entered as categorical variables. In addition, an interaction term between treatment and time was also included. A two-tailed P -value < 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS 20. (Chicago, IL, USA) and Stata (version 16, StataCorp, College Station, TX, USA).

Results

Patients characteristics

From June 2021 through December 2021, we screened 226 patients (**Figure 1**). Of these, 222 were included: 111 patients were randomly assigned to the placebo group, and 111 were randomly assigned to the metoprolol group.

Nine patients in the metoprolol group and six in the placebo group were excluded from the analysis (see **Figure 1** for reasons). Thus, the final analysis encompassed 102 patients in the metoprolol group and 105 patients in the placebo group.

Table 1 shows that the groups were well balanced with respect to socio-demographic and clinical characteristics at baseline. The study population had a mean (SD) age of 45 (16) years, a mean (SD) body mass index of 26 (4.4) kg m⁻², 114 participants (55%) were women, and most patients (136, 66%) had an ASA status II.

Primary outcome: bucking

The primary outcome occurred in 44 of 102 patients (43%) in the metoprolol group and 68 of 105 patients (65%) in the placebo group (RR 0.67, 95% CI 0.51 to 0.87, $P=0.003$), resulting in an NNT of 5.

Secondary outcomes: coughing

As shown in **Table 2**, participants in the metoprolol group were less likely to develop moderate or severe degrees of cough after extubation than participants in the control group ($P<0.001$ for the global test of any differences between groups). In the metoprolol group, 6 (5.9%) of 102 patients had moderate/severe coughing compared to 33 of 105 patients (31.4%) in the placebo group (RR 0.19, 95% CI 0.08 to 0.43, $P<0.001$, NNT = 4). No cases of very severe coughing with difficult breathing or laryngospasm were observed.

Secondary outcomes: haemodynamic changes and adverse events

Figure 2 (panel A) shows the longitudinal changes in heart rate levels during the period-operative period. The global joint significance test yielded a $P<0.001$, indicating that the two groups differed significantly in their heart rate trajectory patterns during the perioperative period. On extubation, heart rate levels rose rapidly in the placebo group but

remained relatively stable in the metoprolol group. In time point-specific analysis, the metoprolol group was associated with significantly lower heart rate levels than the placebo group from the period that covers the end of infusion to 2 hours after extubation. Similar patterns were observed for MAP levels, but the lowest MAP levels observed in the metoprolol group were restricted to three time points, including the extubation time up to 3 min after extubation (**Figure 2**, panel B).

Ten of 102 patients (9.8%) in the metoprolol group and 77 of 105 patients (73.3%) in the placebo group developed tachycardia (RR 0.13, 95% CI 0.07 to 0.24, $P < 0.001$, NNT=2). There was one case of bradycardia in both trial groups.

Furthermore, patients in the metoprolol group were 64% less likely to develop hypertension than their placebo-treated counterparts (RR 0.36, 95% CI 0.22 to 0.59, $P < 0.001$, NNT=3). No significant differences were observed in the incidence of hypotension between the metoprolol and placebo groups (**Table 2**).

One case of bronchospasm occurred in the metoprolol group and none in the placebo group ($P=0.25$). No deaths or serious adverse events related to the study drugs occurred in either group.

Discussion

Main findings

In this randomised, double-blind, placebo-controlled trial, the administration of intravenous metoprolol (5 mg) reduced the risk of bucking and cough at tracheal extubation compared to placebo. Metoprolol was well tolerated, resulting in better control of mean arterial pressure and heart rate levels during the peri-extubation period and higher extubation quality than placebo.

Our findings indicate that metoprolol could be a viable therapeutic strategy to prevent detrimental cardiorespiratory responses during extubation.

Comparison to previous studies

Tracheal extubation is a critical step after general anaesthesia, being as clinically important as intubation and the first surgical incision.⁷ From the patient's perspective, tracheal extubation can be a stressful and unsettling experience, affecting the postoperative recovery and resulting in serious complications.⁷

To the best of our knowledge, this is one of the few randomised trials investigating the action of beta-blockers on airway reflexes related to tracheal extubation^{3,9,15-17} and the first to examine the benefits of metoprolol at extubation for a wide range of surgical procedures.

The efficacy of esmolol in reducing the risk of bucking and increasing the quality of extubation has recently been reported, as it has been shown that the use of beta-blockers can interfere with the cough pathways, decreasing their excitability during airway procedures such as orotracheal extubation.³ In a previous randomised trial in patients undergoing abdominal surgeries, treatment with esmolol (1 mg kg⁻¹) was associated with significantly lower heart rate and systolic blood pressure¹⁹ levels than treatment with placebo (saline) after tracheal extubation.⁹ In another trial¹¹, when metoprolol (0.02 mg kg⁻¹), verapamil (0.05 mg kg⁻¹), diltiazem (0.2 mg kg⁻¹), and placebo were administered two minutes before tracheal extubation, patients treated with metoprolol showed stable heart rate levels compared to baseline values. Unfortunately, none of the previous trials on metoprolol^{11,12,17} analysed the incidence of respiratory responses, such as bucking and cough, hindering a direct comparison between ours and previous findings. In our trial, no patients in the metoprolol

required management for hypotension or bradycardia, indicating that metoprolol could be a safe intervention to prevent bucking and coughing after extubation.

Several other non-beta-blocker drugs have been examined to improve the quality of the peri-extubation period, with less promising results. For example, diltiazem and verapamil were associated with higher rates of hypotension and bradycardia, occasionally requiring vasopressor therapy.¹¹ A systematic review including 16 trials (1516 patients) revealed that intravenous lidocaine administration was associated with significant reductions in post-extubation cough (RR, 0.64; 95% CI: 0.48³⁴ to 0.86) compared to placebo or no intervention.⁵ In a randomised trial in patients undergoing thyroid surgeries, the effects of lidocaine, dexmedetomidine and placebo after extubation were compared.⁴ A significantly lower risk of cough was observed in the lidocaine group (28%) and the dexmedetomidine group (32%) than in placebo-treated patients (67%).⁴ Nevertheless, 58% of patients in the dexmedetomidine group developed bradycardia, although no cases of bradycardia were noted in the lidocaine and placebo groups.⁴ A recent network meta-analysis indicated that dexmedetomidine, remifentanyl, fentanyl and lidocaine were comparable in reducing the incidence of moderate and severe coughing. These four drugs were also superior to placebo or no treatment.¹ Dexmedetomidine generally blunted the tachycardia and hypertension associated with extubation compared with placebo but was associated with a higher risk of bradycardia, particularly during infusion. By contrast, fentanyl and lidocaine had comparable haemodynamic perturbations as placebo or no treatment during extubation.¹ Trials investigating beta-blockers were not included in this meta-analysis. Overall, the accumulated evidence indicates that beta-blockers could be superior to other agents such as opioids, local anaesthetics and calcium channel blockers in mitigating haemodynamic responses at extubation.^{3,9,11} However, more head-to-head trials are needed to verify this hypothesis.

Limitations

The present study has some limitations. First, we did not include patients with coronary artery disease and beta-blocker users, exclusion criteria that could reduce the generalizability of our findings. Second, we enrolled patients who underwent a wide variety of surgical procedures. Given our broader inclusion criteria than other previous randomised trials, our results should be interpreted as applying to the "average" surgical patient. Hence,

we cannot rule out the possibility that metoprolol may have higher (or lower) efficacy than placebo in certain types of surgical procedures and patient populations. Therefore, additional specific investigations are warranted.

Conclusion

An intravenous infusion of metoprolol (5mg) before extubation resulted in a lower risk of bucking and coughing at tracheal extubation in patients undergoing various surgical procedures. Metoprolol was also more efficacious in controlling heart rate and mean arterial pressure levels than placebo. We found no statistically significant differences in the incidence of bradycardia and hypotension between the metoprolol and placebo groups.

Authors' contributions:

Substantial contribution to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation: MNQ, FTM, MVM, RSL, LSFC.

Ethics approval: MNQ, FTM.

Drafting of the manuscript: MNQ, FTM, MVM, RSL.

Revising manuscript: MNQ, FTM, MVM, RSL, LSFC.

All authors approved the final version to be published.

Acknowledgements

We would like to thank the Department of Anaesthesiology at the Hospital de Base do Distrito Federal.

Declarations of interests

The authors declare they have no conflicts of interest.

Funding

No funding was received for the conduct of this study, and no sponsor was required.

References

1. Tung A, Fergusson NA, Ng N, Hu V, Dormuth C, Griesdale DEG: Medications to reduce emergence coughing after general anaesthesia with tracheal intubation: a systematic review and network meta-analysis. *Br.J Anaesth* 2020; S0007-0912(20)30012-X
2. Kaipainen A, Korhonen J, Mustonen T, van H, V, Fang GH, Dumont D, Breitman M, Alitalo K: Expression of the fms-like tyrosine kinase 4 gene becomes restricted to lymphatic endothelium during development. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1995; **92**: 3566-3570
3. Mendonça FT, Barreto Filho JH, Hungria MBCS, Magalhães TC: Efficacy of a single dose of esmolol to prevent extubation-related complications during emergence from anesthesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Braz.J Anesthesiol* 2021;
4. Hu S, Li Y, Wang S, Xu S, Ju X, Ma L: Effects of intravenous infusion of lidocaine and dexmedetomidine on inhibiting cough during the tracheal extubation period after thyroid surgery. *BMC Anesthesiol.* 2019; **19**: 66
5. Yang SS, Wang NN, Postonogova T, Yang GJ, McGillion M, Beique F, Schricker T: Intravenous lidocaine to prevent postoperative airway complications in adults: a systematic review and meta-analysis. *Br.J Anaesth* 2020; **124**: 314-323
6. Kaipainen A, Korhonen J, Mustonen T, van H, V, Fang GH, Dumont D, Breitman M, Alitalo K: Expression of the fms-like tyrosine kinase 4 gene becomes restricted to lymphatic endothelium during development. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1995; **92**: 3566-3570
7. Asai T, Koga K, Vaughan RS: Respiratory complications associated with tracheal intubation and extubation. *Br.J Anaesth* 1998; **80**: 767-775
8. Higgs A, McGrath BA, Goddard C, Rangasami J, Suntharalingam G, Gale R, Cook TM: Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *Br.J Anaesth* 2018; **120**: 323-352

9. Bostan H, Eroglu A: Comparison of the clinical efficacies of fentanyl, esmolol and lidocaine in preventing the hemodynamic responses to endotracheal intubation and extubation. *Journal of Current.Surgery* 2012; **2**: 24-28
10. Prajwal Patel HS, Shashank MR, Shivaramu BT: Attenuation of Hemodynamic Response to Tracheal Extubation: A Comparative Study between Esmolol and Labetalol. *Anesth Essays Res* 2018; **12**: 180-185
11. Yörükoglu D, Göktug A, Alanoglu Z, Tulunay M: Comparison of intravenous metoprolol, verapamil and diltiazem on the attenuation of haemodynamic changes associated with tracheal extubation. *Eur.J Anaesthesiol* 1999; **16**: 462-467
12. Azhar R, Gauhar A: Haemodynamic Response to Tracheal Extubation: Verapamil versus Metoprolol. *General.Medicine: Open.Access.* 2015; 1-4
13. Schulz KF, Altman DG, Moher D: CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; **340**: c332
14. Minogue SC, Ralph J, Lampa MJ: Laryngotracheal topicalization with lidocaine before intubation decreases the incidence of coughing on emergence from general anesthesia. *Anesth Analg.* 2004; **99**: 1253-1257
15. Ratnani E, Sanjeev OP, Singh A, Tripathi M, Chourasia HK: A Comparative Study of Intravenous Esmolol, Labetalol and Lignocaine in Low Doses for Attenuation of Sympathomimetic Responses to Laryngoscopy and Endotracheal Intubation. *Anesth Essays Res* 2017; **11**: 745-750
16. Dyson A, Isaac PA, Pennant JH, Giesecke AH, Lipton JM: Esmolol attenuates cardiovascular responses to extubation. *Anesth Analg.* 1990; **71**: 675-678
17. Tektook NH, Ali S, Fadhil H: Comparative study between lidocaine and Metoprolol on hemodynamic attenuation during laryngoscope and endotracheal intubation. *G.S.J.* 2018; **6**:

Table 1. Sociodemographic, clinical and surgical characteristics of the study population

	Metoprolol (n=102)	Placebo (n=105)
Sociodemographics		
Age (years), mean (SD)	43.6 ±15.1	47.1 ±17
Weight (kg), mean (SD)	72.6 ±14.6	69.8 ±12.8
BMI (kg/m ²) (SD)	26.3 ±4.8	25.3 ±4
Female, No. (%)	53 (52)	61 (58)
Clinical characteristics		
ASA status, No. (%)		
I	20 (19.6)	15 (14.3)
II	65 (63.7)	71 (67.6)
III	17 (16.7)	19 (18.1)
Arterial hypertension, No. (%)	20 (19.6)	20 (19)
Type-II diabetes, No. (%)	8 (7.8)	12 (11.4)
Obesity (BMI ≥ 30), No. (%)	10 (9.8)	10 (9.6)
Hypothyroidism, No. (%)	5 (4.9)	5 (4.8)
Hyperthyroidism, No. (%)	1 (1)	1 (1)
Surgery-related characteristics		
Type of surgery, No. (%)		
Elective	77 (75.5)	72 (68.6)
Emergency	25 (24.5)	33 (31.4)
Medical speciality, No. (%)		
Maxillofacial	10 (9.8)	6 (5.7)
Head and neck	8 (7.8)	6 (5.7)
General surgery	15 (14.7)	27 (25.7)
Oncological surgery	7 (6.9)	5 (4.8)
Plastic surgery	0	3 (2.9)
Thoracic surgery	2 (2.0)	0
Vascular surgery	1 (1.0)	0
Gynaecology	6 (5.9)	4 (3.8)
Mastology	15 (14.7)	10 (9.5)
Neurosurgery	18 (17.6)	22 (20.9)
Ophthalmology	0	5 (4.8)
Orthopaedics	5 (4.9)	3 (2.9)
Otolaryngology	12 (11.7)	6 (5.7)
Proctology	1 (1.0)	2 (1.9)
Urology	2 (2.0)	6 (5.7)
Length of surgery (minutes) (SD)	151.7 ±78.9	145.5 ±76.8
Anaesthesia-related characteristics		
Maintenance of anaesthesia, No. (%)		
Non-opioid drugs		
Sevoflurane	65 (63.7)	74 (70.5)
Propofol	37 (36.3)	31 (29.5)
Opioids		
Remifentanil	57 (55.9)	48 (45.7)

BMI, body mass index. ASA status denotes the American Society of Anesthesiologists physical status. SD represents standard deviation.

Obesity is defined as body mass index ≥ 30 kg m⁻².

Arterial hypertension was defined as a diagnosis of arterial hypertension with oral antihypertensive use.

The length of surgery was defined as the time from the first incision to complete closure.

Table 2. Primary and secondary outcomes

	Metoprolol (n = 102)	Placebo (n = 105)	RR (95% CI)	P
Primary outcome				
Bucking, No. (%)	44 (43.1)	68 (64.8)	0.67 (0.51 to 0.87)	0.003
Secondary outcomes: coughing*				
No cough (1)	40 (39.2)	23 (21.9)	1.79 (1.16 to 2.77)	0.009
Mild cough (2)	56 (54.9)	49 (46.7)	1.18 (0.90 to 1.54)	0.24
Moderate cough (3)	3 (2.9)	27 (25.7)	0.11 (0.04 to 0.37)	<0.001
Severe cough (4)	3 (2.9)	6 (5.7)	0.51 (0.13 to 2.00)	0.34
Secondary outcomes: hemodynamic responses				
Tachycardia, No. (%)	10 (9.8)	77 (73.3)	0.13 (0.07 to 0.24)	<0.001
Bradycardia, No. (%)	1 (1)	1 (1)	0.97 (0.53 to 1.78)	0.93
Hypertension, No. (%)	17 (16.7)	48 (45.7)	0.36 (0.22 to 0.59)	<0.001
Hypotension, No. (%)	23 (22.5)	17 (16.2)	1.39 (0.79 to 2.45)	0.25
Secondary outcomes: adverse events				
Bronchospasm [¶] , No. (%)	1 (0.5)	0	3.1 (0.13 to 74.9)	0.49

Modified Minogue scale: 1 = no cough, 2 = mild cough (coughing once or twice), 3 = moderate cough (3 coughing episodes, lasting up to 5 seconds), 4 = severe cough (≥ 4 coughing episodes), and 5 = very severe cough (severe cough with laryngospasm).

* $P < 0.001$ for the global test of any difference between groups (Fisher's exact test).

RR denotes relative risk. 95% CI denotes 95% confidence interval.

¶ A continuity correction (0.5) was added to each cell of a 2 by 2 table.

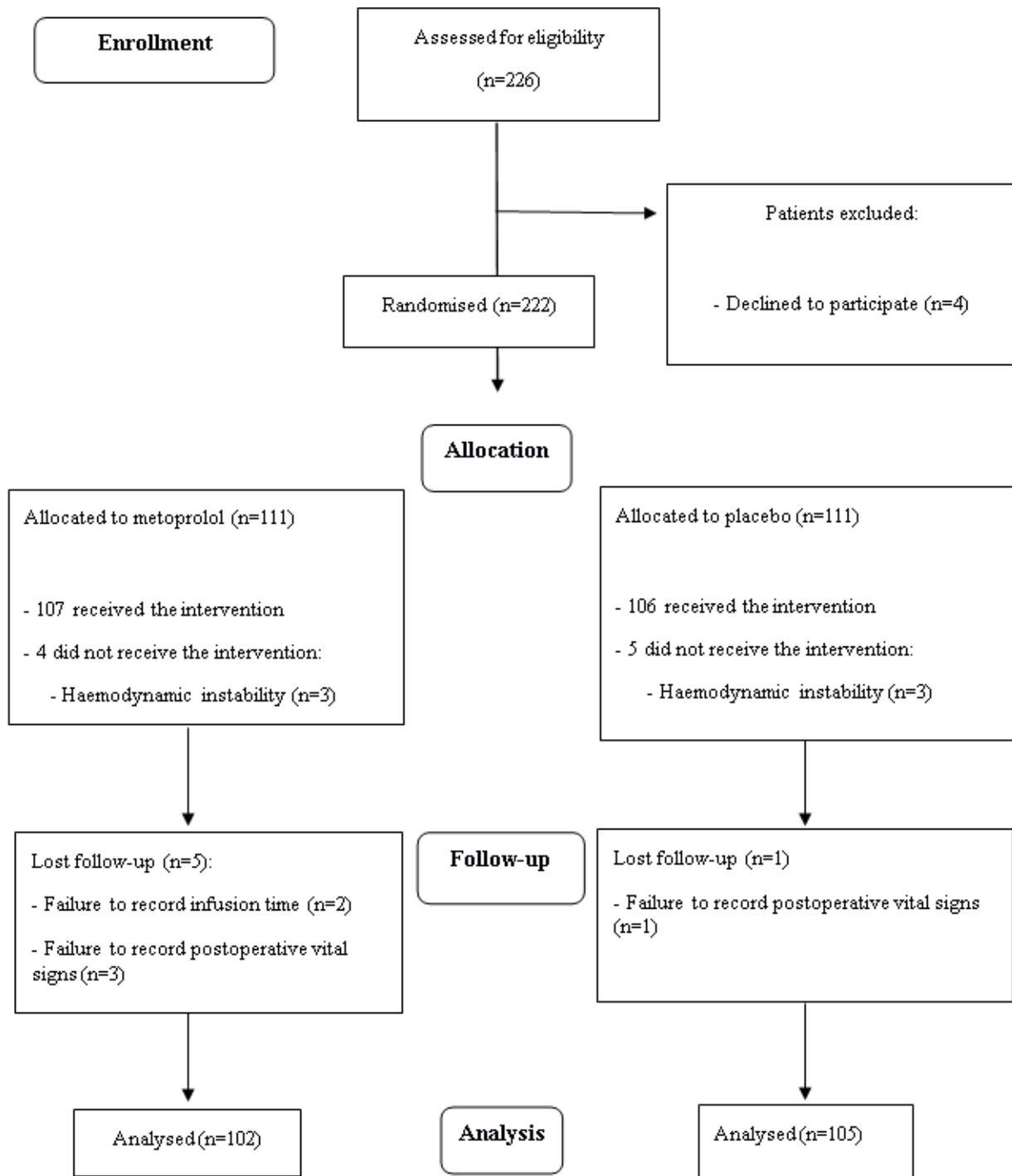
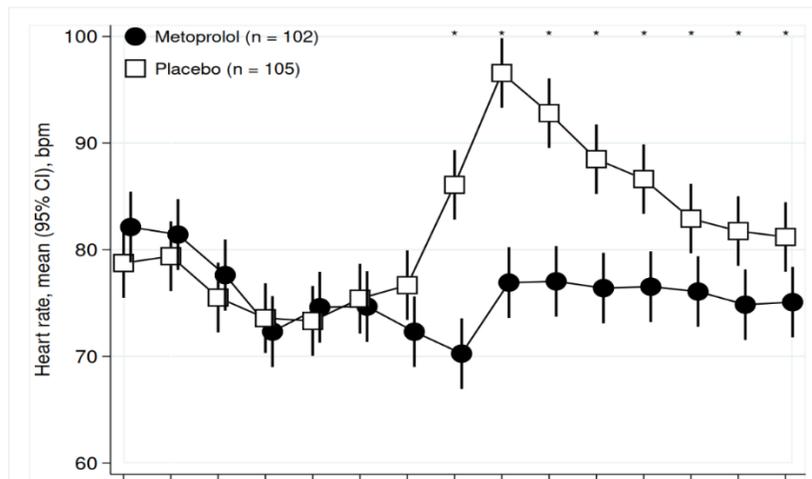


Figure 1. Consort Flow Diagram.

A



B

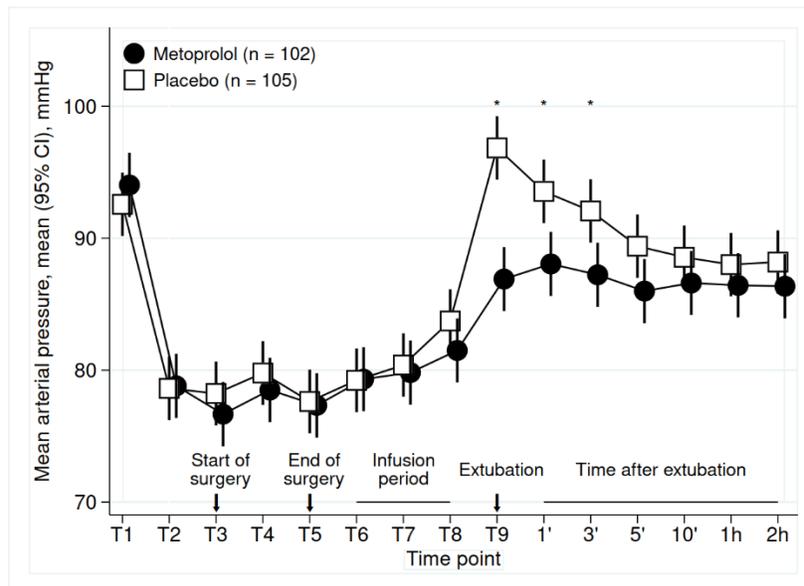


Figure 2. Trajectory of heart rate (panel A) and mean arterial pressure (panel B) levels during the peri-operative period. Results are based on linear mixed-effects models. 95% CI denotes 95% confidence interval. * denotes statistically significant results at $\alpha = 5\%$ (i.e., $P < 0.05$). T1 denotes arrival at the operating room. T2 denotes the immediate period after orotracheal intubation. T4 denotes 1 hour after orotracheal intubation. T6, T7 and T8 encompass the pre-infusion period, 1 minute of infusion and end of infusion, respectively. 1' to 4' denote time in minutes after extubation. In Panel A, the significance levels were: T8 ($P < 0.001$), T9 ($P < 0.001$), 1' to 3' after extubation ($P < 0.001$), 4' after extubation ($P = 0.004$), 1h after extubation ($P = 0.004$) and 2 h after extubation ($P = 0.01$). All the remaining time points were not statistically significant. In Panel B, the significance levels were T9 ($P < 0.001$), 1' after extubation ($P = 0.002$) and 2' after extubation ($P = 0.006$). All the remaining time points were not statistically significant.