PAULO HENRIQUE BOAVENTURA DE CARVALHO

**Sedação em colonoscopia: utilização do propofol
em estudo comparativo entre três diferentes
modos de administração**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Everson Luiz de Almeida
Artifon

**SÃO PAULO
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Carvalho, Paulo Henrique Boaventura de

Sedação em colonoscopia : utilização do propofol em estudo comparativo entre
três diferentes modos de administração / Paulo Henrique Boaventura de Carvalho. --
São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Clínica Cirúrgica.

Orientador: Everson Luiz de Almeida Artifon.

Descritores: 1.Propofol/economia 2. Propofol/administração & dosagem
3.Propofol/sangue 4.Anestesia 5.Anestésico 6.Sedação profunda 7.Procedimentos
cirúrgicos ambulatoriais 8.Colonoscopia 9.Endoscopia 10.Capnografia 11.Anestesia
intravenosa

USP/FM/DBD-281/15

A alegria não chega apenas no encontro do achado, mas faz parte do processo da busca. E ensinar e aprender não pode dar-se fora da procura, fora da boniteza e da alegria.

Paulo Freire

Dedicatória

Ao meu pai José Waldo de Carvalho, “in memoriam”

Tudo é possível

Obrigado por ter me ajudado e incentivado quando das grandes mudanças que aconteceram em minha vida, a memória do teu amor acalenta minha saudade, e me empurra para continuar lutando dia a dia, com carinho e compreensão.

À minha mãe, Heleny, presente em todos os momentos de minha vida, pelo incentivo, amor, dedicação, honestidade e, junto a meu pai, por honrarem o sentido da palavra família.

À minha esposa Liliam, pela compreensão e amor que sempre norteou sua vida. Sem sua presença nos diversos obstáculos que se opuseram à nossa conquista, seguramente não teríamos atingido nossos objetivos.

Aos meus queridos filhos, Felipe, Fernando Vinícius e Pedro Henrique, pelo amor e inspiração.

Às minhas irmãs, Valéria e Ana Paula, exemplo de amizade, fidelidade e companheirismo.

Ao meu avô José Batista, “in memoriam”, pelo exemplo de dedicação à família, altruísmo, e por mostrar o verdadeiro sentido da palavra democracia.

Ao meu avô Olavo, “in memoriam”, pela inteligência, perspicácia e bom humor que sempre o acompanhou.

Às minhas avós Otília e Maria, pelo amor e carinho que sempre me proporcionam.

Aos meus tios, tias, sobrinhos, primos, cunhados, cunhadas e todo o restante da minha família e da família da minha esposa.

Aos meus amigos e amigas que de alguma maneira me ajudam a ser quem eu sou.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Everson Luiz de Almeida Artifon, por seus ensinamentos, amizade, paciência e auxílio na elaboração desta tese.

Aos Professores Doutores Paulo Sakai, Eduardo Guimarães Horneaux de Moura, Shinichi Ishioka, por seus exemplos de dedicação à Medicina, ao Paciente e à Endoscopia.

Ao Professor Dr. Hazem Adel Ashmani, pela amizade e incentivo.

Ao Professor Dr. Joaquim Edson Viera, pela amizade e dedicação ao programa de pós-graduação.

À Professora Dra. Maria José Carvalho Carmona, pelo apoio dado na realização deste estudo.

Ao Dr. José Luiz Boechat Paione, pelo incentivo, apoio e confiança depositados na realização desta tese.

A todos os amigos, médicos, enfermeiros e funcionários do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital Das Clínicas da FMUSP e do Hospital Ana Costa, e sua ajuda imprescindível à elaboração desta tese.

À secretária da pós-graduação, Eliane Falconi Monico Gazetto, pelo auxílio em manter os prazos e a burocracia institucional em ordem.

Aos pacientes do Serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Hospital Ana Costa, um agradecimento à confiança e ao esforço que fizeram para colaborar nesta tese.

A todos os amigos da Divisão de Anestesia: Dr. Adriano José Rezende, Dra. Brigitte Feiner de Mello, Dra. Clarice das Mercês Guimarães, Dra. Claudia Carneiro de Araújo Palmeira, Dra. Cristiane Goto, Dr. Daniel Ibanhes Nunes, Dra. Ellen Mara Andrade Freire, Dr. Flávio Silva Ferreira, Dr. Ismael Francisco M. S. Guarda, Dra. Janice Leão Ferraz, Dr. João Plínio Souza Rocha, Dr. Joel Avancini Rocha Filho, Dr. Jorge Moriyama Júnior, Dr. Josué de Paula Posso, Dr. Luís Roberto Ferraz Florindo, Dr. Luiz Antônio Fantezia Andraus, Dr. Marcello Oliveira D'Ottaviano, Dra. Maria Carolina Vidigal Leite, Dra. Marisa Leomil de Paua, Dr. Marlon Figueiredo Mollica, Dr. Michel Salles Pompeo, Dr. Milton Gotardo, Dra. Monica Iunes Fernandes Espirandelli, Dra. Nancy Brisola Conti, Dr. Paulo Celso Lavieri Gomes, Dr. Pedro Juan Fidalgo Pineiro, Dr. Renato Ferrer Santiago, Dra. Rita de Cássia Calil Campos Rossini, Dra. Roberta Figueiredo Vieira, Dra. Sandra Regina Salateo, Dra. Sandra de Fátima M. Reis Verderosi, Dra. Silvia Vitoria Vettorazzo, Dra. Sônia Petenoni de Souza Tomanik.

E um sincero agradecimento a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste sonho.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de quadros
Lista de figuras
Lista de tabelas
Lista de gráficos
Resumo
Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	9
3	REVISÃO DA LITERATURA	13
3.1.	Aspectos Gerais	15
3.2	Sedação em Endoscopia	18
3.2.1	Técnicas de Sedação	22
3.2.2	Avaliação e Preparo Pré-Procedimento	27
3.2.3	Drogas Utilizadas na Rotina da Sedação em Endoscopia	30
3.2.4	Sedação para Endoscopia em Situações Clínicas Especiais	39
3.2.5	Intercorrências Durante a Sedação para Endoscopia	42
3.2.6	Aspectos Legais Relacionados à Sedação em Endoscopia	44
3.3	Farmacologia do Propofol	45
3.3.1	Farmacocinética	46
3.3.2	Farmacodinâmica	50
3.3.3	Uso clínico do propofol	54
3.3.4	Modos de administração	58
3.4	Colonoscopia	60
3.4.1	O exame colonoscópico	61
3.4.2	Indicações	64
3.4.3	Complicações e dificuldades das colonoscopias	66
3.4.4	Particularidades da sedação em colonoscopia	69
4	MÉTODOS	71
4.1	Casuística	73
4.2	Métodos	74
4.2.1	Preparo dos pacientes	74
4.2.2	Sedação Grupo 1	77
4.2.3	Sedação Grupo 2	79
4.2.4	Sedação Grupo 3	81
4.2.5	Parâmetros clínicos	82
4.2.6	Avaliação laboratorial	83

4.2.6.1	Dados gerais.....	83
4.2.6.2	Aspectos técnicos da dosimetria	84
4.2.7	Complicações e eventos adversos	84
4.2.8	CrITÉrios para liberaÇão do paciente	84
4.2.9	Exame colonoscópico	85
4.2.10	Análise de custos.....	86
4.2.11	Análise estatística	87
5	RESULTADOS	89
5.1	Análise das Características Gerais dos Pacientes.....	91
5.2	Análise da Propofolemia	93
5.3	Análise dos Parâmetros Clínicos e Consumo da Droga Durante o Exame	95
6	DISCUSSÃO	109
7	CONCLUSÕES.....	127
8	ANEXOS.....	131
9	REFERÊNCIAS	145

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASA	- <i>American Society of Anesthesiologists</i>
ASGE	- Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal
BIS	- Índice bispectral
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CFM	- Conselho Federal de Medicina
CPRE	- Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
DLE	- Decúbito lateral esquerdo
DP	- Desvio padrão
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG	- Eletrocardiograma
EDA	- Endoscopia digestiva alta
EEG	- Eletroencefalograma
EMR	- Mucosectomia
ESD	- Submucosectomia
FC	- Frequência cardíaca
GABA	- Ácido gama-aminobutírico
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HPLC	- Cromatografia líquida de alta performance
IMC	- Índice de massa corporal
NHS	- <i>National Health Centre</i>
OAA/S	- <i>Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale</i>
PA	- Pressão arterial
PaD	- Pressão arterial diastólica
PaM	- Pressão arterial média
PANI	- Pressão arterial não invasiva

PaS	- Pressão arterial sistólica
PIC	- Pressão intracraniana
RCU	- Retocolite ulcerativa
SNC	- Sistema nervoso central
TCI	- Infusão alvo controlada
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TIVA	- Anestesia endovenosa total
USE	- Ultrassom endoscópico

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Níveis de sedação	18
Quadro 2 - Técnicas de sedação em diversos países	23
Quadro 3 - Classificação do estado físico segundo a ASA.....	29
Quadro 4 - Receptores opioides e ação clínica mediada pelo fentanil	34
Quadro 5 - Principais eventos adversos relatados em endoscopias durante testes clínicos	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fórmula química do propofol	46
Figura 2 - Exemplo de posicionamento	76
Figura 3 - Cateter capnografia/oxigenação 1	77
Figura 4 - Exemplos dos momentos do exame	78
Figura 5 - Exemplo monitorização	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição das características pessoais avaliadas nos pacientes segundo tipo de infusão.....	92
Tabela 2 - Descrição da propofolemia segundo tipo da infusão ao longo dos momentos de avaliação.....	93
Tabela 3 - Resultado da ANOVA para comparação da propofolemia entre tipos de infusão e momentos de avaliação	94
Tabela 4 - Resultado das comparações múltiplas da propofolemia entre os momentos de avaliação	94
Tabela 5 - Descrição dos parâmetros avaliados durante o procedimento Grupo e resultado dos testes comparativos	97
Tabela 6 - Resultado das comparações múltiplas entre os tipos de indução para os parâmetros do procedimento que apresentaram diferença estatisticamente significativa	99
Tabela 7 - Descrição das pressões avaliadas durante o procedimento e alterações destes parâmetros segundo grupos e resultado das comparações	102
Tabela 8 - Descrição das frequências cardíacas avaliadas durante o procedimento e alterações destes parâmetros segundo grupos e resultado das comparações	105
Tabela 9 - Resultado das comparações múltiplas entre os tipos de indução para as pressões e alterações de pressões que apresentaram diferença estatisticamente significativa	107

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Perfis médios da propofolemia e respectivos erros padrões segundo tipo de infusão	93
Gráfico 2 - Agitações por hora	100
Gráfico 3 - Custo do propofol.....	101

RESUMO

Carvalho PHB. *Sedação em colonoscopia: Sedação em colonoscopia: utilização do propofol em estudo comparativo entre três diferentes modos de administração* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

O uso do propofol em sedação para colonoscopia e outros procedimentos endoscópicos é cada vez mais frequente, devido ao seu rápido início de efeito e curto período de recuperação, com poucos efeitos residuais, o que o torna um anestésico ideal para o uso em condutas médicas realizadas em regime ambulatorial. Seu perfil farmacológico o posiciona como um anestésico adequado a métodos de administração endovenosa contínuos ou titulados, possibilitando maior controle na sua concentração plasmática. Devido à sua alta lipossolubilidade, o propofol difunde-se rapidamente ao sistema nervoso e outros tecidos aonde exercerá seu efeito clínico, intimamente ligado à propofolemia, com diminuição da atividade do sistema nervoso central, que determinará tanto a sedação nos seus diversos níveis, quanto os indesejados efeitos depressores do sistema cardiovascular e respiratório, podendo levar a uma diminuição importante do débito cardíaco e pressão arterial e também a uma depressão central do sistema regulatório da respiração, que pode gerar apneia ou hipoventilação significativas. O presente estudo teve como objetivo avaliar clinicamente, e com dosagem sérica, o propofol em três esquemas diferentes de infusão endovenosa. Foram avaliados aleatoriamente 50 pacientes submetidos à colonoscopia nos Serviços de Endoscopia do Hospital Ana Costa (Santos - SP) e no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (São Paulo-SP). Os pacientes foram divididos em três grupos, conforme o esquema de sedação que foi utilizado. O Grupo 1 recebeu fentanil no início, uma dose inicial de propofol de um miligrama por quilo em um minuto na indução, posteriormente recebeu propofol em infusão intermitente de doses fracionadas de 30 mg (*bolus*) conforme necessidade clínica durante o exame. O Grupo 2 recebeu fentanil no início, uma dose inicial de propofol de 1 mg/kg em um minuto na indução, após essa, recebeu propofol contínuo em uma solução diluída a 0,2% em solução glicosada a 5%, em uma dose inicial de 1 gota/kg de peso do paciente, o que equivale a

aproximadamente 100 µg/kg/min, controlada manualmente e alterada conforme a necessidade clínica do exame. O Grupo 3 recebeu fentanil no início do exame, e propofol com dose calculada e administrada por bomba eletrônica computadorizada (Diprifusor[®]) em esquema de infusão contínua alvo controlada, numa dose inicial de indução de 4 µg/mL administrada em um minuto, baixada a 2 µg/mL após a dose inicial completada, e alteradas para mais ou para menos conforme a necessidade clínica do exame. Os pacientes foram monitorizados com eletrocardiografia contínua, pressão arterial não invasiva medida de dois em dois minutos, oximetria de pulso, capnografia de aspiração lateral e índice bispectral (BIS). As dosagens séricas de propofol foram feitas em três amostras de sangue colhidas por paciente. A primeira amostra, cinco minutos após a indução, a segunda ao endoscopista alcançar o ceco durante o exame e a terceira a cinco minutos após a última dose de propofol administrada ou ao término da infusão contínua, no final do exame. Não houve diferença estatística significativa entre os Grupos em relação às características físicas pessoais dos pacientes como: sexo (p = 0,976), estado físico de acordo com a *American Society of Anesthesiology* (ASA) (p = 0,945), idade (p = 0,896), peso (p = 0,340), altura (p = 0,947), índice de massa corpórea (IMC) (p = 0,406), nos parâmetros clínicos observados como menor valor de índice BIS (p = 0,871) e o tempo para alcançá-lo (p = 0,052), tempo médio do exame (p = 0,123) e efeitos adversos observados como a queda da saturação de oxigênio abaixo de 90% (p = 0,054). Houve diferença estatisticamente significativa nas pressões arteriais iniciais dos Grupos 2 e 3, que foram ligeiramente elevadas em relação ao Grupo 1 a sistólica (p = 0,008), diastólica (p = 0,018) e média (p = 0,008), porém após a indução, a média das pressões arteriais sistólica (p = 0,440), diastólica (p = 0,960) e média (p = 0,815), e as menores pressões alcançadas não foram estatisticamente diferentes: sistólica (p = 0,656), diastólica (p = 0,783) e média (p = 0,993). Não houve diferença estatística em relação à frequência cardíaca inicial (p = 0,453), média após indução (p = 0,702), e menor frequência cardíaca alcançada (p = 0,788). Houve diferença entre o número de agitações médias entre os Grupos (p = 0,001), sendo maior no Grupo 1, porém este número foi relacionado ao esquema de administração do propofol no Grupo 1, que foi administrado após a indução quando o paciente apresentou algum grau de agitação que necessitou aprofundamento anestésico. Houve queda de saturação de oxigênio em seis pacientes (12%) da amostra avaliada, revertidas em tempo menor que cinco minutos com manobras de elevação da mandíbula do paciente ou utilização de cânula de Guedel para desobstrução das vias aéreas. Antes das quedas na saturação de oxigênio, foram percebidas alterações típicas de obstrução de vias aéreas, hipopneia ou apneia nas ondas de capnografia em 16 pacientes (32%), sendo que, em alguns pacientes por mais de uma vez,

demonstrando esse ser um bom parâmetro de monitorização para prevenir hipóxia, não houve diferença entre os Grupos no parâmetro de obstrução de vias aéreas/apneia ($p = 0,543$). Em relação à propofolemia, o comportamento médio dos pacientes dos três Grupos foi estatisticamente igual ao longo dos momentos de avaliação ($p = 0,830$), não havendo diferença média estatisticamente significativa entre os Grupos ($p = 0,964$). Não houve diferença entre o consumo do propofol médio por minuto de exame ($p = 0,748$). Em relação à análise de custos com a administração do propofol, o Grupo 1 apresentou o menor valor médio para as colonoscopias avaliadas com gasto médio de R\$ 7,00, o Grupo 2 gastou em média R\$ 17,50 e o Grupo 3 gastou em média R\$ 112,70 com diferença estatisticamente significativa entre eles ($p < 0,001$). A conclusão é que os esquemas de administração do propofol testados foram seguros, e houve semelhança entre os Grupos nos parâmetros avaliados incluindo a propofolemia, porém com custos diferenciados entre eles. Em relação ao Grupo 1, devido ao maior número de agitações por minuto este pode ser um bom método para procedimentos mais curtos, para procedimentos mais longos os Grupos 2 e 3 se mostraram mais confortáveis para o responsável pela sedação.

Descritores: Propofol. Anestesia. Anestésico. Sedação profunda. Procedimentos cirúrgicos ambulatoriais. Colonoscopia, Endoscopia, Capnografia, Anestesia intravenosa.

ABSTRACT

Carvalho PHB. *Sedation in colonoscopy: use of propofol in a comparative study of three different administration methods* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

The use of propofol sedation for colonoscopies and other endoscopic procedures is increasing due to the rapid onset of effect and short recovery time with few residual effects, which makes it an ideal anesthetic for using in outpatient medical procedures. Its pharmacological profile places it as a suitable anesthetic to continuous or titrated intravenous administration, providing increased control in its plasma levels. Due to its high liposolubility, propofol diffuses rapidly to the central nervous system and other tissues where it shall perform its clinical effects, closely related to plasma concentration, and providing sedation at different levels, as much as the unwanted depressant effects of the cardiovascular and respiratory system, it may lead to a significant reduction in cardiac output and blood pressure and also a central regulatory breathing system depression, that can result in significant apnea or hypoventilation. This study aimed to evaluate clinically and serum, propofol in three different regimens of intravenous infusion. 50 patients submitted to colonoscopy in the endoscopy centers at Hospital Ana Costa (Santos - SP), and Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (São Paulo-SP), have been randomly assessed. Such patients were divided into three groups, according to the sedation scheme that was used for them. Group 1 received fentanyl at first, then a one milligram per kilogram propofol dose, at induction, in a minute, later they received intermittent infusion of propofol in fractionated doses of 30 mg (Bolus) according to clinical needs during the test. Group 2 received fentanyl in the beginning, a starting dose of propofol 1 mg/kg at induction in one minute, after that received propofol in a 0.2% solution diluted in 5% glucose solution at an initial 1 drop/kg of patient weight dose, equivalent to about one 100 µL/100/min, manually controlled and changed according to clinical need of the examination. Group 3 received in the beginning of the examination fentanyl and propofol calculated by target controlled continuous infusion electronic device (Diprifusor[®]), an initial loading dose of 4 µg/mL was administered in one minute, reduced at 2 µg/mL after the initial dose, changed up or down according to clinical needs of examination. Patients

were monitored with continuous electrocardiography, non-invasive blood pressure measured every two minutes, pulse oximetry, side suction capnography and bispectral index (BIS). Serum levels of propofol were performed on three samples of blood taken by each patient. The first sample, five minutes after the induction, the second when the endoscopist reached the cecum during the examination and the third sample five minutes after the last administered dose or the end of continuous infusion of propofol, at the end of the test. No statistically significant difference between groups with respect to personal physical characteristics of patients as: sex ($p = 0.976$), physical state according to the American Society of Anesthesiology (ASA) ($p = 0.945$), age ($p = 0.896$), weight ($p = 0.340$), height ($p = 0.947$), body mass index body (BMI) ($p = 0.406$) in clinical parameters observed as a minor reached bispectral index value (BIS) ($p = 0.871$) and time to reach it ($p = 0.052$), mean procedure time ($p = 0.123$) and adverse effects observed as a drop in oxygen saturation below 90% ($p = 0.054$). There was a difference between the number of averages agitations between groups ($p = 0.001$), being higher in Group 1, but that number was related to propofol administration scheme in Group 1, as this was administered after induction when the patient had some agitation that required deeper anesthesia. There was a statistically significant difference in initial blood pressures of groups 2 and 3, which were slightly higher compared to Group 1: systolic ($p = 0.008$), diastolic ($p = 0.018$) and mean ($p = 0.008$), but after induction, the average systolic ($p = 0.440$), diastolic ($p = 0.960$) and average ($p = 0.815$), and lower pressures achieved: systolic ($p = 0.656$) and diastolic ($p = 0.783$) and average ($p = 0.993$), were not statistically different. There was no statistical difference from the initial heart rate ($p = 0.453$), average heart rate after induction ($p = 0.702$), and lower heart rate achieved ($p = 0.788$). There was oxygen desaturation below 90% in six patients (12%) of the study sample, reversed in less than five minutes with patient jaw thrust maneuver or use of Guedel cannula, for airway clearance. Before the declines in oxygen saturation, typical tract obstruction, hypopnea or apnea wave changes were noted in capnography in sixteen patients (32%), and in some patients for more than once, showing this to be a good monitoring parameter to prevent hypoxia in patients, there was no difference between Groups in the airway obstruction/apnea parameter ($p = 0.543$). Regarding serum propofol, the average behavior of patients in the three Groups were statistically similar over the time ($p = 0.830$), with no statistically significant mean difference between groups ($p = 0.964$). There was no difference between the average propofol consumption per minute examination ($p = 0.748$). Regarding cost analysis with the administration of propofol, Group 1 had the lowest average value for colonoscopies evaluated with an average expense of R\$ 7.00, Group 2 spent on average R\$ 17.50 and the Group spent 3 on average R\$

112.70 with a statistically significant difference ($p < 0.001$). The conclusion is that propofol administration schemes tested were safe and there was similarity between the Groups in the evaluated parameters including propofolemia, but with different costs among them. With respect to Group 1 due to the larger number of agitations per minute, this is a good method for shorter procedures, for longer procedures groups 2 and 3 were more comfortable for the person responsible for sedation.

Descriptors: Propofol. Anesthesia. Anesthetics. Deep sedation. Ambulatory surgical procedures. Colonoscopy. Endoscopy. Capnography. Intravenous anesthesia.

1 INTRODUÇÃO

Historicamente a ideia de explorarmos o corpo humano com o auxílio de equipamentos e, através deles, realizarmos diagnósticos e procedimentos, confunde-se com a própria existência da Medicina.

A preocupação com o bem-estar e segurança do paciente é constante, da simples contenção do indivíduo, ou aceitação do desconforto gerado pelo procedimento. Foi necessário, juntamente à evolução dos equipamentos endoscópicos, o aperfeiçoamento de técnicas anestésicas adequadas. Os avanços e estudos nesta área são inúmeros e frequentes, o progresso é ininterrupto, visando tanto o conforto ao paciente quanto ao examinador, segurança durante o ato e recuperação rápida e eficaz.

Define-se anestesia como a suspensão geral ou parcial da sensibilidade espontânea, devido a problemas neurológicos ou induzida por agentes anestésicos. A anestesia geral é descrita como a suspensão da sensibilidade de todo o corpo, com perda da consciência pela administração de substâncias por via respiratória, digestiva ou venosa. A anestesia local é a abolição transitória da sensibilidade dolorosa de parte do corpo, com preservação da consciência.

Sedação é a aplicação de sedativo para aliviar a sensação física do procedimento pretendido, diminuindo a irritabilidade, memória e o nervosismo, moderando a hiperatividade orgânica ou reflexos, proporcionando conforto ao paciente, sendo classificada em sedação leve, moderada ou profunda.

A maioria dos procedimentos endoscópicos e colonoscópicos é realizada sob analgesia e sedação moderada ou profunda, sendo a primeira denominada assim, sedação consciente, uma vez que o paciente responde aos estímulos táteis e verbais, e as funções cardiorrespiratórias permanecem estáveis neste caso. É denominada sedação profunda, quando o paciente responde apenas a estímulos mais intensos, como a dor ou estimulações táteis ou verbais intensos, neste nível as funções cardiorrespiratórias já podem apresentar alterações significativas. Durante a sedação profunda é necessária a presença de um profissional treinado tanto no uso de drogas anestésicas, como no suporte de vias aéreas, na manutenção de função cardíaca adequada e no pronto reconhecimento e tratamento das emergências cardiovasculares e respiratórias que possam ocorrer.

O endoscopista junto ao profissional que vai realizar a sedação, deve previamente decidir o grau de sedação que será apropriado ao exame, a equipe envolvida deve ser capaz de reconhecer os vários graus de sedação e analgesia, bem como saber tratar, caso o paciente demonstre, grau de aprofundamento anestésico excessivo que exija tratamento pronto e adequado para manutenção das funções respiratórias e cardiovasculares.

As intercorrências anestésicas são raras, em termos de morbidade cardiorrespiratória, uma pesquisa comissionada pela Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE), demonstrou uma taxa de complicações cardiopulmonares de 0,54% (Arrowsmith *et al.*, 1991), outro estudo mostrou uma variação entre 0,02% a 0,37% (Cohen, 2008), e Rex *et al.* (2009), em estudo multicêntrico com 646.080 pacientes revelaram um

risco especialmente baixo de complicações cardiorrespiratórias, em torno de 0,1%, nos quais os pacientes requereram ventilação assistida com balão e máscara em endoscopias digestivas altas, e 0,01% em colonoscopia, provavelmente devido ao menor impacto do procedimento colonoscópico nas vias aéreas, já que no caso da colonoscopia a grande maioria dos casos o paciente permanece em decúbito lateral, e tem suas vias aéreas acessíveis ao profissional responsável pela sedação.

As complicações, na sua maioria, são eventos adversos cardiorrespiratórios, causados por aspiração, sedação excessiva, hipoventilação, estímulo vagal e obstrução de vias aéreas, sendo estes riscos, além de relacionados à sedação em si, estão também estreitamente relacionados à condição clínica prévia do paciente. Pacientes que apresentam disfunção pulmonar, cardiovascular, renal, hepática, metabólica, neurológica, deformidades importantes de face ou cervicais, obesidade mórbida ou idade avançada, procedimentos de emergência e terapêuticos para o controle de sangramento, polipectomias e colocação de próteses têm riscos aumentados de depressão cardíaca e/ou respiratória durante a sedação e merecem monitorização e cuidados mais intensivos durante o ato, sendo considerada a presença de um anesthesiologista nos casos mais graves ou suscetíveis a complicações (Standards of Practice Committee ASGE *et al.*, 2008, Triantafillidis *et al.*, 2013).

A monitorização, antes, durante e após o procedimento, ajuda tanto a minimizar a incidência de eventos adversos, bem como identifica sinais precoces de comprometimento cardiorrespiratório, nos mostrando as

medidas imediatas de recuperação que devem ser tomadas para o paciente, assim evitando maiores complicações (Warren *et al.*, 2009).

Considerando-se que a maioria dos procedimentos colonoscópicos, mesmo aqueles mais longos ou com procedimentos associados é realizada de forma ambulatorial, com a alta do paciente em tempo menor que um dia, é dada importância à conveniência do paciente em ter seu ato realizado confortavelmente, sem memória do evento e com mínimos efeitos residuais das drogas envolvidas.

Associado aos procedimentos e abordagens minimamente invasivos, nos quais a alta hospitalar precoce é desejada, foi necessário o desenvolvimento de técnicas anestésicas e uso de substâncias com perfil adequado a estes requerimentos.

A sedação em procedimentos endoscópicos é comum na prática mundial (Benson *et al.*, 2008; McQuaid e Laine, 2008, Thomson *et al.*, 2010). Nos EUA cerca de 98% dos procedimentos são feitos sob sedação (Cohen *et al.*, 2006), no Canadá 90% (Porostocky *et al.*, 2011), na Itália já é prática padrão nos atos endoscópicos (Fanti *et al.*, 2011). Entre os membros da Sociedade Helênica de Gastroenterologia, 64% utilizam regularmente sedação nos casos de endoscopia gastrintestinal superior, 78% usam sedação em colonoscopias, e 100% de uso de sedação durante a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e ultrassom endoscópico (USE) (Paspatis *et al.*, 2009). Na Suíça, o uso de sedação em endoscopia digestiva tem aumentado acentuadamente, e a utilização de monitoramento eletrônico se tornou uma prática padrão. Neste país e ao

longo de 2003, a sedação foi utilizada em 78% dos procedimentos endoscópicos superiores e inferiores do trato gastrointestinal, em comparação com 60% em 1990 (Heuss *et al.*, 2005). Na Alemanha, 74% das endoscopias digestivas altas (EDA) e colonoscopias (87%) são realizadas sob sedação (Riphaus *et al.*, 2010). Na Espanha, a sedação é usada em 20% das EDA e 20% das colonoscopias, enquanto a CPRE é quase sempre realizada sob regime de sedação (Baudet *et al.* 2009).

Os métodos ideais para analgesia e sedação durante a endoscopia digestiva são constantemente debatidos. Proporcionar um regime adequado de sedação e analgesia pode ser considerado uma forma de arte, podendo influenciar tanto na qualidade do exame quanto na satisfação do paciente e do médico (Bell, 2004). Deve-se salientar que o nível ideal de sedação difere de acordo com o procedimento a ser realizado. Um nível de sedação profundo ou mesmo a anestesia geral podem ser preferidos para os procedimentos terapêuticos em que seja importante para o paciente manter-se imóvel, sendo imprescindível o profissional responsável pela sedação ser capaz de resgatar os pacientes cujo nível de sedação se tornou mais profundo do que o inicialmente pretendido. Entretanto, ainda existem muitas questões importantes que permanecem em dúvida, tais como os benefícios, riscos e custos de sedação, a seleção do fármaco, a melhor combinação de drogas, e qual o tipo de profissional responsável pela administração da sedação e monitorização do paciente, especialmente durante procedimentos morosos ou complexos, como colonoscopias, CPRE, USE e enteroscopias de duplo balão (Cohen, 2010).

No que diz respeito ao esquema de sedação mais comum utilizado em diferentes países, relatou-se que a maioria dos endoscopistas utiliza o midazolam isoladamente ou em combinação com fentanil para colonoscopias e endoscopias, enquanto o propofol, quer isoladamente ou em combinação com outras drogas, é usado numa pequena proporção de pacientes. Curiosamente é referida uma melhor satisfação do examinador com o uso rotineiro do propofol em comparação com as outras combinações de anestésicos (Triantafillidis *et al.*, 2013) e o propofol é administrado na maioria das vezes por anestesiológicas (Heuss *et al.*, 2005; Cohen *et al.*, 2006; Paspatis *et al.*, 2009; Porostocky *et al.*, 2011, Fanti *et al.*, 2011).

O propofol (2-3-diisopropilfenol) foi um agente hipnótico introduzido na prática clínica em meados dos anos 1980, para indução e manutenção durante anestesia, é um alcalifenol altamente lipossolúvel, pouco solúvel em água, dissolvido em uma emulsão lipídica, seu efeito rápido e sua meia vida curta o tornam ideal para procedimentos rápidos e ambulatoriais, com pronta recuperação do paciente e poucos efeitos residuais.

Devido ao modelo farmacocinético do propofol ser ligado ao débito cardíaco e sua rápida distribuição aos tecidos, seu efeito está intimamente ligado à sua concentração plasmática, que cai rapidamente após o término da administração da droga. Dada esta peculiaridade a propofolemia torna-se diretamente ligada aos efeitos clínicos do anestésico e de interesse em estudos que comparem o uso clínico do propofol, nos diferentes métodos de administração, utilizados na prática habitual nos serviços de endoscopia aonde a sedação é amplamente utilizada nos pacientes.

2 OBJETIVO

Comparar três diferentes esquemas de sedação em colonoscopia valendo-se de parâmetros clínicos e laboratorial, utilizando a propofolemia.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Aspectos Gerais

É interessante conceituar legalmente a sedação de acordo com as normativas do Conselho Federal de Medicina (CFM), aplicando estas definições e normas, tanto no dia a dia do profissional que vai realizar, ou o que vai solicitar sedação para a realização de um procedimento.

Segundo a Resolução CFM 1.670/03 (CFM, 2003):

Sedação é um ato médico realizado mediante a utilização de medicamentos com o objetivo de proporcionar conforto ao paciente para a realização de procedimentos médicos ou odontológicos. Sob diferentes aspectos clínicos, pode ser classificada em leve, moderada e profunda, abaixo definidas:

Sedação Leve é um estado obtido com o uso de medicamentos em que o paciente responde ao comando verbal. A função cognitiva e a coordenação podem estar comprometidas. As funções cardiovascular e respiratória não apresentam comprometimento.

Sedação Moderada/Analgesia ("Sedação Consciente") é um estado de depressão da consciência, obtido com o uso de medicamentos, no qual o paciente responde ao estímulo verbal isolado ou acompanhado de estímulo tátil. Não são necessárias intervenções para manter a via aérea permeável, a ventilação espontânea é suficiente e a função cardiovascular geralmente é mantida adequada.

Sedação Profunda/Analgesia é uma depressão da consciência induzida por medicamentos, e nela o paciente dificilmente é despertado por comandos verbais, mas responde a estímulos dolorosos. A ventilação espontânea pode estar comprometida e ser insuficiente. Pode ocorrer a necessidade de assistência para a manutenção da via aérea permeável. A função cardiovascular geralmente é mantida.

As respostas ao uso de uma determinada dose dos medicamentos anestésicos são próprias e diferentes para cada indivíduo e os níveis anestésicos são progressivos, ocorrendo, com frequência, a transição entre eles. O médico que prescreve ou administra a medicação deve ter a habilidade de recuperar o paciente de um determinado nível anestésico, ter habilidade no manejo das drogas para mantê-lo e ter conhecimento para recuperar o indivíduo de um estado de maior depressão das funções cardiovascular e respiratória.

Dada esta definição legal, cabe ao médico, responsável pelo procedimento endoscópico definir a necessidade ou não de sedação do paciente (Wang e Lin, 1999; Faulx *et al.*, 2005; Heuss *et al.*, 2005; Cohen *et al.*, 2006; Drake *et al.*, 2006; Baudet *et al.*, 2009; Riphaus *et al.*, 2010). Caso opte pela realização de sedação, fixado o nível dessa anestesia, pelas resoluções do CFM, é necessária a presença de um outro médico responsável para sedá-lo se a nível profundo (CFM, 2003), pois os níveis de sedação atingidos são extremamente variáveis, dependendo do estado e características físicas, clínicas e pessoais do paciente (Madan *et al.*, 2008; Verbeeck, 2008; Amorós *et al.*, 2009; Riphaus *et al.*, 2009; Schreiner e Fennerty, 2010; Küper *et al.*, 2010; Bamji e Cohen, 2010; Correia *et al.*, 2011; Sharma *et al.*, 2011) e de sua sensibilidade pessoal aos anestésicos empregados e ao propofol (Faigel *et al.*, 2002; Chutkan *et al.*, 2004).

A sedação para endoscopia ou colonoscopia são procedimentos seguros (ASGE *et al.*, 2011), sendo em diversos outros países delegadas a profissionais não médicos treinados para o ato, embora haja dados na literatura conflitantes em relação à total segurança do procedimento anestésico realizado por não médicos, e mesmo por não anestesistas (Triantafillidis *et al.*, 2013), na maioria das vezes ela é feita sob sedação de nível moderado a profundo, a depender da complexidade do procedimento (Cardin *et al.*, 2012).

Desde os primórdios da endoscopia busca-se um método de aliviar o desconforto causado pelo procedimento, esta procura evoluiu tanto no uso de equipamentos menos agressivos para o exame, manobras ou soluções

empregadas mais eficientes e brandas ao nosso trato intestinal grosso nos exames (Standards of Practice Committee ASGE *et al.*, 2008), quanto na busca da sedação ideal, ou seja, aquela que seja a mais segura, mais eficiente na facilitação do exame em si, de fácil aplicação inclusive por não médicos ou não anestesistas (Walker *et al.*, 2003; Rex *et al.*, 2005 e 2009; Dumonceau *et al.*, 2010; Jensen *et al.*, 2011; Poincloux *et al.*, 2011). De modo ideal o desejado é que a sedação seja de eliminação rápida, com recuperação total do indivíduo o mais prontamente possível, sem efeitos residuais, devido à grande maioria dos procedimentos endoscópicos serem realizados em regime ambulatorial ou do tipo Hospital-Dia (Aisenberg e Cohen, 2006; Cohen *et al.*, 2007; Radaelli *et al.*, 2008).

A evolução do processo de sedação acompanhou os progressos do ato endoscópico, constantemente são testadas novas drogas, e suas diversas modalidades de administração (Singh *et al.*, 2013; Thomson *et al.*, 2010; Triantafillidis *et al.*, 2013), diversas técnicas complementares à monitorização habitual com eletrocardiograma (ECG), pressão arterial (PA) não invasiva (PANI) e oximetria de pulso, como o índice bispectral (BIS) ou eletroencefalograma (EEG) (Qadeer *et al.*, 2008) ou a capnografia (Vargo *et al.*, 2002; Lightdale *et al.*, 2006; Qadeer *et al.*, 2009).

3.2 Sedação em Endoscopia

A sedação pode ser definida, resumidamente, como uma depressão induzida por drogas no nível de consciência, divididas em quatro níveis de sedação descritos no Quadro 1. O objetivo da sedação e analgesia é descartar a ansiedade e o desconforto do paciente, melhorando o resultado geral do exame (Standards of Practice Committee ASGE *et al.*, 2008).

Quadro 1 - Níveis de sedação

Níveis de sedação e anestesia	Sedação mínima	Sedação moderada	Sedação profunda	Anestesia geral
Responsividade	Resposta verbal normal	Resposta efetiva a estímulos verbais ou táteis	Resposta efetiva após estimulação repetitiva ou dolorosa	Irresponsível mesmo a estímulos dolorosos
Vias aéreas	Inalterada	Sem necessidade de suporte	Suporte pode ser necessário	Suporte frequentemente necessário
Ventilação	Inalterada	Adequada	Pode estar inadequada	Frequentemente inadequada
Função cardíaca	Inalterada	Normalmente mantida	Normalmente mantida	Pode estar afetada

Fonte: Modificado de Gross *et al.* (2002)

Os níveis de sedação exigidos variam de acordo com o exame a ser realizado, e os procedimentos a ele associados, variando de mínima a moderada ou a nível profundo e anestesia geral. Em geral, a maioria das rotinas endoscópicas são realizadas com o paciente sob sedação moderada, na qual a responsividade do paciente é diminuída, mas as funções cardiorrespiratórias são mantidas (Carvalho *et al.*, 2007).

No nível de sedação moderada, o paciente, enquanto mantém sua função ventilatória e cardiovascular é capaz de dar respostas após estimulação verbal ou tátil. Em contraste, um paciente em sedação profunda não pode ser despertado facilmente, mas ainda pode responder propositadamente a estimulação repetida, intensa ou dolorosa. Suporte ventilatório pode ser necessário durante a sedação profunda. Sob anestesia geral, o paciente não responde a estímulos dolorosos, e a função cardiovascular pode estar comprometida. Devido à variabilidade pessoal, o nível da sedação deve ser titulado para que o procedimento endoscópico seja seguro, confortável e tecnicamente bem-sucedido. O conhecimento dos perfis farmacológicos dos sedativos é necessário para maximizar a probabilidade de que o nível desejado de sedação seja reconhecido com precisão (Standards of Practice Committee ASGE *et al.*, 2008).

Promover um regime de analgesia e sedação adequados pode ser considerado uma forma de arte, devido às inúmeras variáveis associadas, influenciando tanto a qualidade do exame quanto na satisfação do paciente. A anestesia deve ter a profundidade adequada a cada ato endoscópico específico, e pode ser necessária variação da mesma durante o procedimento. A sedação profunda muitas vezes é necessária durante os atos terapêuticos, nos quais a imobilidade do paciente é imprescindível, porém ao atingir tal nível de sedação, os riscos cardiorrespiratórios aumentam consideravelmente, exigindo que o médico assistente e os outros profissionais envolvidos no ato estejam aptos e equipados para auxiliar os pacientes que atingiram níveis mais profundos de sedação que os previstos inicialmente (Carvalho *et al.*, 2007).

Resultados negativos como recuperação lenta do paciente e aumento de complicações cardiorrespiratórias podem ser esperados, mas em grande parte são evitados com uso de técnicas corretas, habilidade e experiência do endoscopista e do responsável pela anestesia (Standards of Practice Committee ASGE *et al.*, 2008).

Em relação às endoscopias em geral, os riscos de morbidade e letalidade variam amplamente. Um estudo escocês evidenciou uma taxa de mortalidade de 153, num total de 33.854 pacientes. Mais de 90% das mortes era em pacientes de ASA III, IV e V, porém é notável que em relação a esse estudo, pouquíssimos casos foram não ambulatoriais e as CPREs não foram incluídas no estudo (Thompson *et al.*, 2004). Em um estudo multicêntrico, num grupo de aproximadamente 650.000 pacientes evidenciou quatro mortes pós-procedimento, e somente uma delas foi relacionada à sedação, dando uma taxa de mortalidade de 0,0002% (Rex *et al.*, 2009).

Em termos de morbidade cardiorrespiratória, uma pesquisa comissionada pela Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal demonstrou uma taxa de complicações cardiopulmonares de 0,54% (Arrowsmith *et al.*, 1991), outros estudos mostraram uma variação entre 0,02% a 0,37% (Cohen, 2008). Outro estudo multicêntrico de 646.080 pacientes revelou um risco especialmente baixo de complicações cardiorrespiratórias, em torno de 0,1% dos pacientes requereram ventilação assistida com balão e máscara em endoscopias altas, e 0,01% em colonoscopia, provavelmente devido ao menor impacto do procedimento colonoscópico nas vias aéreas, já que na grande maioria dos casos o

paciente fica em decúbito lateral, e tem suas vias aéreas acessíveis ao profissional responsável pela sedação. A intubação endotraqueal foi necessária em somente quatro pacientes, e somente um teve sequelas neurológicas subsequentes (Rex *et al.*, 2009). As grandes variabilidades das taxas de complicação podem ser atribuídas à metodologia do estudo, à população avaliada, aos métodos de sedação e às definições de complicação para cada estudo. Além disso, alguns procedimentos, como a CPRE, demonstraram ser mais relacionados a complicações cardiopulmonares, particularmente em pacientes mais idosos (Fisher *et al.*, 2006). O estabelecimento exato da relação entre a sedação e as complicações cardiorrespiratórias, seguidas ao procedimento, são difíceis de serem determinadas em pacientes ASA IV ou mais (Thomson *et al.*, 2010).

Um estudo em colonoscopias feito no Hospital da Santa Casa de São Paulo, em relação à sedação e hipóxia associada, ela ocorreu de maneira transitória em diferentes graus entre 17% e 70% dos pacientes, e na amostra de 170 pacientes do procedimento foi necessária a interrupção de somente um exame devido à hipóxia, embora os autores do estudo coloquem que sua amostra é diferente do habitual devido às características do serviço, por ele ser quaternário, e estar relacionado a pacientes com maior morbidade (Formiga *et al.*, 2009).

3.2.1 Técnicas de Sedação

As técnicas de sedação variam nos diferentes países, dependendo das regulamentações do sistema de saúde e das condições locais específicas de cada um. Por outro lado, há diferenças importantes em relação ao local onde o ato endoscópico ocorre, com implicações tanto em relação ao paciente atendido, quanto à complexidade envolvida nesse atendimento, pois a população nos diversos serviços endoscópicos, seja ele universitário, público ou particular, as patologias encontradas em cada um, a complexidade dos procedimentos cabíveis, a condição física do paciente diferem consideravelmente, e levam consequentemente a práticas anestésicas diferenciadas para cada local específico (Standards of Practice Committee ASGE *et al.*, 2008; Thomson *et al.*, 2010; Triantafillidis *et al.*, 2013).

Dados a respeito da incidência de aplicação de sedação na prática endoscópica rotineira são bastante limitados, em uma revisão a respeito de sedação em endoscopia foi descrita a prática em diversos países (Triantafillidis *et al.*, 2013) (Quadro 2).

Quadro 2 - Técnicas de sedação em diversos países

Pais	Sedação	Uso do Propofol	Uso de Benzodiazepínicos	Benzodiazepínicos e Opióides	Número de Enfermeiras	Uso de Oxímetro de Pulso	Oxigênio suplementar
Canadá	90%	12%		Sempre	1	100%	
Itália		42,3% para CPRE (por anestesiológista)	50,8%	39,5%		100%	Por 39,7% dos endoscopistas
Grécia	EDA: 64%; Colonoscopia: 78%; CPRE: 100%; USE: 100%	33,80% (em casos selecionados e somente por anestesista)	35,30%	62,10%		96%	
EUA	98%	25,7%		74,3%		98,6%	Por 72,7% dos endoscopistas (em todas EDAs)
Suíça	78%	43% (uso regular com ou sem anestesistas)	Midazolam para maioria das endoscopias		1	95%	
Espanha	EDA: 20%; Colonoscopia: 20%; CPRE: 100%; EDA: 74%	Somente por anestesistas	Somente para ablação endoscópica	Somente para Colonoscopias	1	77%	
Alemanha	Colonoscopia: 87%	74%	82%	35%		97%	34%

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; EDA: Esofagogastroduodenoscopia; USE: Ultrassom endoscópico.
Fonte: Triantafyllidis *et al.* (2013)

Entre os membros da Sociedade Canadense de Gastroenterologia, mais de 90% utilizam sedação em colonoscopia (Porostocky *et al.*, 2011). A sedação é uma prática protocolar em endoscopias na Itália (Fanti *et al.*, 2011). Entre os membros da Sociedade Helênica de Gastroenterologia na Grécia, 64% usam sedação em endoscopias altas, 78% usam sedação em colonoscopias, e 100% utilizam sedação em CPRE e USE (Paspatis *et al.*, 2009). Nos EUA, mais de 98% das endoscopias são realizadas com anestesia endovenosa (Cohen *et al.*, 2006). Na Suíça o uso de sedação em endoscopia tem aumentado consideravelmente e a monitorização eletrônica do paciente é prática protocolar, sendo que 78% das endoscopias altas, ou baixas, em 2003 foram feitas sob sedação, comparados a 60% em 1990. Na Alemanha, a maioria das EDAs (74%), e das colonoscopias (87%), foi realizada sob sedação (Riphaus *et al.*, 2010). Na Espanha, 20% das EDAs e 20% das colonoscopias, foram feitas com sedação, enquanto a maioria das CPRE foi feita sob sedação (Heuss *et al.*, 2005).

No que se refere ao esquema de sedação mais comum utilizado em diversos países, foi relatado que a maioria dos endoscopistas canadenses utiliza uma combinação de midazolam e fentanil para colonoscopia, enquanto que o propofol, ou sozinho ou em combinação com outras drogas, é utilizado numa pequena proporção de pacientes (Porostocky *et al.*, 2011). Curiosamente, uma proporção maior de gastroenterologistas que utilizam o propofol rotineiramente está mais satisfeita que aqueles que utilizam outras drogas. De acordo com uma pesquisa entre os membros da Sociedade Italiana de Endoscopia Digestiva, a droga mais comumente

empregada para endoscopia digestiva alta são os benzodiazepínicos para EDA (50,8%), benzodiazepínicos com opioides para colonoscopia (39,5%) e enteroscopia (35,3%), e o propofol para CPRE (42,3%) e USE (35,6%). No que diz respeito à utilização de propofol, 66% dos endoscopistas afirmam que a droga foi administrada exclusivamente por anestesistas (Fanti *et al.*, 2011). Na Grécia, 62,1% dos endoscopistas utilizam uma combinação de benzodiazepínicos mais opioides, desses 35,3% usam benzodiazepínicos isoladamente e 33,8% usam sedação baseada propofol, sendo realizada por um anestesista, na maioria dos casos (Paspatis *et al.*, 2009). Nos Estados Unidos, mais de 75% dos endoscopistas usam benzodiazepínicos associados a um narcótico, sendo a combinação de midazolam e fentanil a mais comum (Cohen *et al.*, 2006). Na Suíça, midazolam é o medicamento mais comumente usado sendo administrado por uma enfermeira especializada em endoscopia por via endovenosa. Uma porcentagem significativa de endoscopistas (43%) diz que regularmente também usa propofol, sozinho ou em combinação com outros anestésicos, principalmente em ambiente hospitalar, e, num total de 82.620 procedimentos, aqueles que relataram o uso de propofol sem a assistência de um anestesista tiveram morbidade relacionada principalmente a fenômenos cardiorrespiratórios, nesse grupo de pacientes de 0,19%, com nenhum caso de mortalidade (Heuss *et al.*, 2005). As doses de midazolam e fentanil utilizados pelos endoscopistas canadenses são semelhantes às utilizadas nos Estados Unidos menor que 6 mg de midazolam e menor que 200 mg de fentanil, no Reino Unido menor que 5 mg de midazolam e

menor que 100 mg de fentanil (BSG, 2003). Na Espanha, os medicamentos mais comuns foram midazolam para endoscopia digestiva alta, midazolam e petidina para colonoscopia e CPRE, administrados por endoscopistas, enquanto o propofol é mais frequentemente usado por anestesistas (Baudet *et al.*, 2009). Na Alemanha, os agentes mais usados para sedação são midazolam (82%) e propofol (74%), e os regimes mais comuns usados são sedação com propofol associado a benzodiazepínicos (38%) e os benzodiazepínicos associados a um opioide (35%) (Riphaus *et al.*, 2010). Na Itália, a oximetria de pulso é o equipamento mais comum para monitoramento de pacientes durante a endoscopia, enquanto oxigênio suplementar é administrado rotineiramente por 39,3% dos endoscopistas (Fanti *et al.*, 2011). Na Grécia, a oximetria de pulso é utilizada em 96% das rotinas endoscópicas (Paspatis *et al.*, 2009).

As principais Sociedades de Endoscopia, incluindo as do Canadá e dos Estados Unidos, recomendam o uso da oximetria de pulso, eletrocardiograma contínuo, pressão arterial e frequência cardíaca (FC) para pacientes recebendo o propofol (Byrne *et al.*, 2008; Lichtenstein *et al.*, 2008). Na Suíça, a oximetria de pulso é a forma de monitorização atualmente utilizada em mais de 95% dos exames, em comparação com 2,5% dos exames em 1990 (Heuss *et al.*, 2005). Na Alemanha os pacientes são rotineiramente monitorizados por oximetria de pulso e medidas de pressão arterial e eletrocardiograma são aplicados em 29% e 13%, respectivamente. Oxigênio suplementar via cateter nasal é oferecido a 34% dos pacientes (Riphaus *et al.*, 2010).

Segundo Triantafillidis *et al.* (2013) dados a respeito das práticas endoscópicas em países em desenvolvimento são esparsos. No estudo de Benson *et al.* (2008) comparando a prática endoscópica em 46 países desenvolvidos e em desenvolvimento, não foram encontradas diferenças significativas no uso de opioides associados ou não a benzodiazepínicos, juntamente com o uso de propofol e mesmo em endoscopias sem sedação, porém a sedação foi usada na maioria dos procedimentos, levando a crer que as práticas de sedação não diferem significativamente entre países desenvolvidos e em desenvolvimento.

3.2.2 Avaliação e Preparo Pré-Procedimento

Previamente à administração de anestésicos endovenosos, e da realização do exame endoscópico o paciente deve ser informado detalhadamente a respeito dos riscos, benefícios, limitações e alternativas possíveis em relação à sedação, após essa informação ele estará apto a assinar um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), imprescindível legalmente, principalmente nos dias atuais. Anamnese e exame clínico detalhados são essenciais para identificarmos aspectos individuais que podem afetar o procedimento anestésico e endoscópico no paciente envolvido (Triantafillidis *et al.*, 2013).

Inicialmente, para conduzirmos a sedação, é necessário junto ao endoscopista, decidirmos o nível de sedação necessário ao procedimento, pois ele é variável e relacionado intimamente ao ato endoscópico proposto e ao grau de invasibilidade do procedimento, seja ele uma EDA, um USE,

colonoscopia, enteroscopia, ou CPRE e não esquecendo também os atos cirúrgicos associados a eles, como biópsias em número variável, polipectomias, mucosectomias, derivações de trânsito ou vias biliares, e ainda toda a gama cada vez mais complexa de procedimentos associados às endoscopias, devendo sempre levar também em conta a localização das lesões e a conduta que será tomada em relação a elas (Carvalho *et al.*, 2007).

A história e o exame físico do paciente devem ser guiados para identificar as possíveis complicações advindas das condições específicas de cada paciente e deve incluir: doenças cardíacas ou pulmonares associadas, distúrbios neurológicos e convulsões, distúrbios que afetem as vias aéreas, como apneia do sono, obesidade severa, alterações anatômicas das vias aéreas e face, aumento excessivo da circunferência cervical, reações adversas anteriores à sedação ou anestesia, alergias a medicamentos e alimentos, uso atual de medicamentos, álcool e drogas ilícitas, tempo de jejum, grau de ansiedade do paciente, a classificação do risco do paciente de acordo com a *American Society of Anesthesiologists* (ASA), é interessante e útil. O exame físico deve incluir a medida dos sinais vitais, determinação do nível basal de consciência, avaliação da respiração e vias aéreas superiores. Para as mulheres em idade fértil devemos indagar sobre a possibilidade de gravidez (Axon, 2010).

Em relação à classificação da ASA, que define o estado físico do paciente, acrescidos da letra E, se forem procedimentos de urgência ou emergência, os pacientes relacionados como ASA I e II podem ser anestesiados por um endoscopista, outro profissional médico, ou enfermeiro

treinado em países que permitam essa prática. A presença de um anestesista deve ser considerada nos pacientes ASA III ou mais, ou seja, clinicamente mais comprometidos, nos extremos de idade, em procedimentos endoscópicos de emergência, nos pacientes instáveis cardíaca ou respiratoriamente, em procedimentos endoscópicos complexos como CPRE, USE, ou enteroscopias, mucosectomias, diverticulectomias de Zencker e outros, pacientes com história de complicações anestésicas prévias, abuso de álcool e drogas, uso inesperado de altas doses de sedativos e narcóticos anteriormente, indivíduos com risco aumentado de complicações respiratórias como os portadores de apneia obstrutiva do sono, ou com deficiências pulmonares, pacientes com alterações anatômicas faciais ou bucais importantes, nesses casos e outros em que seja considerado um maior risco de complicações, deve-se dar preferência que a sedação do paciente seja realizada por um anestesista (Carvalho *et al*, 2007) (Quadro 3).

Quadro 3 - Classificação do estado físico segundo a ASA

Classificação	Estado físico
ASA I	Paciente saudável
ASA II	Paciente com doença sistêmica leve
ASA III	Paciente com doença sistêmica grave
ASA IV	Paciente com doença sistêmica grave que é uma ameaça constante à vida
ASA V	Paciente moribundo que não se espera que sobreviva sem a cirurgia
ASA VI	Paciente com morte cerebral cujos órgãos serão removidos para fins de doação

3.2.3 Drogas Utilizadas na Rotina da Sedação em Endoscopia

Vários modos de sedação são utilizados nos procedimentos endoscópicos. No momento não há ato anestésico padrão e, mesmo dentro dos serviços de endoscopia individualmente, a escolha da anestesia vai depender da preferência e da experiência do anestesista e do tipo de procedimento a ser realizado. Praticamente todos os benzodiazepínicos foram testados e utilizados aleatoriamente nos diversos serviços de endoscopia em diversas combinações e métodos de utilização. Essas drogas agem como ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, amnésicos, antiepilépticos e relaxantes musculares (Carvalho *et al.*, 2007).

Ainda segundo os autores, entre todas essas drogas, o midazolam tornou-se o benzodiazepínico mais importante, e mais largamente utilizado na prática diária dos endoscopistas, atualmente sendo benzodiazepínico de escolha devido ao seu perfil farmacológico superior aos outros e principalmente em relação ao diazepam, que anteriormente à criação do midazolam era a droga preferida pelos serviços (Santos *et al.*, 2004).

O midazolam (fórmula química $C_{18}H_{13}ClFN_3$) tem seu mecanismo de ação devido à potencialização da inibição neural mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), aumentando a permeabilidade neuronal aos íons cloretos, colocando a célula em estado de hiperpolarização, em receptores específicos. Historicamente foi sintetizado em 1976, sendo o primeiro da classe a ser hidrossolúvel, e pesquisado para uso especialmente para anestesiologia, diferentemente do diazepam, pode ser diluído em soluções aquosas e não causa dor à injeção, nem flebite. Seu perfil de solubilidade

permite, ainda, sua administração eficiente e eficaz por via intravenosa ou intramuscular, além da via oral, e através das mucosas oral (sublingual) e nasal (Bell *et al.*, 1991; Zhang *et al.*, 2002). Em relação ao aparelho cardiovascular é relativamente seguro, porém tem efeito inotrópico negativo dose dependente, principalmente em idosos e debilitados fisicamente, sinergicamente associado aos opioides essa depressão pode ser exacerbada (Santos *et al.*, 2004).

No sistema respiratório causa depressão central, com queda do volume corrente e ventilação por minuto. Numa dose de aproximadamente 10 mg em um paciente de 70 kg pode levar à apneia em 20% das pessoas e aumento do CO₂ da ordem de 15%. Esse efeito é pronunciadamente maior nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou debilitação clínica, fazendo com que a resposta ventilatória à hipóxia seja menor (Alexander e Gross, 1988; Hobbs *et al.*, 1996) principalmente quando associado a opioides (Bailey *et al.*, 1990; Murray *et al.* 1995).

A amnésia causada pelo uso do midazolam é importante, tanto no seu uso como pré-medicação como no seu uso durante os procedimentos endoscópicos, diminuindo a ansiedade geral do procedimento, e junto a um efeito inibidor de náuseas e vômitos proporciona uma melhor satisfação aos atos endoscópicos (Barash *et al.*, 2004).

Num estudo para avaliar a incidência de hipóxia durante a sedação com midazolam em endoscopias altas, 180 pacientes foram selecionados aleatoriamente para receber midazolam ou placebo, o resultado revelou que nenhum paciente desenvolveu qualquer episódio sério de hipoxemia,

e a incidência de hipóxia moderada não era significativamente diferente nos grupos, o mesmo em relação à saturação de oxigênio (Fakheri *et al.*, 2010).

Em outro estudo avaliou-se as respostas hemodinâmicas em pacientes saudáveis, divididos em dois grupos, um com midazolam e no outro midazolam associado à meperidina, os resultados foram parecidos em relação às alterações cardiorrespiratória, porém, no grupo com anestesia combinada houve uma melhor aceitação do método (Ozel *et al.*, 2008), um estudo semelhante demonstrou que os grupos também não apresentavam diferenças no tempo de recuperação (Cinar *et al.*, 2009).

Num estudo que avaliou a combinação com meperidina ou fentanil demonstrou tempo de recuperação menor no grupo fentanil sem diferenças no efeito analgésico (Hayee *et al.*, 2009).

Num estudo com baixa dose de midazolam associado ao propofol, contra o midazolam e petidina, foi investigado para colonoscopias incluindo vários pacientes com comorbidades, o grupo do propofol foi superior em relação ao conforto e tempo de recuperação (Paspatis *et al.*, 2002), num outro estudo foi avaliado propofol/fentanil e midazolam/meperidina, demonstrou superioridade do primeiro em relação à satisfação do paciente e do examinador (Agostoni *et al.*, 2007).

Segundo Mui *et al.*, 2005, um estudo que avaliou a eficácia do midazolam como pré-anestésico para endoscopia demonstrou que ele melhorava a ansiedade e aceitação do exame, embora piorasse os tempos de recuperação do paciente.

Uma vantagem dos benzodiazepínicos é a existência de um antagonista ao seu uso; o flumazenil ($C_{15}H_{14}N_3FO_3$) é um bloqueador seletivo dos receptores dos benzodiazepínicos, o que resulta na reversão da depressão do sistema nervoso central (SNC), pelo aumento do GABA, possui ação específica, melhorando os efeitos adversos ou residuais dos benzodiazepínicos, não tendo ação sobre a depressão respiratória causada pelos opioides. Nos pacientes que fazem uso crônico de benzodiazepínicos, pode ocorrer efeitos colaterais como convulsões e agitação psicomotora, mimetizando uma síndrome de abstinência aguda (Barash *et al.*, 2004).

Os opioides são substâncias analgésicas que agem em receptores próprios do SNC e na medula espinhal, aumentando o limiar de percepção da dor, provocando analgesia, sensação de bem estar e conforto ao paciente, porém com baixo efeito hipnótico sendo assim não recomendados como droga única na sedação dos pacientes devendo ser associados a agentes hipnóticos (Waring *et al.*, 2003; Fassoulaki *et al.*, 2010).

O fentanil é um opioide sintético pertencente ao grupo químico das fenilpiperidinas dos quais fazem parte a meperidina, alfentanil, sufentanil e remifentanil. Atua como agonista pleno em receptores opioides (μ , δ e κ) (Peng e Sandler, 1999; Bailey *et al.*, 2000). O citrato de fentanila é um potente analgésico 75 a 125 vezes mais potente do que a morfina. Ele é um pó branco, ligeiramente solúvel em água (Stanley, 1992).

O mecanismo preciso de ação do fentanil e de outros opioides não é completamente conhecido, embora haja relação com receptores opioides como se pode observar no Quadro 4, pré-sinápticos e pós-sinápticos,

estéreo específicos no SNC e outros tecidos. Os opioides imitam a ação das endorfinas através da ligação ao receptor opiáceo resultando na inibição da atividade da adenilato ciclase. Isto é manifestado pelo neurônio numa hiperpolarização, resultando na supressão de secreção espontânea e nas potenciais evocados. Os opioides podem também interferir com o transporte de íons de cálcio na membrana pré-sináptica e atuar interferindo com a liberação de neurotransmissores da dor (Bailey *et al.*, 2000).

Quadro 4 - Receptores opioides e ação clínica mediada pelo fentanil (Bailey *et al.*, 2000)

Receptor	Ação
μ	Analgesia supra espinhal e espinhal, sedação, bradicardia, miose, depressão respiratória, prurido, retenção urinária, náusea e vômito
δ	Analgesia supra espinhal e espinhal, depressão respiratória
κ	Analgesia supra espinhal e espinhal, diurese, disforia

No encéfalo, o fentanil exerce seus efeitos no nível das amígdalas, formação reticular mesencefálica, substância cinza periaquedutal e núcleo ventral do bulbo. Na formação reticular e no bulbo, ativam os feixes inibitórios descendentes, mediando a liberação de noradrenalina e serotonina, na substância gelatinosa medular, através do funículo dorso-lateral. Esse efeito está relacionado à desinibição do sistema inibitório opioide, que é mediado por neurônios *GABAérgicos* que mantêm inibição tônica sobre neurônios liberadores de opioides endógenos (Portella *et al.*, 2004).

Vários estudos procuraram correlacionar a concentração plasmática ao efeito analgésico do fentanil e ao seu efeito depressor da ventilação, diminuindo a resposta ventilatória à hipercarbia, a ventilação minuto ou levando à ocorrência de apneia, a maioria deles relacionada ao uso do fentanil para analgesia pós-operatória ou realizados em voluntários sadios (Peng e Sandler, 1999).

Os opioides se caracterizam por ação analgésica potente, porém com efeito sedativo leve, variável dependendo da droga; São depressores do centro vasomotor e ajudam a estabilizar a função hemodinâmica, geralmente baixando a frequência cardíaca e diminuindo reflexos autonômicos; Deprimem a função respiratória, até causar hipopneia ou apneia, por diminuir a sensibilidade do centro respiratório ao gás carbônico, aumentando a retenção do mesmo. Potencializam o efeito dos outros anestésicos gerais e, nas doses usualmente pequenas utilizadas nas colonoscopias, a redistribuição é responsável pelo término do efeito da droga; Devido à sua lipossolubilidade, maior no fentanil e no alfentanil, quantidades significativas podem ficar retidas nos pulmões na captação de primeira passagem, podendo recircular mais tarde, efeito aumentado nos tabagistas (Carvalho *et al.*, 2007).

O fentanil parece causar alterações mínimas no fluxo sanguíneo cerebral, no metabolismo cerebral de oxigênio ou na pressão intracraniana. Ele produz rigidez muscular por ação em receptores opioides μ supraespinhais no nível do núcleo rafe da ponte e no tronco cerebral. Esse fenômeno pode ser potencializado pela dose administrada, velocidade de

infusão, idade do paciente, mais idosos estão mais predispostos, e pelo uso de óxido nítrico. Habitualmente ocorre redução da complacência torácica que, por vezes, é intensa, o suficiente para impedir a ventilação espontânea ou controlada, necessitando de tratamento com barbitúricos, naloxona ou bloqueadores neuromusculares. O aparecimento de mioclônias é secundário ao bloqueio de vias motoras inibitórias corticais, não correspondendo à alteração epileptiforme ao eletroencefalograma. A ocorrência de prurido não está associada à liberação de histamina e costuma estar limitada à face, podendo ser generalizada. Possui incidência semelhante à morfina e ao alfentanil, em doses equipotentes (Bailey *et al.*, 1985).

Os pacientes que recebem uma dose de 1,5 µg.kg⁻¹ de fentanil podem apresentar tosse logo após a sua administração. Esse efeito tem incidência de 28% e mecanismo de ação desconhecido (Phua *et al.*, 1991).

O fentanil, em dose única, apresenta pico de ação de três a cinco minutos e curta duração do efeito, determinada pela sua intensa redistribuição, seguindo um esquema tricompartmental, e devido à sua alta solubilidade lipídica facilita sua passagem através das membranas biológicas o que lhe conferiu um amplo volume de distribuição, contribuindo, assim, tanto para o início quanto para o término de seus efeitos clínicos (Portella *et al.*, 2004).

Após injeção venosa, é rapidamente distribuído aos tecidos ricamente vascularizados (pulmão, cérebro e coração), apresentando redução de 80% da concentração plasmática inicial, após cinco minutos e 99%, em uma hora. O pico de concentração no tecido muscular é de cinco minutos e, no tecido

gorduroso, de 30 minutos. A liberação lenta do fentanil, a partir do tecido gorduroso, está relacionada à sua meia vida de eliminação prolongada. O acúmulo com administração de doses repetidas ou infusão contínua da medicação é capaz de prolongar, em muito, o tempo de reversão dos seus efeitos, não sendo assim tão eficiente em esquemas de administração contínua (Peng e Sandler, 1999).

O fentanil está indicado em procedimentos em regime ambulatorial ou hospitalar de caráter eletivo ou de urgência, de curta, média ou longa duração, cirurgias de pequeno, médio ou grande porte. Não existem restrições absolutas ao seu uso quanto à idade, peso, sexo e condição física. E graças ao seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico seguro, e amplamente difundido na prática clínica, porém seu uso, associado a outros agentes anestésicos, e em pacientes com função cardíaca alterada deve ser cuidadoso e criterioso (Benthuisen *et al.*, 1988).

O uso do fentanil pela via intravenosa, na dose de 0,5 µg.kg⁻¹ a 1 µg.kg⁻¹, proporciona sedação e analgesia leves, principalmente para a realização de procedimentos pouco dolorosos, incluindo as endoscopias digestivas. A dose preconizada deverá ser diluída e injetada lentamente, e repetida a cada cinco minutos até que seja atingido o efeito clínico desejado. Apesar de essas doses serem baixas, e independentemente de o procedimento ser rápido ou de baixa complexidade, há possibilidade de ocorrer depressão respiratória, portanto é indispensável que o paciente seja monitorizado com cardioscópio, aparelho de pressão arterial e oxímetro de pulso e que esteja disponível material para assistência ventilatória e

preconizada que a droga seja administrada por profissional habilitado (Scott *et al.*, 1985; Bailey *et al.*, 1990a).

O fentanil pode conduzir à depressão respiratória e a hipotensão, como outros opioides, pacientes com hipovolemia e aqueles com reduzida reserva respiratória estão particularmente em risco de desenvolver estas complicações. Nos idosos e debilitados clinicamente e naqueles com ASA IV ou mais, a dose de fentanil deve ser reduzida ou a analgesia por opiáceos não ser utilizada durante a endoscopia. As doses para adultos variam tipicamente de 25 mg a 100 mg (0,35 mg/kg - 1,4 mg/kg) (Horn e Nesbit, 2004).

O naloxone é um antagonista específico que reverte a sedação e a depressão respiratória causada pelos opioides. Medidas adicionais e apropriadas de suporte tais como a infusão de volume e agentes vasopressores, podem ser necessárias ao manejo do comprometimento cardiovascular causado pela superdosagem de opioides. A dose de naloxone necessária para a reversão da depressão respiratória deve ser de 0,04 mg a 0,08 mg titulada por via venosa, devendo ser menores quando administradas aos idosos. A administração de naloxone pode causar a liberação de catecolaminas, por isso deve ser usado cuidadosamente em idosos e em pacientes que tem doenças cardíacas, a fim de evitar complicações cardiovasculares. Por outro lado, a administração de naloxone aos pacientes que usam regularmente agentes narcóticos pode resultar em dor e precipitar a síndrome de abstinência aguda (Carvalho *et al.*, 2007).

3.2.4 Sedação para Endoscopia em Situações Clínicas Especiais

Um grande número de situações demanda atenção especial, não somente durante o procedimento endoscópico, mas também no período de recuperação. As drogas utilizadas, juntamente com as precauções a serem seguidas são importantes e devem ser conhecidas nessas situações especiais (Triantafillidis *et al.*, 2013).

A obesidade tem sido um problema significativo de saúde e assumiu proporções epidêmicas praticamente mundiais. Como resultado, o número de pacientes obesos que necessitam de endoscopias vem aumentando, a obesidade mórbida pode resultar em hipertensão pulmonar, apneia obstrutiva do sono, e distúrbio pulmonar restritivo. Não se sabe muito bem o quanto são seguras as práticas de sedação em pacientes bariátricos. Além disso, considerações especiais devem ser dadas aos pacientes, e os endoscopistas devem estar alertas aos desafios envolvidos em fazer procedimentos endoscópicos em pacientes obesos (Schreiner e Fennerty, 2010).

Os pacientes obesos são principalmente suscetíveis a eventos adversos pulmonares, por todos os fatores anatômicos e fisiopatológicos envolvidos na obesidade, são também propensos a adversidades no sistema cardiocirculatório, muitas vezes as doenças associadas, como hipertensão ou diabetes, contribuem negativamente para o paciente obeso, portanto eles entram na categoria de pacientes que devem ser sedados, ou anestesiados por profissionais treinados e especializados, para que o cuidado seja extremo e cuidadoso, pois embora a frequência de eventos adversos seja

maior, as complicações advindas do procedimento, num estudo que associava o índice de massa corporal (IMC) como parâmetro demonstrou que o uso de propofol num grupo de pacientes de elevado índice de massa corpórea, teve aproximadamente o mesmo índice de relatos de complicações, dos pacientes com índice de massa corpórea normal (Wani *et al.*, 2011). Segundo Madan *et al.*, 2008, os pacientes obesos sedados pelos anestesistas apresentaram uma menor memória e maior aceitação geral do procedimento do que quando anestesiados pelo examinador.

Os pacientes com doenças hepáticas crônicas apresentam, mais frequentemente, necessidade de serem submetidos a procedimentos endoscópicos, e uma boa parte deles em estado de emergência. Também está certo que a doença hepática altera a metabolização de drogas utilizadas na anestesia desses pacientes, pela diminuição da excreção biliar, e pela diminuição do CYP 450, responsáveis pela metabolização de vários medicamentos, a presença de encefalopatia hepática ou aumento do risco para que ela se desenvolva é esperada, devendo ser evitado o uso de benzodiazepínicos, as alterações na coagulação são frequentes, se já apresentam algum grau da síndrome hepatorenal, drogas eliminadas pelos rins ficam alteradas. Pelo seu perfil de eliminação o propofol foi superior ao benzodiazepínico num estudo em pacientes cirróticos, apresentando pouco risco de desenvolver encefalopatia, sendo uma droga bem indicada para o uso criterioso nos cirróticos (Verbeeck, 2008; Amorós *et al.*, 2009; Riphaus *et al.*, 2009; Bamji e Cohen, 2010; Correia *et al.*, 2011; Khamaysi *et al.*, 2011, Sharma *et al.*, 2011).

Na gravidez, embora raramente solicitada, os procedimentos endoscópicos são considerados seguros de maneira geral, nas CPRE há maior risco pancreatite, o uso de Raio X deve ser minimizado, com proteção ao feto, e a posição em decúbito ventral fica comprometida (Brothman *et al.*, 1991; Cappell, 2006; O'Mahony, 2007; Chong e Jaliha, 2010; Cappell, 2011).

Pela hipersensibilidade visceral, pelos distúrbios neuropsíquicos, pela associação de outras drogas, parece ser necessária uma maior quantidade de anestésicos nos pacientes celíacos (Lebwohl *et al.*, 2012).

Os pacientes idosos, seja pela maior incidência de patologias ou não, são cada vez mais comuns e frequentes nos procedimentos endoscópicos, possuem alterações no metabolismo das drogas pela idade, pelas doenças associadas, ou medicamentos em uso, geralmente tem aumentada a meia vida de duração principalmente das drogas lipofílicas, de eliminação renal ou hepática (Klotz, 2009).

Na população geriátrica, na qual a administração de menores doses é suficiente para atingirmos o efeito desejado, o midazolam é uma boa droga, porém a administração deve ser criteriosa e titulada, durante o exame, e pode levar a uma maior incidência de hipoxemia após a endoscopia (Eisen *et al.*, 2000; Christe *et al.*, 2000). Num estudo recente, a dose de propofol demonstrou ser menor nos idosos, mas é segura principalmente se administrado de forma contínua (Horiuchi *et al.*, 2008; Kongkam *et al.*, 2008; Kerker *et al.*, 2010; Martínez *et al.*, 2011).

Nos procedimentos endoscópicos de maior duração como CPRE, USE, mucosectomias, enteroscopias de duplo balão, e que requerem um

período de sedação mais prolongado e muitas vezes um plano anestésico mais profundo, como as doses administradas são mais altas e por vezes repetidas, dependendo das drogas envolvidas, há influência no período de recuperação, que pode se alongar indesejavelmente, em vários estudos a administração de propofol associado a opioides teve bom índice de satisfação e segurança, e período de recuperação menor quando comparado a combinações de opioides com benzodiazepínicos (Che *et al.*, 2010; Kiriya *et al.*, 2010; Amornyotin *et al.*, 2011; Mazanikov *et al.*, 2011). A dexmedetomidina também está sendo estudada para procedimentos mais longos (Takimoto *et al.*, 2011).

3.2.5 Intercorrências Durante a Sedação para Endoscopia

Normalmente a sedação é um ato seguro, entretanto dependendo de inúmeros fatores relacionados ao paciente, às drogas utilizadas para sedação, a dose e o modo de administração, ao profissional responsável pela administração da sedação, vários efeitos adversos têm sido relatados, incluindo depressão respiratória, aspiração, parada respiratória e cardíaca, angina, hipoglicemia, reações alérgicas, hipotensão, bradicardias e arritmias, embora essas intercorrências ocorram em frequências relativamente baixas, e como já citado anteriormente, com morbidade e mortalidade baixas (Triantafillidis *et al.*, 2013) (Quadro 4).

Quadro 5 - Principais eventos adversos relatados em endoscopias durante testes clínicos

Autores	Regime da droga	Porcentagem de efeitos adversos	Hipotensão severa (< 60 mmHg)	Dessaturação (< 90%)
Ljubicić <i>et al.</i> (2003)	Propofol	17,3% incluindo bradicardia: 11,8%		5,5%
Conigliaro <i>et al.</i> (2006)	Midazolam	0,47%		
Gasparović <i>et al.</i> (2006)	Propofol	2,9%	0,5%	0,4%
Sharma <i>et al.</i> (2007)	Eventos cardiopulmonares	EDA:0,6% Colonoscopia: 1,1% CPRE: 2,1% USE: 0,9%		
Nayar <i>et al.</i> (2010)	Sedação profunda com propofol vs sedação moderada	0,6% vs 1,0%	0,1%	0,1% apneia 0,3%
Correia <i>et al.</i> (2011)	Propofol com midazolam vs midazolam com fentanil	14% vs 7,3%		
Amornyotin <i>et al.</i> (2011)	Propofol diluído vs puro	18,2% vs 42,9%	11,4% vs 31%	0 vs 2,4%
Wang <i>et al.</i> (2011)	Midazolam vs midazolam combinado com propofol ou fentanil		A combinação do midazolam com propofol resultou em hipotensão e bradicardia mais significativamente que a combinação com fentanil ou midazolam sozinho	

Fonte: Triantafyllidis *et al.* (2013).

USE: Ultrassom endoscópico; EDA: Endoscopia digestiva alta; CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

Combinações com o propofol e midazolam, foram relatadas com maiores efeitos colaterais que a mistura de midazolam e fentanil (Wang *et al.*, 2011).

Hipoxemia e apneia não são incomuns na sedação e podem estar relacionadas à dose aplicada (Qadeer *et al.*, 2011). O propofol é relacionado a sonhos durante a sedação, aparentemente dose dependente e associados a baixos valores de BIS (Eer *et al.*, 2009).

Em outro ensaio clínico com cirróticos, em que se comparou a combinação de propofol e fentanil, com midazolam e fentanil as combinações testadas foram igualmente seguras com índice de eventos adversos 14 e 7,3%, respectivamente (Correia *et al.*, 2011).

Num estudo em sedações para CPRE, chegaram a ser relatados índices de complicações entre 18,2% e 42,9% quando se comparou infusão de propofol diluído e em *bolus* não diluído (Amornyotin *et al.*, 2011).

Portanto, a sedação em endoscopia, incluindo os eventos mais prolongados ou complexos, é segura. Os índices de complicações estão em níveis aceitáveis, comprovando um bom nível de treinamento dos serviços avaliados, porém, deve ser salientado que vários resultados dos ensaios realizados permanecem conflitantes e mais estudos clínicos randomizados e novas metodologias devem ser efetuados e testados a fim de obter-se resultados mais confiáveis e de melhor qualidade, principalmente em relação ao uso do propofol e outras combinações de anestésicos (Singh *et al.*, 2013).

3.2.6 Aspectos Legais Relacionados à Sedação em Endoscopia

Aspectos legais relativos ao consentimento informado, monitorização e cuidados do paciente, são importantes na realização dos atos endoscópicos, tanto em relação à controvérsia a respeito de quais podem ser os responsáveis, quais as drogas e níveis anestésicos a serem atingidos e qual local é adequadamente preparado a cada exame. A administração por não anestesistas se mantém controversa, pois em caso de eventos adversos,

os quais envolvem habitualmente as complicações cardiorrespiratórias decorrentes da sedação, como já foi colocado anteriormente, a responsabilidade será do endoscopista (Axon, 2010).

3.3 Farmacologia do Propofol

O propofol foi o último dos agentes anestésicos hipnóticos intravenosos a ser colocado à disposição para prática anestésica, devido ao seu mecanismo de ação e distribuição, é uma das medicações envolvidas no desenvolvimento e na modernização da Anestesia endovenosa total, ou *Total intravenous anesthesia* (TIVA). Segue sendo um produto inovador, frequentemente pesquisado, o primeiro a ser administrado continuamente controlado computadorizadamente, em um novo modo de administração endovenosa, a infusão alvo controlada, ou *Target controled infusion* (TCI) (Viviand, 1998).

Historicamente data do princípio dos anos 1970, pesquisado a partir de alcalifenois que demonstraram atividades hipnóticas em animais, seguiu-se a descoberta do 2,3-diisopropilfenol, peso molecular 178 exibido na, com seu primeiro uso em humanos datando de 1977. O diluente inicial (Cremophor EL) foi associado a reações anafilactoides, sendo substituído por uma emulsão lipídica em 1983, atualmente a mais popular das soluções de Propofol, é uma solução de pH de neutro para ligeiramente alcalino (7,4), composto de uma emulsão lipídica de cor branco leitosa, ligeiramente viscosa, em concentrações de 1% (mais atualmente temos também a de 2%), composta a base de óleo de soja a 10%, glicerol a 2,25%, metabissulfato de sódio a 0,25%, fosfato purificado de ovos a 1,2%, e hidróxido de sódio 1977 (Bagatini *et al.*, 2005) (Figura 1).

Figura 1 - Fórmula química do propofol (C₁₂H₁₈O M.W. 178.27)

Pode ser armazenado em ar ambiente desde que a temperatura não exceda 25°C, ou em geladeira acima de 4°C, é estável à luz solar, pode ser diluído até cinco vezes em solução glicosada a 5%, a dissolução em solução salina 0,9% também é possível, porém, nas indicações de alguns fabricantes, é indicado o uso da solução glicosada a 5%, já foi descrita diminuição de sua efetividade a 95% após duas horas da diluição, e em sua diluição temos que levar em conta a contaminação por micro-organismos da solução. As apresentações atuais de propofol incluem soluções a 1% em frascos de 20 mL, frascos de 50 mL e 100 mL, seringas pré-carregadas com 50 mL a 1% ou a 2% (Duval Neto, 2004).

3.3.1 Farmacocinética

Devido às suas peculiaridades farmacocinéticas o propofol ainda continua sendo objeto de numerosos estudos que levam em conta sua dose, tipo de administração (única, *bolus* intermitente, contínua manual e TCI), as características e variabilidades pessoais envolvidas (obesidade, idade

avançada, doenças pré-existentes, medicações concomitantes, sexo, condição física, tipo da cirurgia envolvida), sendo que, nos últimos anos os conceitos estudados explicaram melhor o comportamento do propofol em infusão contínua (Shafer, 1993).

Idosos comparados a adultos jovens apresentam diminuição do *clearance* do propofol, e um menor volume do compartimento central, as crianças têm maior volume relativo do compartimento central (50%), e *clearance* mais elevado (25%) que os adultos, em relação ao sexo, as mulheres têm volume de distribuição e *clearance* mais elevados que os homens, porém meia vida de eliminação semelhante aos homens (Barash *et al*, 2004; Duval Neto, 2004).

As doenças hepáticas implicam em um maior tempo para alcançarmos o equilíbrio na concentração do propofol no compartimento central, pelo maior volume relativo desse compartimento nos hepatopatas, o *clearance* é pouco alterado, a meia vida de eliminação é ligeiramente aumentada. Em relação às doenças renais a farmacocinética do propofol está pouco alterada (Bagatini *et al.*, 2005).

O tempo de equilíbrio do propofol é de 2,6 minutos, fazendo com que o equilíbrio entre a sua concentração plasmática e a no sítio efector se dê em oito a 10 minutos, porém na indução anestésica, onde altas doses são administradas rapidamente, esse tempo diminui à metade já que as concentrações plasmáticas com essas doses sejam três a quatro vezes o necessário para a perda de consciência em 50% dos pacientes (Barash *et al*, 2004).

O *clearance* do propofol é extremamente rápido, o que sugere sítios extra-hepáticos de metabolização, seu valor é de aproximadamente 60% a 80% do débito cardíaco, levando a crer que seu *clearance* esteja diretamente ligado à perfusão tissular decorrente do débito cardíaco, pois, sendo altamente lipofílico, seu mecanismo de redistribuição é rápido (Viviand, 2008).

Sua meia vida de eliminação avaliada em modelos tricompartmentais mostra uma meia vida rápida entre um e oito minutos, e outra lenta entre 30 e 70 minutos, com uma meia vida de eliminação variável entre quatro e 24 horas, fato que resulta do lento retorno do propofol ao compartimento central, mas que resulta em baixas concentrações plasmáticas, não clinicamente significativas. Os volumes de distribuição e seu elevado *clearance* contribuem para uma queda abrupta na concentração plasmática, com uma concentração cinco vezes menor que a inicial, no momento que é atingida a sua fase de distribuição lenta. Seu metabolismo hepático é ligado à conjugação com glicorunídeos e sulfatos (hepáticas fase II), e os metabólitos inativos eliminados na urina, que tem mais 1% eliminado na forma ativa, 2% saem pelas fezes. Quando administrado em perfusão contínua, as doses de manutenção são, habitualmente, lineares com equilíbrio em torno de 10 minutos após o início da infusão (Bagatini *et al.*, 2005).

Ocorre em relação ao propofol uma meia vida contextual, quando o mesmo vinha sendo administrado continuamente e sofre uma parada de infusão, as concentrações plasmáticas caem rapidamente pela redistribuição aos compartimentos periféricos após novo desequilíbrio entre a

concentração plasmática e tecidual, fazendo com que a primeira caia rapidamente, essa redistribuição leva a um final de efeito clínico rápido, embora a eliminação da concentração no compartimento de redistribuição seja lenta, a esse efeito chamamos de meia vida de eliminação contextual, no qual o propofol é o mais rápido (Viviand, 1998).

Dentre os fatores que causam variações na farmacocinética do propofol estão o sexo, em que a mulher, por um volume de distribuição diminuído e maior *clearance* possuem um despertar mais rápido que nos homens (Dundee *et al.*, 1986).

A idade é o principal fator físico da variação da farmacocinética do propofol (Kirkpatrick *et al.*, 1988). A diminuição do volume do compartimento central e do *clearance* em torno de 20%, explicam que em dose idêntica, a concentração medida é maior no idoso que no jovem. A diminuição proteica comum aos idosos provoca um consequente aumento da concentração plasmática. Devido à diminuição do débito cardíaco, os fenômenos de distribuição dependentes dela estão afetados. Embora os parâmetros farmacodinâmicos não sejam diferentes do adulto jovem (Dick e Shaler, 1992).

A obesidade causa uma correlação positiva entre o *clearance* metabólico e o volume de distribuição. Embora o volume de distribuição inicial e a vida média não sofram alterações. Essas modificações explicam uma dose inicial relativamente semelhante à de um paciente com peso normal e as doses de manutenção normalmente aumentadas (Servin *et al.*, 1993).

Os etilistas crônicos possuem doses de indução aumentadas para uma média de 2,7 mg/kg, por indução enzimática hepática (Viviand, 1998).

Em relação aos outros agentes utilizados em conjunto durante a anestesia, com o alfentanil, a cinética não parece se modificar, embora se note uma diminuição do seu *clearance*, com aumento dos níveis de alfentanil esperados (Gepts *et al.*, 1988).

A farmacocinética do fentanil não se modifica (Dixon *et al.*, 1990; Gill *et al.*, 1990) e não parece haver interação farmacocinética entre o propofol e o midazolam (Teh *et al.*, 1994).

3.3.2 Farmacodinâmica

Os efeitos farmacodinâmicos do propofol são observados em todos os indivíduos sãos, mas naqueles com doenças associadas é que se darão as diferenças no uso clínico do propofol (Viviand, 1998).

No SNC, após uma infusão de cerca de 2,5 mg/kg de propofol há perda da consciência em aproximadamente 30 segundos, com duração de aproximadamente cinco a 10 minutos (Gillies e Lees, 1989). Ele é duas vezes mais potente que o tiopental (Leslie e Crankshaw, 1990; Naguib *et al.*, 1992; Bagatini *et al.*, 2005). Provoca uma importante amnésia, porém inferior à notada com os benzodiazepínicos para um mesmo grau de sedação (Veselis *et al.*, 1992; Zacny *et al.*, 1992; Polster *et al.*, 1993). A existência de efeito analgésico do propofol no indivíduo consciente é um motivo de controvérsia, alguns a colocam como fenômeno paraclínico (potenciais evocados) (Anker-Møller *et al.*, 1991), ou clínicos (dor central e não

neuropáticas) (Canavero *et al.*, 1995), para outros o propofol provoca um efeito hiperálgico semelhante ao tiopental (Ewen *et al.*, 1995). A realidade desses fatos pode ser mais complexa, com uma provável evolução bifásica, dependendo da concentração plasmática do propofol, do tipo de dor e do seu mecanismo, com efeito final clínico insignificante (Goto *et al.*, 1994; Wilder-Smith *et al.*, 1995).

Em relação às alterações hemodinâmicas cerebrais no uso do propofol, há uma diminuição do fluxo e do consumo de O₂ cerebral, com alterações significativas na pressão intracraniana (PIC), em torno de 30%, a autorregulação pelo CO₂ é mantida, o nível da pressão de perfusão cerebral vai estar mais ligado à alteração da pressão arterial média (PaM) do paciente (Vandesteene *et al.*, 1988; Pinaud *et al.*, 1990; Strebel *et al.*, 1995).

Eletrofisiologicamente os efeitos do propofol no EEG e nos potenciais evocados são uma função direta da propofolemia, numa sedação consciente, o ritmo α se transforma em um ritmo rápido β (Seifert *et al.*, 1993). Na perda da consciência aparecem ondas lentas e amplas δ , com períodos de silêncio elétrico (*burst suppression*). Como máximo se observa um traçado isoeletrico. A ordem inversa aparece no retorno, Essas modificações eletroencefalográficas permitem criar diversos índices relacionados à profundidade anestésica com o propofol (Hoffman *et al.*, 1996). Os potenciais auditivos evocados diminuem sua amplitude, juntamente com a capacidade de memória e relacionados à profundidade anestésica (Schwender *et al.*, 1994). Administrado por perfusão contínua alteram pouco os potenciais evocados somestésicos, mantendo adequação para monitorização de cirurgias medulares (Borrissov *et al.*, 1995).

Possui propriedade clínica anticonvulsivante, mas são frequentes mioclonias e hipertônias relacionadas ao uso do propofol, sobretudo em crianças e induções lentas e contínuas, pouco observados no despertar, os registros eletroencefalográficos não mostram substrato epilético para essas manifestações (Borgeat *et al.*, 1991). Sua origem parece estar relacionada a mecanismos subcorticais e medulares pondo em jogo vários mecanismos da transmissão da glicina e GABA, resultando numa diminuição da atividade inibitória medular (Bülow *et al.*, 1996).

O propofol, em relação ao sistema cardiovascular, demonstra-se um depressor mais importante que o tiopental (Grounds *et al.*, 1985). Essa ação é dose dependente e pode reduzir a PA do paciente entre 15% a 30 %, efeito esse acentuado pela administração concomitante de opiáceos, sobretudo em idosos, hipovolêmicos ou com a função cardíaca alterada. Juntamente com a queda da PA, diminuem o débito cardíaco, a resistência vascular sistêmica, o volume sistólico e a contratilidade miocárdica, fenômenos também relacionados à concentração plasmática (White, 1988; Schüttler *et al.*, 1988).

Os mecanismos dessa queda do débito podem ser explicados por diversos mecanismos, a diminuição da resistência vascular sistêmica e pulmonar por ação direta na musculatura lisa vascular, pela diminuição do tono simpático (Rouby *et al.*, 1991; Lowe *et al.*, 1996; Robinson *et al.*, 1997; Duval Neto, 2004). Essa ação deletéria pode ser diminuída com infusões mais lentas da droga, resultando em picos de propofolemia mais baixos e hidratação do paciente.

O propofol também diminui o consumo de O₂ cardíaco, por diminuição da pós-carga, diminui a resistência coronariana, protegendo o coração, podendo inclusive ser útil para diminuir o efeito arritmogênico da adrenalina (Kirkpatrick *et al.*, 1988; Riou *et al.*, 1992; Ismail *et al.*, 1992; Mouren *et al.*, 1994).

Em relação ao sistema respiratório, por depressão central, deprime tanto a frequência quanto à profundidade respiratória, esses efeitos são exacerbados pelo uso de opiáceos concomitantes durando de 30 a 90 segundos, a sensibilidade ao CO₂, diminui de 40% a 60%, apesar disso os pacientes conseguem manter um bom parâmetro ventilatório e saturação de O₂, em procedimentos de curta duração, e levando em conta que o consumo total de O₂ no organismo também cai, pelos outros efeitos da droga.

Não possui efeito sobre a musculatura brônquica, exerce um efeito depressor dos reflexos aéreos, o que é interessante quando é feita intubação traqueal, mas deve ser observado com cuidado em pacientes sedados, pois aumenta o risco de broncoaspiração. Por atenuação do tônus vagal é útil na indução de pacientes asmáticos, juntamente com a quetamina.

Os efeitos alérgicos tem sido relatados na ordem de 0,2% (McLeskey *et al.*, 1993), com risco alérgico cruzado com relaxantes musculares não despolarizantes (Leslie e Crankshaw, 1990).

Em relação aos efeitos no sistema digestivo, o propofol diminui o reflexo de deglutição, mas sem afetar o trânsito intestinal, as provas hepáticas e renais não se alteram, embora possa aparecerem alterações na coloração da urina (Murray *et al.*, 1994; Nathanson *et al.*, 1996).

Em relação à coagulação embora haja estudos que não comprovem alterações na coagulação e na atividade plaquetária, há relatos que aconteceram na prática clínica, pacientes cirúrgicos que apresentaram inibição da agregação plaquetária, síntese de tromboxano, com aumento do óxido nítrico, que associados ao uso de outras drogas que alteram a agregação plaquetária, ou antitrombóticos tiveram o risco de sangramento aumentado (Mendez *et al.*, 2003).

3.3.3 Uso clínico do propofol

Em crianças, seu uso foi descrito inicialmente em 1985 (Purcell-Jones e James, 1985). Embora a indução venosa seja dificultada pela obtenção de um acesso venoso, tornou-se mais popular após a introdução clínica dos anestésicos locais tópicos, e uso de medicações pré-anestésicas como o midazolam em número maior de pacientes e vias de administração alternativas, comparados ao tiopental produz menos depressão cardíaca, embora haja diferenças nos compartimentos fisiológicos da população pediátrica, isso leva a um aumento da dose inicial em até 50%, e aumentos de 25% a 50% nas taxas de manutenção, numa média de 175 µg/kg/min, quase o dobro da dose média de 100 µg/kg/min em adultos. Os efeitos clínicos do propofol, embora haja diferenças compartimentais, são proporcionais às dosagens séricas encontradas em crianças (Roberts *et al.*, 1988).

Nos obesos, devido à coexistência de patologias, como renais ou hepáticas, a eliminação das drogas pode estar afetada, dificultando e deixando a farmacocinética mais complexa nesses casos. A administração

de drogas é padronizada para indivíduos de peso normal, e mesmo levando-se em conta a correção para peso magro, não há correlação absoluta, pois, a massa gordurosa já altera a metabolização das drogas, principalmente das lipofílicas como o propofol. No obeso mórbido, a menor proporção água corporal e massa muscular, e a desproporção da massa gordurosa, leva a alteração na proporção de distribuição das drogas nos compartimentos corporais, o volume de distribuição, o *clearance*, e a ligação proteica podem estar alterados. As doenças hepáticas podem alterar a biotransformação e excreção biliar das drogas, alterações da filtração renal podem igualmente modificar a eliminação de drogas por essa via (Bagatini *et al.*, 2005).

No obeso mórbido, o propofol tem uma distribuição estável, e *clearance* rápido na dose de indução calculada para seu peso ideal, na manutenção, mesmo calculada para o peso total (Servin *et al.*, 1993), não há evidência de acúmulo após duas horas de infusão contínua. Entretanto, a administração de altas doses de manutenção deve ser cuidadosa, pois os efeitos hemodinâmicos e respiratórios podem ser importantes (Kirby e Howard, 1987; Servin *et al.*, 1993).

Nas gestantes o propofol não apresentou alterações na contratilidade uterina. O tempo de despertar é semelhante à população não grávida, adequando seu uso a essa população. Atualmente é muito utilizado na punção de ovócitos e fertilização *in vitro*, não possuindo efeitos adversos na fertilização e gravidez (Botta *et al.*, 1995).

No uso clínico em idosos, levando sempre em conta sua condição física, idade e doenças associadas, não deve esquecer-se da atenção

especial que devemos dar a essa população. A dose de indução e manutenção devem ser reduzidas e, especialmente nesses pacientes, a titulação da anestesia é importante, pois a diminuição do compartimento central os deixa muito mais suscetíveis aos eventos adversos do uso do propofol (Dundee *et al.*, 1986).

A incidência da síndrome da infusão do propofol é um fenômeno raro. Os principais fatores relacionados ao seu desenvolvimento são a dose e duração da infusão do propofol. Pacientes com tempo de infusão maior que 48 horas e dose maior que 4mg/kg/h apresentam maior risco dos efeitos colaterais. Além disso, atribui-se um maior risco aos pacientes jovens, obesos, ou em uso de vasopressores e/ou corticoides. A teoria fisiopatológica atual propõe que o propofol inibe a produção de energia intracelular por inibição do transporte de ácidos graxos de cadeia longa para dentro da célula, bem como os efeitos inibitórios sobre a cadeia respiratória mitocondrial. Além disso, efeitos cardiodepressores diretos do propofol podem ser atribuídos ao antagonismo no canal de cálcio do tipo L-cardíaco causando redução no influxo de Ca^{+2} trans-sarcolemal. Este efeito pode ser visto mesmo com baixas concentrações da droga (Barbosa, 2007).

Não há tratamento específico estabelecido para síndrome. A melhor medida é a preventiva com um elevado nível de suspeita durante cenários clínicos associados ao seu desenvolvimento. Quando o diagnóstico é considerado, o propofol deve ser imediatamente interrompido. Como não há tratamento estabelecido, os cuidados envolvem toda gama de suporte ao paciente grave (Fudickar *et al.*, 2006; Otterspoor *et al.*, 2008; Fudickar e Bein, 2009; Diedrich e Brown, 2011).

O propofol tem sido associado a outros efeitos não hipnóticos, além do uso como ansiolítico em doses subclínicas de até 0,95 mg/kg, com menos efeitos colaterais e rápida recuperação em relação ao midazolam (Gepts e Trenchant, 1995).

Foi descrito um efeito antipruriginoso em doses de até 0,2 mg/kg, útil para os pruridos causados pelos opioides utilizados por via espinhal, ou nos causados por doenças hepáticas, sendo seu uso em infusão contínua indicado para casos graves (Cook e Palma, 1989; Borgeat *et al.*, 1994; Gepts e Trenchant, 1995; Duval Neto, 2001).

Tem sido utilizado em crises epiléticas com sucesso, devido à sua ação depressora do SNC (Borgeat *et al.*, 1994; Duval Neto, 2001).

O propofol foi estudado como eficaz anti-hemético, devido à diminuição significativa de náuseas e vômitos pós-operatórios nos pacientes em que foi utilizado durante as cirurgias, essa ação tem mecanismo ainda desconhecido, mas o uso clínico de doses sub-hipnóticas de 10 mg a 15 mg tem sido eficiente como antiemético (Borgeat *et al.*, 1994; Duval Neto, 2001; Cechetto *et al.*, 2001).

Pelo seu efeito antioxidante pode ser benéfico em falências de múltiplos órgãos e Síndrome da Disfunção respiratória aguda, pela sua capacidade de capturar elétrons dos radicais livres, se tornando um composto intermediário estável, em virtude da sua estrutura fenólica (Mirenda e Broyles, 1995; Runzer *et al.*, 2002).

Como efeitos colaterais, além da hipotensão arterial, e das reações alérgicas, pode apresentar dor no local de injeção, de incidência entre 26% a

90% dos estudos, sendo a diluição em soro glicosado a 5%, e a utilização de lidocaína que diminui a incidência da dor para 13%, úteis para diminuição dessa efeito (Borgeat *et al.*, 1994; Nathanson *et al.*, 1996).

O risco de infecção no local de injeção está ligado ao favorecimento de proliferação de fungos ou bactérias pela formulação lípido-proteica, e pela manipulação associada ao seu uso, essas adversidades são diminuídas com a manipulação cuidadosa das soluções e uso imediato das preparações, e em no máximo seis horas. As soluções pré-preparadas diminuem esse risco (Bagatini *et al.*, 2005).

3.3.4 Modos de administração

A dose de indução habitual para anestesia geral é da ordem de 2 mg/kg a 2,5 mg/kg, equivalente a 2 µg/mL a 6 µg/mL de concentração plasmática, em adultos jovens de aproximadamente 70 kg de massa corporal magra, calculada a partir do índice de massa corporal (Leslie e Crankshaw, 1990; Sear e Glen, 1995; Chassard *et al.*, 1996), em idosos de mais de 60 anos essa dose pode ser ajustada para 1,6 mg/kg a 1,7 mg/kg, nos muito idosos ou mais debilitados essa dose pode ser diminuída para até 0,7 mg/kg (Dundee *et al.*, 1986; Scheepstra *et al.*, 1989). A administração concomitante de morfinomiméticos contribui sinergicamente para uma diminuição dessa posologia inicial. Essa diminuição é mais eficiente com alfentanil, menos intensa com fentanil. A quetamina, o midazolam, diazepam e a clonidina também diminuem a necessidade de propofol, sendo o midazolam mais efetivo que o diazepam (Richards *et al.*, 1990; Chaudhri *et al.*, 1992; Ben-Shlomo *et al.*, 1993; Servin *et*

al., 1993; Vinik *et al.*, 1994; Smith *et al.*, 1994; Hui *et al.*, 1995; Struys *et al.*, 1995; Gamlin *et al.*, 1996).

Secundariamente à administração de propofol, pode haver a ocorrência de mioclonias que diminuem com a idade, e são relacionadas à dose e velocidade de injeção (Scheepstra *et al.*, 1989). A hipotensão frequente também parece ser dose dependente, e diminui, juntamente com a apneia, e bradicardias, com a infusão de doses mais adequadas e de maneira mais gradual, a expansão volêmica prévia também parece melhorar a qualidade das induções, em um estudo ela foi mais eficiente que o uso de efedrina na dose de 70 µg/kg, que inclusive induziu a um aumento da frequência cardíaca em 40% dos casos, a adição de opioides poderia ter mudado esse resultado. A associação com quetamina parece melhorar a estabilidade hemodinâmica (Scheepstra *et al.*, 1989; Peacock *et al.*, 1990; el-Beheiry *et al.*, 1995; Hui *et al.*, 1995; 1995; Gamlin *et al.*, 1996).

Na manutenção pode-se usar preferencialmente o uso contínuo, titulado clinicamente para cada indivíduo, a dose habitual de manutenção é de 50 µg/kg/min a 150 µg/kg/min, ajustada conforme a idade e a condição física, o uso de medicamentos concomitantes como opioides, quetamina, clonidina, benzodiazepínicos, preconizando uma infusão maior nos primeiros 10 minutos, diminuindo nos 10 seguintes e mantendo-se ao final do procedimento (Roberts *et al.*, 1988; Smith *et al.*, 1994; Vuyk *et al.*, 1995).

O uso de bombas de TCI é válido, fácil e seguro, mas também deve ser titulado às necessidades pessoais, pois a variabilidade individual é imensa, não havendo dose padronizada, para indivíduos jovens geralmente começamos com uma dose de 4 µg/kg/min nos primeiros minutos da cirurgia, com indução

rápida nos jovens e lenta nos idosos, essa dose pode ser baixada geralmente após 10 minutos, e titulada conforme as necessidades cirúrgicas e associações medicamentosas até o final da cirurgia (Bagatini *et al.*, 2005).

O despertar do propofol é rápido, eficiente e tranquilo, desde que as precauções de analgesia tenham sido eficientes, e a interação medicamentosa feita durante o procedimento não atrapalhe (Viviand, 1998).

3.4 Colonoscopia

A colonoscopia atual começa a sua história do meio para o final da década de 1950, do Século XX, época da introdução das fibras óticas na endoscopia, que levou à fabricação e uso de endoscópios flexíveis (Hirchowitz, 1979). O primeiro procedimento fibrocolonoscópico é creditado a Turell *et al.*, em 1963, mas coube a Provenzale *et al.*, (1966), o crédito da primeira colonoscopia total. Já no Japão, Matsunaga *et al.* (1969) junto com a Empresa Olympus passaram a desenvolver equipamentos do meio para o final da década de 1960, com os primeiros de qualidade razoável, se comparados aos atuais, já em 1968, a evolução é ininterrupta, chegando aos videocolonoscópios, em relação à evolução da iluminação o uso do *led* está começando a se tornar mais frequente, os equipamentos tendem a ficar cada vez mais flexíveis, confiáveis e operacionais, com diâmetros de canais de serviço cada vez maiores, e o desenvolvimento concomitante de acessórios, vai tornando os atos colonoscópicos cada vez mais complexos, abrangentes e seguros ao mesmo tempo (Araújo *et al.*, 2007).

3.4.1 O exame colonoscópico

Após o preparo do paciente com soluções a base de manitol, polietilenoglicol, fosfato de sódio aquoso, e laxantes de contato como bisacodyl, dados em volumes variáveis, no dia anterior ou no próprio dia de exame, devemos levar em conta as dificuldades e intercorrências desse preparo, da intolerância ao sabor do líquido, irritações intestinais, desidratação, desconforto e distensão abdominal, cólicas, náuseas e vômitos, mais raramente, aspiração, colite tóxica, síndrome de Mallory-Weiss, pancreatite, secreção inapropriada de HAD e arritmias cardíacas (Cotton *et al.*, 2013).

Segundo Baracat e Leite (2007) os pacientes com história de endocardite bacteriana, ascíticos, ou os portadores de próteses devem receber antibioticoterapia profilática, e aqueles que fazem uso de anticoagulantes, ou antiagregantes plaquetários devem interromper seu uso. Aqueles colostomizados ou ileostomizados podem ser preparados somente por via retal, dependendo do local da obstrução, os com obstrução intestinal vigente não devem receber preparo anterógrado pelo risco de explosão intestinal. Ainda segundo os autores, os pacientes com hemorragia digestiva baixa podem ser preparados anterogradamente sempre que possível, mas em caso de procedimento emergencial, pode ter seu exame realizado sem preparo ou se é factível proceder um “manitol expresso”, duas horas antes. Para aqueles constipados crônicos, os portadores de megacólon, ou dolicolon, requerem dieta líquida sem resíduos nos três dias precedentes ao exame, e preparo duplo, na véspera e antevéspera do exame (Baracat e Leite, 2007).

Nos pacientes que usam medicações ou drogas como loperamide ou codeína de efeito constipante devem tê-las suspensas de 12 a 36 horas antes do exame, o sulfato ferroso até cinco dias antes do exame, antiagregantes e anticoagulantes devem ser suspensos até uma semana antes do exame, embora os que possuam risco tromboembólico devam ser avaliados pelo especialista antes do exame. Os pacientes diarreicos podem ter preparo anterógrado somente (Baracat e Leite, 2007).

Após testar e checar os equipamentos, o paciente é monitorizado com oxímetro de pulso, ECG e pressão arterial, posicionado em decúbito lateral esquerdo (DLE), e o colonoscopista fica à sua direita, em frente a seus equipamentos, é procedida a sedação do paciente e feito o toque retal pra checar-se a adequação do preparo, auxiliando a dilatação anal e analgesia com geleia *anestésica*. Após o toque retal e a sedação, inicia-se a introdução do aparelho, progredindo gradualmente pela luz intestinal, com insuflação aérea, ou com gases específicos como o CO₂, manobras de aspiração e injeção de água, tentando atingir o ceco, que marca um bom parâmetro de efetividade do procedimento (Sakai *et al.*, 2007).

Tecnicamente a colonoscopia é dificultada pela mobilidade tanto do sigmoide como do transversos, manobras que ajudem nessa progressão, ou retificação de alças, são importantes, e a manutenção do sigmoide retificado é a principal chave para o sucesso do exame, além das manobras habituais com o equipamento, as palpações abdominais são importantes auxílios na retificação e diminuição do tamanho das alças, mas têm o inconveniente de serem dolorosas. Em pacientes com cirurgias abdominais anteriores ou

crises anteriores de diverticulite o segmento fixo à parede pélvica, se tem alça formada, pode ser irreduzível, aumentando o risco de perfurações. A progressão criteriosa para atingir o ceco, e completar o exame, é importante para diminuir o risco de intercorrências graves que podem advir de manobras intempestivas e posturas arrogantes do endoscopista em relação ao sucesso, ou fracasso do exame. A intubação do íleo terminal não é obrigatória, mas deve se feita sempre que possível e principalmente nos pacientes com suspeitas doenças inflamatórias intestinais. A retirada do equipamento deve ser tão ou mais cuidadosa que a introdução, pois, sendo a progressão mais difícil geralmente, as visualizações podem estar prejudicadas, sendo uma boa parte delas melhor observadas na volta (Nahas *et al.*, 2007).

Nos casos aonde não foi possível completar o exame, as lesões intransponíveis são a maior causa (45%), seguidas da deficiência do preparo colônico (24%), depois veio a dor (19%), seguidas da dificuldade técnica (5%), da dispneia (3%), e da alteração no nível anestésico (3%) (Nahas *et al.*, 1998).

3.4.2 Indicações

As indicações de colonoscopia são diversas, incluindo as diagnósticas, quando há dúvidas após uma retossigmoidoscopia, ou proctoparasitológico, ou pesquisas de sangue oculto nas fezes, ou enema opaco anterior duvidosos, rastreamento de tumores em populações ou pacientes específicos ou suscetíveis a maior incidência de processos tumorais no cólon. Pesquisas de sangramentos retais, com possibilidade de identificação do local de sangramento, em até 30% (Frascio e Giacosa, 2001).

A pesquisa de pólipos e cânceres retais, suas formas localizações, aspectos, as biópsias e ressecções associadas. Ainda em relação ao câncer, a partir de que, em relação ao intestino grosso, as manifestações clínicas podem ser inespecíficas ou tardias, em pacientes com risco aumentado, ou pós-cirúrgicos, o rastreamento tumoral tem sido útil (Park *et al.*, 2004).

Em relação às doenças inflamatórias intestinais, a colonoscopia é interessante para diferenciação entre elas, seja ela uma retocolite ulcerativa ou Crohn, e na avaliação de sua extensão, no rastreamento de degenerações tumorais, e acompanhamento do tratamento (Bae e Kim, 2014; Naganuma *et al.*, 2015).

Pacientes ileostomizados, ou com anastomose íleo-retal também necessitam de avaliações periódicas (Nahas *et al.*, 2007).

Pacientes com estenoses do cólon, carcinomas, pós-radioterapia (enterocolite actínica), portadores de doença diverticular, e suas patologias associadas como pólipos e angiodisplasias (Sieg *et al.*, 2001).

Colites isquêmicas e seus achados, colites infecciosas duvidosas e suas etiologias variáveis como: Salmonella, Shigella, Campilobacter, Tuberculose Intestinal, Yersínia, e nos portadores de HIV positivo (sarcoma de Kaposi, linfomas, carcinoma epidermoide, proctocolite por citomegalovírus, criptosporidíase) (Nahas *et al.*, 2007).

As colonoscopias terapêuticas podem incluir as polipectomias e suas técnicas variáveis, as colonoscopias para hemostasia, intraoperatórias (delimitação das lesões), descompressiva (volvulo de sigmoide, ou pseudo-obstrutivas, estenoses, próteses), corpos estranhos (Shen *et al.*, 2005; Sánchez *et al.*, 2005).

As contraindicações das colonoscopias incluem o abdome agudo obstrutivo com peritonite, ou perfurativo, diverticulite aguda, pélvis congelada, anastomoses recentes e megacólon tóxico. Pode-se dizer que as contraindicações relativas incluem a gravidez, condição clínica extremamente debilitada, preparo inadequado, falta de cooperação do paciente (Sakai *et al.*, 2007).

3.4.3 Complicações e dificuldades das colonoscopias

A colonoscopia é um procedimento comumente realizado para diagnóstico e tratamento de uma grande variedade de condições clínicas, sintomas e rastreamento e conduta para cânceres e tumores, até 33% descrevem ao menos um sintoma gastrointestinal menor e transitório pós-colonoscopia (Faigel *et al.*, 2002). Segundo Whitlock *et al.* (2008) complicações severas são raras, uma revisão sistemática de 12 estudos em 57.742 colonoscopias, mostraram um risco de efeitos adversos severos na proporção de 2,8 para cada 1000 exames, mas em maior número quando realizada indicações diferentes do rastreamento. Para Waring *et al.* (2003) e Chutkan *et al.* (2004) cerca de 85% das complicações são notadas nos pacientes que tiveram polipectomia, em estudo realizado na Santa Casa de São Paulo, por Formiga *et al.* (2009), onde concluíram que a qualidade do preparo, e a associação de procedimentos na colonoscopia estão diretamente relacionados a morbidade do exame.

Em relação ao preparo do procedimento, as complicações relacionadas aos distúrbios hidroeletrólíticos são as mais frequentes. O manitol pode dar náuseas, vômitos, hipotensão, alterações no sódio, potássio e hemoglobina, distensão abdominal, e explosão por uso de eletrocautério. O polietilenoglicol pode levar a náuseas, vômitos, hipotensão e empachamento principalmente pelo volume usado. A fosfosoda além das náuseas, vômitos e hipotensão, pode alterar o sódio plasmático, devendo ser evitados em nefropatas (Nahas *et al.*, 2007).

Em relação à sedação, a depressão respiratória é o principal evento adverso associado, seu efeito é diminuído pelo uso de oxigênio suplementar

e uso de combinações de medicamentos mais seguras, e por profissional treinado, dependendo do anestésico utilizado podem ocorrer flebites, hipotensão, bradicardia, náuseas e vômitos, em diversos graus e incidências, dependendo do esquema anestésico feito. Além do uso adequado dos anestésicos para cada paciente, devem estar facilmente disponíveis materiais para reanimação e ventilação emergenciais, drogas antagonistas aos anestésicos utilizados e medicações de emergência (Lichtenstein *et al.*, 2008).

A hemorragia, tomados os devidos cuidados, é mais frequentemente associada à polipectomia embora também possa ocorrer em colonoscopias diagnósticas, podendo ser imediatamente após o procedimento ou até semanas após o mesmo (Singaram *et al.*, 1995). Segundo Ko e Dominitz (2010) foram informados sangramentos na frequência de 0,1% a 0,6%, e segundo Warren *et al.* (2009) as incidências de hemorragias foram 2,1 para 1000 pacientes em colonoscopias para rastreamento de doenças, 3,7 para 1000 em diagnósticas sem polipectomia e de 8,7 para 1000 em colonoscopias com polipectomia. Normalmente a hemorragia é autolimitada nas diagnósticas e nas terapêuticas podem necessitar de eletrocoagulação em pulsos, clipagem, uso de adrenalina na mucosa, podem se repetir tardiamente (Nahas *et al.*, 2007).

A perfuração intestinal é a complicação colonoscópica mais grave, com incidência entre 0,17 e 0,3%, com mortalidade de 0,02 a 0,03%, podem ser causadas por manobras inadvertidas, em área de estenose, ruptura de divertículo, hiperinsuflação, nas diagnósticas, e nas terapêuticas além de

mais prevalentes, também são relacionadas ao procedimento realizado. Associado a colocação de próteses colônicas, eletrocoagulação de angiodisplasias, remoção de corpo estranho, mucosectomia (EMR) e submucosectomia (ESD) e dilatação intestinal, temos o aumento da incidência de perfurações em diversos graus, o maior sendo em torno de 10% para as ESD (Nahas *et al.*, 2007; ASGE *et al.*, 2011).

Ainda como complicações temos a laceração da serosa, colites agudas por gluteraldeído, distensão abdominal (pode ser diminuída com o uso de CO₂), bacteremias, devendo ser preconizado o uso de antibiótico terapia profilática os cardiopatas valvares, nos imunodeprimidos e cirróticos com ascite (ASGE *et al.*, 2011).

As complicações cardiopulmonares das colonoscopias, relacionadas à sedação durante o procedimento, vão desde alterações transitórias e sem significado clínico, como a dessaturação de O₂, queda da PaM e alterações no ritmo cardíaco transitórias, até chegarem às complicações mais graves que podem incluir paradas cardiorrespiratórias, arritmias graves, infarto e choque. As complicações leves, sem repercussão tardia ou sequela são pouco informadas habitualmente, portanto, estudos retrospectivos nesse aspecto são muito tendenciosos, estudos prospectivos costumam mostrar uma incidência de 6% a 11% para hipoxemia, e de 5% a 7% para hipotensão, devendo levar em conta que pacientes comprometidos clinicamente, ou idosos são mais suscetíveis, hospitais terciários ou quaternários, terão um maior risco cardiorrespiratório (ASGE *et al.*, 2011).

3.4.4 Particularidades da sedação em colonoscopia

Em relação à sedação para colonoscopia, as diferenças são principalmente no posicionamento do paciente, inicialmente em relação às endoscopias gástricas é o mesmo, ou seja, decúbito lateral esquerdo, mas durante o exame o paciente pode ser mudado para decúbito dorsal horizontal dependente da dificuldade intrínseca do exame, ou técnica do examinador, particularmente as vias aéreas não são ocupadas pelo endoscópio, o que gera uma situação diferente para cada indivíduo, pois para alguns a passagem do tubo pela orofaringe ajuda a retificar a língua e facilita em parte a respiração, enquanto para outros piora, porém há livre acesso à via aérea pelo profissional encarregado pela sedação, facilitando seu manuseio durante as intercorrências cardiorrespiratórias, e como anestesia tópica orofaringolaríngea não é realizada nas colonoscopias, então a aspiração que poderia ser facilitada pelo seu uso inexistente, fato já evidenciado no menor índice dessas complicações relacionadas nas colonoscopias em relação às endoscopias digestivas (Fisher *et al.*, 2006).

As vias aéreas do paciente ficam mais acessíveis, o queixo e a cabeça mais facilmente movimentáveis, facilitando o reposicionamento para desobstrução das vias aéreas advinda do aprofundamento inadvertido da sedação ou características físicas e pessoais envolvidas, a colocação de equipamentos que ajudam melhorar a respiração como máscaras laríngeas ou cânulas de Guedel é possível e mais fácil tecnicamente (Carvalho *et al.*, 2007).

Em relação às características populacionais e patológicas as colonoscopias apresentam uma população geralmente mais idosa e mais

obesa, com todas as particularidades associadas à essa idade mais avançada e à obesidade. Doentes com retocolite ulcerativa (RCU) ou Crohn também são mais frequentes nas colonoscopias do que nas endoscopias, os pacientes nas endoscopias perorais não precisam de preparo intestinal, e evitam suas intercorrências e particularidades, principalmente em relação à desidratação e seus efeitos cardiovasculares deletérios quando associadas à sedação do paciente (Cardin *et al.*, 2012).

4 MÉTODOS

4.1 Casuística

No período de abril de 2013 a dezembro de 2014, foram estudados pacientes agendados, em caráter de rotina, para realizar procedimento de colonoscopia no Serviço de Endoscopia Digestiva do Departamento de Cirurgia Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) (São Paulo - SP) e no Serviço de Endoscopia do Hospital Ana Costa (Santos - SP).

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Ana Costa (Anexo A).

A seleção dos pacientes foi aleatória e dependente da agenda normal das colonoscopias dos serviços participantes do estudo. Foram excluídos do estudo os pacientes em condição clínica classificados em ASA IV ou mais.

O agrupamento dos pacientes foi feito por seleção aleatória do tipo de anestesia em cada dia de coleta de dados. Foi realizado um grupo diferente a cada rotina diária de coleta de dados, como houve diferença no número de anestésias por dia de coleta, foram feitas anestésias aleatoriamente de um ou outro grupo para igualar-se a amostra (Anexo B).

Os pacientes foram avaliados em relação às suas características pessoais e principalmente à propofolemia avaliada cinco minutos após a infusão, no meio do procedimento e ao final do procedimento.

Foram analisados 50 pacientes submetidos à colonoscopia e sedados com o uso de propofol e fentanil, em três protocolos de administração diferentes nos grupos de sedação, a saber:

Grupo 1: infusão intermitente

Grupo 2: infusão contínua manual

Grupo 3: infusão alvo controlada eletronicamente.

4.2 Métodos

4.2.1 Preparo dos pacientes

No preparo dos pacientes foi indicada dieta sem resíduos e rica em líquidos claros e sem corantes nos dias que antecedem o exame, pacientes em uso de sulfato ferroso, tinham a suspensão do medicamento quatro a cinco dias antes do exame, os anticoagulantes e antiagregantes eram suspensos uma semana antes do procedimento, e a insulina era suspensa no dia do exame.

Na véspera do exame após a ingestão de dois a quatro comprimidos de bisacodil 5 mg, dependendo do grau de obstipação, foi utilizada solução de manitol a 20%, diluída em igual volume de água ou suco de laranja ou limão coados, no volume aproximado de pelo menos 10 mL/kg, tomados de 150 mL a 200 mL a cada 15 minutos em no máximo duas horas, esperou-se que as evacuações estivessem claras, caso contrário nova dose de manitol foi iniciada.

No dia do exame, os pacientes foram avaliados pelos profissionais da enfermagem que fizeram as medições dos sinais vitais, aos pacientes portadores de diabetes foi realizada medição da glicemia e foi verificada a condição do preparo do cólon.

Os pacientes foram trocados, dispostos nas macas aonde foram feitos os exames, procedeu-se venoclise destes pacientes com cateteres plásticos de diâmetro 20 G ou 22 G, e instalada solução salina a 0,9% no volume de 500 mL.

Todos os pacientes envolvidos no estudo foram submetidos à anamnese antes do procedimento aonde foram anotados seus parâmetros prévios em formulários próprios, confeccionados para o estudo.

Durante o exame os dados foram salvos nos equipamentos de monitorização e transcritos posteriormente a uma tabela própria para cada paciente.

Os pacientes submetidos ao protocolo foram todos preparados conforme a rotina habitual do serviço no qual era realizado o procedimento.

Após a anamnese foram esclarecidos em relação ao protocolo e da sua participação voluntária no estudo e após isso assinaram o TCLE relativo (Anexo C).

Os pacientes foram monitorizados com eletrocardiografia contínua, oximetria de pulso, capnografia de aspiração, pressão arterial não invasiva e instalados os sensores do BIS.

Todos os pacientes receberam oxigênio suplementar por um cateter nasal no fluxo de 3 L/min.

A colonoscopia independentemente do protocolo ao qual o paciente estava designado, iniciava da maneira habitual, ou seja, em decúbito lateral esquerdo, como exemplificado na Figura 2.

Figura 2 - Exemplo de posicionamento [Fonte: saudedigestiva.blogspot]

Para os parâmetros eletrocardiograma, pulso, pressão arterial e oximetria foram utilizados monitores da marca Dixtal ou Philips.

Para capnografia foram utilizados monitores do tipo de aspiração das marcas Dixtal e Datex-Ohmeda, para tanto foi utilizado um cateter nasal nº 8 de oxigênio preparado imediatamente prévio ao exame, fixado a um cateter idêntico que foi utilizado para administração de O_2 , com uma distância de 4 cm entre a extremidade deles sendo o de administração de O_2 o mais proximal e o de aspiração da amostra de CO_2 o mais distal, mais próximo às vias aéreas do paciente, como exemplificado na Figura 3.

Figura 3 - Cateter capnografia/oxigenação 1

Para o BIS foi utilizado um equipamento da Aspect Medical modelo XP, e eletrodos de captação novos.

As coletas das amostras foram feitas em tubos com gel, identificadas e acondicionadas em geladeiras de isopor com gelo plástico para encaminhamento posterior ao laboratório de análise da propofolemia.

Todos os monitores relacionados aos procedimentos foram sincronizados no mesmo tempo um a um a cada dia de coleta de dados.

4.2.2 Sedação Grupo 1

O Grupo1 foi formado pelos pacientes a serem submetidos à sedação, do tipo infusão intermitente.

O tempo inicial da anestesia foi marcado pela injeção inicial de uma dose de 1 µg por quilo de fentanil.

Um minuto após o fentanil foi feita uma dose inicial de propofol de 1 mg por quilo em um minuto.

As amostras foram colhidas nos diversos momentos do exame que foram informados pelo endoscopista responsável pelo exame e exemplificados na Figura 4.

Figura 4 - Exemplos dos momentos do exame [Fonte: saudedigestiva.blogspot]

A primeira propofolemia foi colhida cinco minutos após a indução.

A segunda propofolemia foi colhida ao atingir-se o ceco.

A terceira propofolemia era colhida ao final do exame, e cinco minutos distante da última dose de propofol.

Após a dose inicial de propofol, neste grupo foram feitas doses intermediárias adicionais de 30 mg de propofol conforme a necessidade clínica do paciente sem levar em conta os valores do BIS percebidos em

cada paciente, as doses de propofol subsequentes foram dadas segundo os eventos clínicos do exame, como agitação ou movimentação, ou necessidade de aprofundamento do nível anestésico para realização de procedimentos cirúrgicos durante a colonoscopia quando a imobilidade é imprescindível.

Os tempos em que foram feitas as doses intermediárias eram anotados juntamente com os eventos que levaram a esta nova dose.

4.2.3 Sedação Grupo 2

O Grupo 2 foi formado pelos pacientes a serem submetidos a sedação do tipo infusão contínua manual.

A solução preparada para o exame consistia de propofol diluído a 0,2%, em solução glicosada a 5%. Estas soluções foram preparadas imediatamente antes do início do exame, eram pesadas juntamente com o equipo de infusão, antes da colocação do propofol, após a colocação do propofol, após o final da infusão de cada uma e completamente vazias para ser descontado o peso do equipo e do frasco, a fim de avaliarmos a dose de propofol utilizada.

A balança utilizada possuía a precisão de 1 g, o local de pesagem teve o prumo verificado e em todas as pesagens a balança era zerada.

O tempo inicial da anestesia foi marcado pela injeção inicial de uma dose de 1µg por quilo de fentanil, a exemplo do Grupo 1.

Pelo menos um minuto após o fentanil era feita uma dose inicial de propofol de 1 mg/kg em 1 minuto, aspirados por uma seringa e injetados em

um minuto, esta dose, para a diluição feita equivalia ao peso do paciente dividido por dois em mililitros da solução diluída.

Após esta dose inicial foi iniciada uma infusão contínua de aproximadamente 100 µg/kg/min de propofol que, para esta solução em questão, equivale a aproximadamente a um gotejamento de uma gota por quilo do paciente nos equipamentos utilizados nos quais 20 gotas equivalem a 1 mL.

O gotejamento era variado, do mesmo modo que no Grupo 1, de acordo com os parâmetros clínicos do paciente, para mais ou menos, de acordo com as necessidades individuais, e anotadas as mudanças.

Caso a reatividade do paciente fosse importante e o aprofundamento imediato fosse necessário, um *bolus* intermediário aspirado do próprio frasco da infusão, de 30 mg (15 mL da solução), era efetuado, e os parâmetros anotados.

O gotejamento foi encerrado quando se previa aproximadamente cinco minutos para o final do exame, quando o endoscopista já estava no cólon descendente e não havia previsão de biópsias ou polipectomias ou outros procedimentos, caso fossem necessários, a infusão continuava normalmente, os aprofundamentos para os procedimentos foram efetuados, desligada a infusão, mesmo que o procedimento terminasse, a coleta da terceira propofolemia ocorria cinco minutos após o término do exame colonoscópico.

A primeira propofolemia foi colhida cinco minutos após a indução.

A segunda propofolemia foi colhida ao atingir-se o ceco.

A terceira propofolemia foi colhida ao final do exame, e cinco minutos distante da última dose de propofol.

4.2.4 Sedação Grupo 3

O Grupo 3 foi formado pelos pacientes a serem submetidos a TCI, que no grupo em questão foi utilizada a bomba de nome Diprifusor[®], com a droga padronizada a todos os pacientes, o Diprivan PFS, que consiste em uma seringa pré-preparada, contendo 50 mL de propofol a 1%.

O tempo inicial da anestesia foi marcado pela injeção inicial de uma dose de 1 µg por quilo de fentanil, a exemplo dos Grupos 1 e 2.

Após esta dose inicial de fentanil, para este grupo, foi iniciada a infusão endovenosa de propofol do pelo Diprifusor[®], que previamente estava programado de acordo com o peso, sexo e idade de cada paciente, com uma indução pré-programada de um minuto até a dose alvo de 4 µg/mL, após esta dose inicial ser feita, reprogramou-se a bomba inicialmente para 2 µg/mL.

Como nos outros dois grupos esta dose subsequente foi reajustada de acordo com os parâmetros clínicos do exame, estas alterações de dose foram anotadas no tempo em que foram feitas, e o critério adotado para esta mudança.

A primeira propofolemia era colhida cinco minutos após a indução.

A segunda propofolemia era colhida ao atingir-se o ceco.

A terceira propofolemia era colhida ao final do exame, e cinco minutos distante da última dose de propofol.

4.2.5 Parâmetros clínicos

Os pacientes do estudo foram todos monitorizados clinicamente conforme mostrado na Figura 5 com:

- Eletrocardiograma contínuo
- Pressão arterial não invasiva automática, programada para medidas de dois em dois minutos, salvas em tabelas e transcritos à planilha de cada paciente ao final do exame para cada um individualmente.
- Capnografia de aspiração, com amostra colhida por um cateter nasal diferente daquele que administrava o oxigênio suplementar, com uma diferença de 4 cm entre as pontas de um e do outro cateter para diminuir o erro da medida da capnografia causada pela diluição do O₂ suplementar.
- BIS de quatro canais, com parâmetros salvos em tabela de minuto a minuto e fotografados ao final do exame para cada paciente, para posterior transcrição na tabela.
- Folha de tempos e eventos, para cada exame, aonde foram anotados os eventos relativos a cada exame individualmente no decorrer do tempo.

Figura 5 - Exemplo monitorização

4.2.6 Avaliação laboratorial

4.2.6.1 Dados gerais

A avaliação do parâmetro laboratorial do exame, a propofolemia foi feita de acordo com coletas no decorrer do tempo do exame e estabelecidas da seguinte maneira:

- A primeira propofolemia foi colhida cinco minutos após a indução com o propofol.
- A segunda propofolemia foi colhida ao atingir-se o ceco.
- A terceira propofolemia foi colhida ao final do exame, ou em momento próximo a ele, e cinco minutos distante da última dose de propofol nos três grupos em questão.

4.2.6.2 Aspectos técnicos da dosimetria

As amostras foram colhidas, identificadas e imediatamente acondicionadas em local refrigerado, no qual permaneceram até a chegada ao laboratório de análise.

As amostras foram analisadas em um equipamento de cromatografia líquida de alta performance (HPLC), que faz as dosagens plasmáticas da propofolemia.

4.2.7 Complicações e eventos adversos

Durante o exame colonoscópico, dos pacientes do presente estudo, foram anotados os eventos adversos que aconteceram, no momento em que eles ocorreram, sua intensidade e resposta associada a ele. Após todos os exames estes efeitos adversos e as respostas relacionadas a cada um deles foram catalogados e transcritos às planilhas para análise estatística.

4.2.8 Critérios para liberação do paciente

Os pacientes foram liberados para sala de recuperação após o final do exame, e quando estavam conscientes, orientados e clinicamente estáveis.

4.2.9 Exame colonoscópico

Os pacientes foram monitorizados, a oferta de oxigênio suplementar estabelecida e foram posicionados em decúbito lateral esquerdo. Feitas as pré-induções com o fentanil, foram iniciadas as infusões de propofol conforme o grupo ao qual o paciente fez parte.

Os exames colonoscópicos foram iniciados após autorização do pesquisador, após a indução com o propofol e avaliados clinicamente.

Os exames se iniciaram com o toque retal, a fim de avaliar o preparo do colo, dilatar inicialmente o ânus e anestesiá-lo topicamente o orifício anal do paciente com lidocaína geleia a 2%.

Após o toque retal, caso não houvesse constatação de preparo deficiente ou reatividade exacerbada dos pacientes, o colonoscópio foi introduzido e manobrado, auxiliado pela insuflação de ar e aspiração para facilitar sua introdução e progressão.

Durante a progressão do equipamento, as características pessoais de cada paciente avaliado, dos examinadores, e do procedimento proposto levam a manobras diversas, no intuito de introduzir e retificar o aparelho, algumas destas manobras, as quais incluem: modificação do decúbito do paciente, palpações abdominais profundas, uso do torque, da insuflação, e aspiração em diversos graus, dependendo da dificuldade de cada exame e da habilidade do examinador; quando ocasionaram reações que foram consideradas relevantes ou que exigiram o maior aprofundamento anestésico do paciente, foram anotadas para cada paciente.

A colonoscopia foi considerada satisfatória quando o ceco foi alcançado.

4.2.10 Análise de custos

Para a elaboração dos custos dos procedimentos foi elaborada uma planilha para cada Grupo individualmente com cada item relacionado somente ao uso do propofol, pois somente este foi diferente para cada grupo analisado.

A precificação foi feita, utilizando-se tanto do Brasíndice da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), como o da pesquisa direta com fornecedores, utilizando-se o valor mais baixo descritos a seguir, para cada grupo:

Grupo 1

A cada 200 mg de propofol utilizados durante o exame neste grupo, o custo estimado do material e as drogas relacionados foi:

Um frasco-ampola de propofol a 1% de 200 mg ao preço médio de R\$ 4,00.

Uma seringa de 20 mL ao preço médio de R\$ 0,31.

Uma agulha 30 x 12 para aspiração da droga ao preço médio de R\$ 0,58.

Grupo 2

A cada 600 mg de propofol utilizados durante o exame neste grupo, o custo estimado com material e as drogas relacionados foi:

Três frascos-ampola de propofol a 1% de 200 mg, totalizando 600 mg ao custo médio estimado de R\$ 12,00.

Uma seringa de 20 mL ao preço médio de R\$ 0,31.

Uma agulha 30 x 12 para aspiração da droga.

Um soro glicosado a 5% de 250 mL ao custo médio de R\$ 2,35.

Um equipo de soro para administração do propofol, ao custo médio de R\$ 2,55.

Grupo 3

A cada 500 mg de propofol utilizados durante o exame neste grupo, o custo estimado com material e as drogas relacionados foi:

Uma seringa Diprivan PFS[®] de 500 mg a 1% para utilização na Bomba de TCI Diprifusor[®], ao custo médio de R\$ 104,60.

Uma extensão plástica para conexão do Diprivan PFS à torneira de três vias, ao custo médio de R\$ 2,92.

4.2.11 Análise estatística

Supondo encontrar diferença na propofolemia ao final do procedimento de pelo menos um desvio padrão entre o melhor e o pior grupo testado a amostra mínima necessária para realização do estudo com confiança de 95% e poder de 70% é de 17 pessoas em cada grupo baseado na comparação de médias para três grupos com uso de análises de variâncias (ANOVA) (Neter *et al.*, 1996).

As características pessoais quantitativas foram descritas segundo grupos com uso de medidas resumo [média, desvio padrão (DP), mediana, mínimo e máximo] e comparadas entre os grupos com uso de ANOVA (Neter *et al.*, 1996). O sexo e o estado físico da ASA foram descritos

segundo grupos com uso de frequências absolutas e relativas e verificada a existência de associação entre sexo e grupos com uso do teste da razão de verossimilhanças (Kirkwood e Sterne, 2006) e o ASA foi comparado entre os grupos com uso do teste Kruskal-Wallis (Neter *et al.*, 1996).

As medidas de propofolemia foram descritas segundo tipo de infusão e momentos de avaliação com uso de médias e desvios padrões, ilustrados os resultados com uso do gráfico de perfis médios segundo tipo de infusão e os respectivos erros padrões e comparados entre os tipos de infusão e momentos de avaliação com uso de ANOVA com medidas repetidas com dois fatores seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni (Neter *et al.*, 1996) para verificar entre quais momentos ocorrem as diferenças na propofolemia.

Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 Análise das Características Gerais dos Pacientes

As características clínicas gerais dos pacientes, foram estatisticamente semelhantes nas características pessoais avaliadas e no ASA ($p > 0,05$).

Em relação ao estado físico não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,945$), e uma proporção equilibrada de pacientes saudáveis ASA I e, com doenças leves não limitantes ASA II, na amostra tiveram somente três pacientes com ASA III, um em cada grupo.

Em relação à idade ($p = 0,896$), sexo ($p = 0,976$), altura ($p = 0,947$) e IMC ($p = 0,406$), a amostra avaliada também não apresentou diferença entre os grupos, com a média em anos dos pacientes avaliados foi de 53,1 anos ($DP \pm 13,9$), média do peso 73,2 kg ($DP \pm 14,6$), média de altura de 1,60 m ($DP \pm 0,1$) IMC de 26,9 ($DP \pm 4,8$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Descrição das características pessoais avaliadas nos pacientes segundo tipo de infusão

Variável	Grupo1 (N = 16)	Grupo 2 (N = 17)	Grupo 3 (N = 17)	Total (N = 50)	p
Sexo, n (%)					0,976
Feminino	9 (56,2)	9 (52,9)	9 (52,9)	27 (54)	
Masculino	7 (43,8)	8 (47,1)	8 (47,1)	23 (46)	
ASA, n (%)					0,945#
I	5 (31,2)	6 (35,3)	5 (29,4)	16 (32)	
II	10 (62,5)	10 (58,8)	11 (64,7)	31 (62)	
III	1 (6,2)	1 (5,9)	1 (5,9)	3 (6)	
Idade (anos)					0,896**
média (DP)	51,9 (11,5)	54,2 (16)	53,2 (14,4)	53,1 (13,9)	
mediana (mín.; máx.)	53 (28; 70)	58 (18; 85)	55 (32; 78)	55,5 (18; 85)	
Peso (kg)					0,340**
média (DP)	70,7 (12,9)	71,4 (14,8)	77,5 (15,7)	73,2 (14,6)	
mediana (mín.; máx.)	69 (47; 90)	73 (38; 90)	72 (51; 110)	72 (38; 110)	
Altura (m)					0,947**
média (DP)	1,65 (0,11)	1,64 (0,11)	1,65 (0,1)	1,65 (0,1)	
mediana (mín.; máx.)	1,67 (1,49; 1,82)	1,65 (1,48; 1,88)	1,65 (1,5; 1,83)	1,65 (1,48; 1,88)	
IMC (kg/m²)					0,406**
média (DP)	26,1 (4,3)	26,5 (5,1)	28,2 (5,1)	26,9 (4,8)	
mediana (mín.; máx.)	26,4 (17,9; 35,8)	25,6 (14; 33,6)	27,2 (20,6; 40,1)	26,9 (14; 40,1)	

Teste qui-quadrado; # Teste Kruskal-Wallis; ** ANOVA
ASA = American Society of Anesthesiology; DP Desvio padrão; mín = Mínimo; máx = máximo

5.2 Análise da Propofolemia

Na propofolemia houve semelhança entre os grupos.

A Tabela 2 e o Gráfico 1 demonstram que não há diferença na propofolemia entre os tipos de infusão utilizadas e demonstra redução da propofolemia ao longo do procedimento em todos os tipos de infusão.

Tabela 2 - Descrição da propofolemia segundo tipo da infusão ao longo dos momentos de avaliação

Momento	Tipo de infusão								
	Grupo 1			Grupo 2			Grupo 3		
	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	N
5 minutos após Infusão	3,23	0,88	16	3,12	0,89	17	3,24	0,87	17
Meio do procedimento	2,15	0,68	16	2,12	0,73	17	2,14	0,76	17
Final do procedimento	1,07	0,41	16	1,20	0,53	17	1,21	0,48	17

DP Desvio padrão

Gráfico 1 - Perfis médios da propofolemia e respectivos erros padrões segundo tipo de infusão

O comportamento médio dos pacientes dos três tipos de infusão foi estatisticamente igual ao longo dos momentos de avaliação ($p = 0,830$), não havendo diferença média estatisticamente significativa entre os tipos de infusão ($p = 0,964$), mas houve diferença média da propofolemia entre os momentos de avaliação independente do tipo de infusão utilizada ($p < 0,001$) (Tabela 3).

Tabela 3 - Resultado da ANOVA para comparação da propofolemia entre tipos de infusão e momentos de avaliação

Fator	p
Tipo de infusão	0,964
Momento	< 0,001
Tipo de infusão ao longo dos Momentos	0,830

A Tabela 4 mostra que a propofolemia média reduziu estatisticamente a cada momento de avaliação em ambos os tipos de infusão ($p < 0,001$).

Tabela 4 - Resultado das comparações múltiplas da propofolemia entre os momentos de avaliação

Comparação	Diferença média	Erro padrão	p	IC (95%)	
				Inferior	Superior
5 minutos após Infusão Meio do procedimento	1,06	0,09	< 0,001	0,85	1,28
5 minutos após Infusão Final do procedimento	2,03	0,12	< 0,001	1,74	2,33
Meio do procedimento Final do procedimento	0,97	0,08	< 0,001	0,79	1,16

Comparações múltiplas de Bonferroni

5.3 Análise dos Parâmetros Clínicos e Consumo da Droga Durante o Exame

Foram avaliados nos diferentes grupos o consumo de propofol/kg/min, o custo do propofol, o menor valor de BIS alcançado após a indução e o tempo para chegar ao menor valor, o tempo do exame, o número de agitações por hora, a queda de saturação de oxigênio abaixo de 90% em tempo menor que cinco minutos, as percepções de obstruções de vias aéreas percebidas pelas alterações na curva de capnografia dos pacientes avaliados, e a necessidade do uso de escopolamina para facilitação do exame, solicitada pelo endoscopista.

Não houve diferença significativa na média do consumo do propofol/kg/min entre os grupos ($p = 0,748$) com média de consumo em 130 $\mu\text{g/kg/min}$ e desvio padrão de 40 $\mu\text{g/kg/min}$.

Não houve diferença significativa entre a média do menor valor de BIS alcançado ($p = 0,871$), com média de 44,6 e desvio padrão de 11,9 e a média do tempo para atingi-lo ($p = 0,052$), com valor de médio de 20,4 minutos e desvio padrão de 16,2 minutos.

Não houve diferença significativa entre o tempo médio do exame ($p = 0,123$), levando em média 34,8 minutos com desvio padrão de 18,5 minutos.

Em relação à queda na saturação de oxigênio abaixo de 90% não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados ($p = 0,054$), com 6 (12%) casos, apresentando dessaturação resolvida em menos de cinco minutos, porém o Grupo 3 apresentou 4 (23,5%) casos, enquanto o Grupo 2 apresentou 2 (11,8%) casos 11,8%, e o Grupo 1 não apresentou nenhuma queda na saturação de oxigênio abaixo de 90%.

Em relação às obstruções de vias aéreas obstrução de vias aéreas percebida não houve diferença estatística entre os Grupos ($p = 0,543$), neste parâmetro representando 32% da amostra.

O uso de escopolamina durante o exame não apresentou diferença significativa entre os grupos ($p = 0,250$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Descrição dos parâmetros avaliados durante o procedimento Grupo e resultado dos testes comparativos

Variável	Grupo1 (N = 16)	Grupo 2 (N = 17)	Grupo 3 (N = 17)	Total (N = 50)	p
Propofol/kg/min exame					
Média (DP)	0,12 (0,05)	0,13 (0,04)	0,13 (0,03)	0,13 (0,04)	0,748**
Mediana (mín.; máx.)	0,1 (0,08; 0,27)	0,12 (0,07; 0,19)	0,11 (0,07; 0,19)	0,11 (0,07; 0,27)	
Custo do Propofol					
Média (DP)	7 (3,1)	17,5 (0)	112,7 (25,4)	46,5 (50,3)	< 0,001#
Mediana (mín.; máx.)	4,9 (4,9; 14,7)	17,5 (17,5; 17,5)	106,5 (106,5; 211,1)	17,5 (4,9; 211,1)	
Menor valor de BIS					
Média (DP)	45,8 (13,5)	44,7 (12,6)	43,5 (10,2)	44,6 (11,9)	0,871**
Mediana (mín.; máx.)	46,5 (17; 72)	45 (22; 63)	42 (27; 61)	45 (17; 72)	
Tempo de indução ao menor valor de BIS					
Média (DP)	16,1 (18,4)	28,1 (17,1)	16,9 (10)	20,4 (16,2)	0,052**
Mediana (mín.; máx.)	12,5 (3; 79)	20 (6; 56)	16 (4; 41)	16,5 (3; 79)	
Tempo exame (min.)					
Média (DP)	30,1 (23)	37,1 (15,2)	36,9 (17,1)	34,8 (18,5)	0,123#
Mediana (mín.; máx.)	23,5 (10; 97)	37 (12; 62)	33 (20; 80)	29,5 (10; 97)	
Agitações/hora					
Média (DP)	6,2 (4,6)	1,4 (2,1)	1,6 (1,9)	3 (3,8)	0,001#
Mediana (mín.; máx.)	5,2 (0; 14,4)	0 (0; 6,3)	1 (0; 5,2)	1,5 (0; 14,4)	

Continua

Variável		Grupo1 (N = 16)	Grupo 2 (N = 17)	Grupo 3 (N = 17)	Total (N = 50)	p
Queda SaO ₂ (< 89 em menos 5min), n (%)						0,054*
Não		16 (100)	15 (88,2)	13 (76,5)	44 (88)	
Sim		0 (0)	2 (11,8)	4 (23,5)	6 (12)	
Obstrução Vias Aéreas, n (%)						0,543
Não		11 (68,8)	13 (76,5)	10 (58,8)	34 (68)	
Sim		5 (31,2)	4 (23,5)	7 (41,2)	16 (32)	
Escopolamina, n (%)						0,250*
Não		16 (100)	16 (94,1)	15 (88,2)	47 (94)	
Sim		0 (0)	1 (5,9)	2 (11,8)	3 (6)	

Teste qui-quadrado; * Teste da razão de verossimilhanças; # Teste Kruskal-Wallis; ** ANOVA
DP Desvio padrão; min = Mínimo; máx = máximo

Com relação às agitações médias por hora de exame houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). Pode-se observar que as agitações por hora foram estatisticamente maiores para o Grupo 1 que para os demais grupos ($p < 0,005$), porém semelhantes entre os Grupos 2 e 3 ($p = 0,715$) com a média de três agitações por hora e desvio padrão de 3,8 no total dos indivíduos analisados, o Grupo 1 apresentou em média 6,2 agitações por hora com desvio padrão de 4,6, o Grupo 2 apresentou 1,4 agitações por hora com desvio padrão de 2,1 e o Grupo 3 apresentou 1,6 agitações por hora com desvio padrão de 1,9 (Tabela 6 e Gráfico 2).

Tabela 6 - Resultado das comparações múltiplas entre os tipos de indução para os parâmetros do procedimento que apresentaram diferença estatisticamente significativa

Variável	Comparação	p
Agitações/ hora*	Grupo 1 - Grupo 2	< 0,001
	Grupo 1 - Grupo 3	0,002
	Grupo 2 - Grupo 3	0,715
Custo do Propofol*	Grupo 1 - Grupo 2	< 0,001
	Grupo 1 - Grupo 3	< 0,001
	Grupo 2 - Grupo 3	< 0,001

Comparações múltiplas de Dunn

Gráfico 2 - Agitações por hora

Em relação ao custo do propofol utilizado, foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre todos os grupos ($p < 0,001$), sendo menor no Grupo 1 e maior no Grupo 3, entre os Grupos comparados individualmente esta diferença estatística se mantém (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Custo do propofol

Pode-se observar que houve diferença estatisticamente significativa nas pressões arteriais iniciais sistólicas ($p = 0,008$), diastólica ($p = 0,018$) e média ($p = 0,008$), porém após a indução, a média das pressões arteriais sistólica ($p = 0,440$), diastólica ($p = 0,960$) e média ($p = 0,815$), e as menores pressões alcançadas não foram estatisticamente diferentes entre os grupos em relação à menor média sistólica ($p = 0,656$), diastólica ($p = 0,783$) e média ($p = 0,993$). Não houve diferença estatística em relação à frequência cardíaca inicial ($p = 0,453$), média após indução ($p = 0,702$), e menor frequência cardíaca alcançada ($p = 0,788$) (Tabelas 7 e 8).

As alterações máximas das pressões sistólicas ($p = 0,035$), diastólicas ($p = 0,03$) e média ($p = 0,05$) e a redução média da pressão arterial média ($p = 0,012$) apresentaram diferenças médias estatisticamente significativas entre os Grupos.

Tabela 7 - Descrição das pressões avaliadas durante o procedimento e alterações destes parâmetros segundo grupos e resultado das comparações

Variável	Grupo1 (N = 16)	Grupo 2 (N = 17)	Grupo 3 (N = 17)	Total (N = 50)	p
PaS inicial					0,008
Média (DP)	134,1 (13,5)	144,5 (15,2)	150,7 (15,4)	143,2 (16)	
Mediana (mín.; máx.)	135 (105; 154)	149 (107; 170)	155 (118; 176)	145 (105; 176)	
PaS média após indução					0,440
Média (DP)	112,7 (12)	113,5 (12)	118,8 (19,3)	115 (14,9)	
mediana (mín.; máx.)	112,9 (89,5; 132,5)	113,8 (91,9; 140,1)	115,3 (79,8; 158,8)	113,9 (79,8; 158,8)	
Menor PaS após indução					0,656
Média (DP)	97,7 (11,5)	96,5 (9,6)	100,9 (19,5)	98,4 (14,1)	
Mediana (mín.; máx.)	97 (82; 117)	96 (76; 116)	98 (55; 137)	96,5 (55; 137)	
PaD inicial					0,018
Média (DP)	70,4 (12,4)	83 (12,8)	79,7 (12,9)	77,8 (13,5)	
Mediana (mín.; máx.)	72 (52; 93)	84 (56; 104)	79 (62; 108)	79 (52; 108)	
PaD média após indução					0,960
Média (DP)	61,4 (8)	62,5 (10,2)	62,1 (12,5)	62 (10,2)	
Mediana (mín.; máx.)	60 (46,5; 76,3)	60,8 (44,4; 86,8)	60 (42,9; 93,1)	60,8 (42,9; 93,1)	
Menor PaD após indução					0,783
Média (DP)	51,8 (8,5)	51 (9,6)	49,3 (12,4)	50,7 (10,2)	
Mediana (mín.; máx.)	50 (40; 71)	51 (32; 77)	47 (31; 77)	49 (31; 77)	

Continua

Continuação				
Variável	Grupo1 (N = 16)	Grupo 2 (N = 17)	Grupo 3 (N = 17)	Total (N = 50)
PaM inicial				
Média (DP)	91,4 (11,1)	103,5 (12,4)	103,2 (12,4)	99,5 (13)
Mediana (mín.; máx.)	93 (72; 107)	104 (78; 122)	103 (81; 126)	102 (72; 126)
0,008				
PaM média após indução				
média (DP)	78,4 (8,9)	79,5 (10,3)	80,9 (14,4)	79,6 (11,3)
mediana (mín.; máx.)	77,1 (60,8; 92,5)	78,6 (60,1; 100,6)	79,6 (55; 112,4)	78,4 (55; 112,4)
0,815				
Menor PaM após indução				
Média (DP)	68,1 (9,1)	67,8 (8,6)	67,7 (14,6)	67,9 (10,9)
Mediana (mín.; máx.)	66 (54; 84)	68 (47; 86)	64 (39; 96)	66,5 (39; 96)
0,993				
Redução média PaS após indução				
Média (DP)	21,4 (10,6)	31 (11,2)	31,9 (17,7)	28,2 (14,1)
Mediana (mín.; máx.)	22,6 (6,3; 37,8)	30,2 (9,3; 62,5)	25,3 (5,4; 73,2)	26,9 (5,4; 73,2)
0,061				
Redução média PaD após indução				
Média (DP)	8,9 (9,1)	20,5 (10,8)	-13,4 (132,1)	5,3 (77,2)
Mediana (mín.; máx.)	12 (-6; 21,3)	18,8 (3,7; 43,6)	14,9 (-524; 45,1)	16,2 (-524; 45,1)
0,437				
Redução média PaM após indução				
Média (DP)	13 (8,3)	24 (10,2)	22,3 (13,2)	19,9 (11,7)
Mediana (mín.; máx.)	12,9 (-0,7; 24,8)	21,7 (7,6; 45,3)	15,5 (4,4; 55)	19 (-0,7; 55)
0,012				
Continua				

Variável	Conclusão			
	Grupo1 (N = 16)	Grupo 2 (N = 17)	Grupo 3 (N = 17)	Total (N = 50)
Maior redução PaS após indução				
Média (DP)	36,4 (12,5)	47,9 (14)	49,8 (19)	44,9 (16,3)
Mediana (mín.; máx.)	37,5 (16; 56)	45 (19; 78)	42 (26; 98)	42 (16; 98)
Maior redução PaD após indução				
Média (DP)	18,6 (8,3)	32 (13,3)	30,4 (12,3)	27,2 (12,8)
Mediana (mín.; máx.)	20,5 (5; 30)	30 (12; 56)	27 (14; 57)	26 (5; 57)
Maior redução PaM após indução				
Média (DP)	23,3 (7,9)	35,7 (13)	35,5 (13,7)	31,7 (13)
Mediana (mín.; máx.)	24 (8; 36)	32 (14; 56)	30 (20; 71)	28,5 (8; 71)

ANOVA

DP Desvio padrão; min = Mínimo; máx = máximo; PaS = Pressão arterial sistólica; PaD - Pressão arterial diastólica; PaM = Pressão arterial média;

FC = Frequência cardíaca.

Tabela 8 - Descrição das frequências cardíacas avaliadas durante o procedimento e alterações destes parâmetros segundo grupos e resultado das comparações

Variável	Grupo1 (N = 16)	Grupo 2 (N = 17)	Grupo 3 (N = 17)	Total (N = 50)	p
FC inicial					
Média (DP)	80,9 (15)	87,5 (18,7)	81,7 (15,8)	83,4 (16,5)	0,453
Mediana (mín.; máx.)	76,5 (60; 118)	85 (58; 126)	76 (55; 118)	81,5 (55; 126)	
FC Média após indução					
Média (DP)	77,6 (12,5)	81,2 (16,5)	77,4 (14,5)	78,7 (14,4)	0,702
Mediana (mín.; máx.)	78,8 (57; 107,8)	83,9 (57,1; 119,3)	72,5 (57; 108,7)	78,2 (57; 119,3)	
Menor FC após indução					
Média (DP)	70,6 (13,3)	73,8 (15,5)	72,6 (11,9)	72,4 (13,4)	0,788
Mediana (mín.; máx.)	71,5 (47; 101)	72 (52; 114)	69 (55; 100)	72 (47; 114)	
Redução média FC após indução					
Média (DP)	3,3 (8,4)	6,4 (5,9)	4,2 (6,9)	4,7 (7,1)	0,452
Mediana (mín.; máx.)	2,6 (-10,9; 22,6)	6,3 (-2,9; 22,7)	5,4 (-6,7; 18,6)	4 (-10,9; 22,7)	
Maior redução FC após indução					
Média (DP)	10,3 (9,1)	13,7 (8,2)	9 (10,4)	11 (9,3)	0,328
Mediana (mín.; máx.)	11 (-6; 32)	12 (5; 34)	11 (-20,3; 31)	11 (-20,3; 34)	

ANOVA
DP Desvio padrão; min = Mínimo; máx = Máximo; PaS = Pressão arterial sistólica; PaD - Pressão arterial diastólica; PaM = Pressão arterial média;
FC = Frequência cardíaca.

Observa-se que a pressão arterial sistólica (PaS) inicial do Grupo 1 apresentou semelhança ($p = 0,145$) quando comparada ao Grupo 2 e diferença significativa ($p = 0,007$) comparada ao Grupo 3. Em relação à pressão diastólica inicial o Grupo 1 apresentou diferença ($p = 0,019$) entre o Grupo 2, e semelhante entre o Grupo 3, entre os Grupo 2 e o 3 não há diferença estatística. Em relação à pressão arterial média inicial, há diferença estatística entre o Grupo 1 comparado ao Grupo 2 ($p = 0,017$) e se comparado ao Grupo 3 ($p = 0,020$), em relação à pressão arterial média inicial não há diferença estatística entre os Grupo 2 e o 3 ($p > 0,999$). Em relação à redução média da pressão arterial média após a indução há diferença estatística significativa entre os Grupo 1 e 2 ($p = 0,016$), entre os Grupo 1 e 3 não há ($p = 0,052$) e entre os Grupos 2 e 3 também não ($p > 0,999$). Em relação à maior redução da pressão arterial sistólica após a indução, há diferença estatística significativa entre os Grupos 1 e 3 ($p = 0,05$) e semelhança entre os Grupos 1 e 2 ($p = 0,111$) e entre os Grupos 2 e 3 ($p > 0,999$). Em relação à maior redução da pressão arterial diastólica (PaD) após a indução, há diferença estatística significativa entre os Grupos 1 e 2 ($p = 0,005$) e Grupos 1 e 3 ($p = 0,016$) e semelhança e entre os Grupos 2 e 3 ($p > 0,999$). Em relação à maior redução da pressão arterial média após a indução, há diferença estatística significativa entre os Grupos 1 e 2 ($p = 0,013$) e Grupos 1 e 3 ($p = 0,014$) e semelhança e entre os Grupos 2 e 3 ($p > 0,999$) (Tabela 9).

Variável	Comparação	Diferença média	Erro padrão	p	IC (95%)	Conclusão
Maior redução PaD após indução	Grupo 1 - Grupo 2	-13,38	4,03	0,005	-23,38	-3,37
	Grupo 1 - Grupo 3	-11,79	4,03	0,016	-21,80	-1,78
	Grupo 2 - Grupo 3	1,59	3,97	> 0,999	-8,27	11,44
Maior redução PaM após indução	Grupo 1 - Grupo 2	-12,46	4,14	0,013	-22,74	-2,17
	Grupo 1 - Grupo 3	-12,28	4,14	0,014	-22,56	-2,00
	Grupo 2 - Grupo 3	0,18	4,08	> 0,999	-9,95	10,30

Comparações múltiplas de Bonferroni

PaS = Pressão arterial sistólica; PaD - Pressão arterial diastólica; PaM = Pressão arterial média.

6 DISCUSSÃO

O uso de sedação para procedimentos endoscópicos é preferido pela maioria dos pacientes durante a colonoscopia, e o uso de sedativos durante o procedimento pode propiciar um melhor êxito da colonoscopia e a visualização completa do cólon, com maior taxa de detecção de pólipos ou outras lesões associadas (Radaelli *et al.*, 2008).

A sedação para procedimentos endoscópicos varia largamente, tradicionalmente é efetuada com uma combinação de opioides com benzodiazepínicos, mais recentemente devido às características farmacodinâmicas e farmacocinéticas do propofol (2,6 diisopropylfenol), introduzido na prática clínica em 1989, seu uso tem sido estudado e ampliado, atualmente ele é considerado um ótimo agente de indução e manutenção do procedimento anestésico devido ao seu curto período de ação, rápida recuperação do paciente e com poucos efeitos residuais (Sebel e Lowdon, 1989; Shafer, 1993; Duval Neto, 2004), o que, segundo Singh *et al.* (2013) o torna eficiente nos procedimentos ambulatoriais quando esta característica é indispensável para que a alta seja rápida e segura.

Em relação à colonoscopia a sedação pode levar a uma melhor aceitação do paciente ao exame e determinar uma maior quantidade de exames colonoscópicos completos com visualização do ceco e íleo terminal, o uso do propofol par estes procedimentos se demonstra vantajoso em

termos de uma recuperação mais rápida e maior satisfação do paciente sem, no entanto, aumentar a incidência de efeitos colaterais quando comparados a outras combinações utilizadas tradicionalmente como benzodiazepínicas comparados a opioides (Singh *et al.*, 2013).

Em outros estudos uso do propofol foi seguro e confortável e, quando comparado a outras combinações habituais de anestésicos usados para sedação durante procedimentos endoscópicos digestivos ou colonoscópicos, apresentou um melhor grau de satisfação do paciente, menos sensação de dor durante o procedimento e um período mais curto de recuperação embora com maiores efeitos adversos no sistema cardiovascular e respiratório (Amornyotin *et al.*, 2013). Outro estudo randomizado controlado foi realizado comparando o uso de propofol com outras combinações habituais de anestésicos e demonstrou uma recuperação mais rápida nos pacientes nos quais ele fora utilizado, em graus diferentes nos diversos ensaios clínicos realizados, evidenciados em uma revisão sistemática (McQuaid e Laine, 2008).

Em relação à administração do propofol durante o procedimento, vários autores relataram que a mesma é feita tanto por médicos anestesistas, quanto por não anesthesiologistas como os endoscopistas, ou ainda por enfermeiros treinados em anestesia (Meining *et al.*, 2007; McQuaid e Laine, 2008; Cohen, 2008; Thomson *et al.*, 2010; Cohen *et al.*, 2010; Fanti e Testoni., 2010; Dinis-Ribeiro e Vargo, 2010). Porém no Brasil, de acordo com a Resolução nº 1.670 do Conselho Federal de Medicina, há necessidade de outro profissional médico, responsável pelo procedimento anestésico quando a sedação for em nível moderado ou profundo, isso

deve-se à maior suscetibilidade desse paciente a efeitos adversos nesses níveis de sedação (CFM, 2003).

No presente estudo foram avaliados 50 pacientes divididos em três grupos de diferentes modos de administração do propofol associado ao fentanil, em que as doses iniciais de fentanil foram fixas, independentemente do grupo ao qual o paciente estava alocado, efetuadas sempre anteriormente a uma dose de indução inicial do propofol, fixa para os dois grupos de infusão manual em 1 mg/kg-1, efetuadas em um minuto e no grupo de TCI, controlada eletronicamente pelo Diprifusor[®], utilizando o modelo Marsh de cálculo, esta dose era fixada em 4 mcg/mL num período de indução inicial de um minuto, pois não havia a possibilidade de programar o equipamento em ml/kg-1 e esta dose de indução que é habitualmente utilizada e no cálculo da bomba equivale também a 1 mg/kg-1. Este risco de viés também foi descrito em uma revisão sistemática (Leslie *et al.*, 2008). Porém, foi procurada uma minimização do mesmo fixando a dose inicial nos três grupos, diferentemente do que foi descrito em relação aos estudos avaliados na revisão sistemática.

O padrão de infusão de propofol após a indução também foi padronizado, pois da mesma maneira poderia afetar a dose final do propofol administrado e os efeitos colaterais associados como hipotensão, apneia e agitações motoras, durante o procedimento anestésico.

Em relação às características clínicas do grupo analisado, a idade média percebida foi de 53,1 (DP $\pm$ 13,9) anos, sendo 54% do sexo feminino e 46% do sexo masculino, dados compatíveis com as principais indicações

de colonoscopias de rotina, incluindo a mais frequente que é o rastreamento de cânceres colorretais, e possíveis lesões predisponentes, e segundo a recomendação da *U.S. Preventive Services Task Force*, que é a partir dos 50 anos para as populações de risco, divulgada em um sumário de 2008 (Whitlock *et al*, 2008). Em outro estudo com 1032 pacientes foi encontrada uma idade média de 58,5 (DP $\pm$ 13,75) anos e uma proporção de 52,55% do sexo feminino e 47,45% do sexo masculino. Em um estudo feito no Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo em 2009, com 170 pacientes, foi encontrada amostra bem semelhante contando com 56,47% do sexo feminino e 43,53% do sexo masculino, a idade da amostra foi de 60,16 (DP $\pm$ 14,69) anos (Formiga *et al.*, 2009). O presente trabalho mostrou semelhança entre os estudos em relação ao sexo dos participantes, porém em relação à idade a menor idade do grupo avaliado pode ser explicada pelo estudo ter sido realizado em Hospitais Quaternários e Universitários com a maior amostra do HCFMUSP aonde é mais frequente a pesquisa de doenças mais raras que afetam o aparelho digestivo como o Crohn e retocolite ulcerativa, mais frequentes em pacientes mais jovens.

Em relação à classificação da ASA dada aos pacientes não houve diferença entre os grupos analisados e, devido à idade média mais elevada e doenças associadas tanto à idade, como à particularidade de se tratar de um serviço médico de ensino e quaternário, a maioria dos pacientes foi classificada como ASA II (62%), 32% foram classificados como ASA I e 6% como ASA III, um em cada grupo analisado, o que demonstra uma população relativamente saudável avaliada com dados semelhantes entre os grupos.

Em relação ao peso e altura e IMC também não houve diferença significativa entre os grupos analisados, e em média apresentaram IMC médio de 26,9 (DP $\pm$ 4,8), denotando uma amostra avaliada em ligeiro sobrepeso na média. Na análise dos pacientes individualmente por grupo foram percebidos: um paciente com obesidade grau I e um com obesidade grau II no Grupo 1, seis pacientes com obesidade grau II no Grupo 2 e, no Grupo 3, dois pacientes com obesidade grau I, um com obesidade grau II e um com obesidade grau III. Em relação à porcentagem de pacientes acima do peso, ou seja, com IMC > 25, na amostra avaliada foram 58% do total avaliado, sendo que deste mesmo total 24% foram classificados obesos, ou seja, IMC > 30, nestes nove, ou seja, 18% do total foram pacientes em obesidade grau I, 4%, ou seja, dois pacientes em grau II e um paciente, equivalente a 2% da amostra em grau III. Em um estudo por inquérito telefônico do Ministério da Saúde Brasileiro, em 2012, foi demonstrado um percentual de 51% de pessoas acima do peso sendo que destes 17% foram classificados como obesos.

Em um levantamento feito pelo do *National Health Centre* (NHS), 61% da população avaliada está acima do peso no Reino Unido, e em 2010 pouco mais de um quarto da população foi considerado obesa, as projeções para 2015 são que 36% dos homens e 28% das mulheres serão considerados obesos (NHS, 2010).

A amostra avaliada pode ser considerada similar à população em geral, e estas considerações sobre IMC são importantes pela obesidade poder estar relacionada a maiores fatores de risco cardiorrespiratório, pois além das alterações anatômicas que podem dificultar a respiração, o

manuseio das vias aéreas em obesos e o refluxo gástrico, doses maiores de anestésicos podem ser exigidas, efeito residual dos anestésicos empregados podendo propiciar piora na apneia do sono, mais comum nesta população. Doenças sistêmicas associadas como hipertensão arterial sistêmica, hipertensão pulmonar, insuficiência coronariana ou cardíaca, diabetes e dislipidemia também são mais comuns entre os obesos.

Dadas estas particularidades da população obesa o uso de um anestésico de curta duração e de poucos efeitos residuais como o propofol é interessante para a população de obesos em geral, e no estudo elaborado para esta tese seu uso foi eficiente, com rápida recuperação dos pacientes, encaminhamento para recuperação pós-anestésica em menos de cinco minutos após a coleta das últimas amostras sanguíneas que foram feitas cinco minutos após a última dose do propofol, ou seja, todos os pacientes da amostra avaliada já estavam na recuperação pós-anestésica em menos de 10 minutos após última dose do anestésico. Foram acompanhados na recuperação por outro profissional que fora encarregado de anotar qualquer intercorrência clínica que acontecesse, não foi reportada nenhuma intercorrência com os pacientes da amostra. Não fazia parte do estudo a anotação do tempo exato até a alta do paciente, só seria avisado e anotado pelo profissional encarregado da recuperação pós-anestésica caso a permanência fosse excessiva, e não houve relato de qualquer paciente que permanecesse mais do que o tempo habitual de aproximadamente 30 minutos, os pacientes estavam lúcidos e orientados no momento da alta, sendo encaminhados deambulando após o procedimento.

Em relação à monitorização dos parâmetros clínicos foi utilizado o BIS que é um eletroencefalograma contínuo de quatro canais desenvolvido pela *Aspect Medical Systems*, que elabora uma escala numérica de 1 a 100, a partir de análises matemáticas das ondas encefalográficas do paciente cerca de um minuto anterior à leitura, sendo considerado, em média, acima de 90 o paciente acordado, entre 66 e 85 o paciente pode ser considerado em sedação moderada; acima de 85, sedação leve; e, abaixo de 65 em sedação profunda (Lera dos Santos, 2011).

O resultado aferido em relação ao menor valor de BIS, e ao tempo medido até este valor, não apresentou diferenças estatísticas entre os grupos avaliados, sendo que o menor valor de BIS atingido em média foi de 44,6 (DP $\pm$ 11,9), nos mostrando que, em média, o maior nível de sedação pode ser considerado profundo, o tempo que foi medido para chegar a este valor foi em média 20,4 (DP $\pm$ 16,2) minutos. Entretanto, avaliando individualmente os resultados a variabilidade tanto do tempo como do valor de BIS foram grandes, sendo que em relação ao valor de BIS foi de 17 a 72 e em relação ao tempo de três a 79 minutos, e demonstrou que não é um parâmetro efetivo para avaliar o grau de sedação do paciente, pois mesmo com leituras abaixo de 60, quando seria esperado um nível de sedação profundo, os pacientes ainda apresentavam agitações durante a realização do exame, particularidades confirmadas em que o BIS correlaciona só moderadamente bem o nível de sedação avaliado pela escala de *Observer's Assesment of Alertness/Sedation Scale* (OAA/S) (Bower *et al.*, 2000). Outros estudos demonstraram que o BIS tem baixa precisão para demonstrar níveis

de sedação profundos e não é útil para titulação do propofol para níveis determinados de sedação, por estes motivos não foi usado no meu estudo para avaliação do nível de sedação, somente como parâmetro de monitorização a ser avaliado (Chen e Rex, 2004; Qadeer *et al.*, 2008).

Em relação à capnografia, segundo Cacho *et al.* (2010) concluíram que episódios de apneia ou hipoventilação ocorrem comumente durante sedação em colonoscopia e somente 38% destes eventos adversos foram detectados pela oximetria com um atraso médio de 38,6 segundos se comparados à detecção dos eventos adversos pela capnografia, devido às alterações imediatas e detectadas a cada movimento respiratório, mostradas principalmente nas curvas do gás carbônico que são exibidas no monitor, esta validação da capnografia como parâmetro para prevenção de hipóxia é confirmada por outros autores como Lightdale *et al.* (2006), que demonstraram a eficácia da capnografia para prevenção precoce da apneia ou hipopneia utilizando um cateter Microstream[®] em uma população pediátrica submetida a endoscopia ou colonoscopia, segundo Qadeer *et al.* (2008) um estudo clínico randomizado que avaliaram o uso de capnografia em um grupo com a leitura da mesma aberta ao profissional responsável pela sedação USE e CPRE, e no outro grupo com leitura fechada da capnografia, demonstrou eficácia da capnografia na prevenção de hipoxemia conjuntamente com a administração de oxigênio suplementar, embora relate dificuldades técnicas com a monitorização da capnografia, fato confirmado por Colman e Krauss (1999). A *American Society of Anesthesiologists* recomenda monitorização de dióxido de carbono em pacientes submetidos à

sedação profunda ou nos quais a ventilação não pode ser observada diretamente durante sedação moderada em seu guia prático de anestesia por não anestesiológicos (Gross *et al.*, 2002).

Em relação às dificuldades técnicas descritas nos estudos citados ela foi confirmada, não haviam disponíveis cateteres completamente adequados e adaptáveis aos monitores disponíveis para a monitorização da capnografia, na coleta de dados para meu estudo, para tanto foi elaborado um sistema que utilizava dois cateteres de administração de oxigênio fixados um ao outro, com uma distância de quatro centímetros entre as extremidades, a mais distal localizada mais próxima das vias aéreas que foi utilizada para captação das amostras para a capnografia de aspiração lateral, que utiliza uma bomba para colher continuamente os gases que circulavam na retrofaringe dos pacientes, analisando-a no monitor anestésico, elaborando uma onda visualizada na tela do equipamento, o outro cateter, mais proximal à narina, foi utilizado para administração de oxigênio adicional durante os procedimentos. Como intercorrência o entupimento do ramo aspiratório foi frequente, atrapalhando por algum tempo as leituras das ondas de capnografia, além disso, a administração de oxigênio adicional ocasionava uma diluição da amostra coletada, o que tornou a leitura do valor absoluto da capnografia não confiável, pois a variabilidade do volume minuto do paciente e as alterações anatômicas das vias aéreas dos indivíduos envolvidos tornam este valor não condizente com a concentração real do dióxido de carbono do paciente em muitos casos, o que inviabilizou o uso do valor da capnografia no estudo.

Entretanto, as ondas presentes foram de boa qualidade e proporcionavam boas leituras das obstruções das vias aéreas, hipopneia e apneia, e também a efetividade das manobras para corrigi-las, sendo que, na amostra, antes das quedas na saturação de oxigênio, foram percebidas alterações típicas de obstrução de vias aéreas, hipopneia ou apneia nas ondas de capnografia em 16 pacientes (32%), sendo que, em alguns pacientes por mais de uma vez, demonstrando este ser um bom parâmetro de monitorização para prevenir hipóxia e não houve diferença entre os Grupos no parâmetro de obstrução de vias aéreas/apneia ($p = 0,543$), esta efetividade foi comprovada pelo menor número de pacientes com queda da saturação de oxigênio, abaixo de 90%, que foi de 12%, ou seja, seis pacientes, não deixando de frisar que a análise das ondas de capnografia foi importante para mostrar a efetividade das manobras de desobstrução das vias aéreas, e que nenhum paciente apresentou queda na saturação de oxigênio por mais de cinco minutos.

O propofol em relação ao sistema cardiovascular demonstra ser um depressor importante (Grounds *et al.*, 1985). Essa ação é dose dependente e pode reduzir a PA do paciente entre 15% a 30% (White, 1988; Schüttler *et al.*, 1988), em outros estudos de 25% a 40% (Viviand, 1998), efeito esse acentuado pela administração concomitante de opiáceos, sobretudo em idosos, hipovolêmicos ou com a função cardíaca alterada. Juntamente com a queda da PA, diminui o débito cardíaco, a resistência vascular sistêmica, o volume sistólico e a contratilidade miocárdica, fenômenos também relacionados à concentração plasmática (White, 1988; Schüttler *et al.*, 1988),

porém, segundo Van Aken *et al.* (1988), com pouca alteração concomitante na frequência cardíaca, efeitos esses exacerbados quando há uso concomitante de opioides.

Os mecanismos dessa queda do débito são explicados pela diminuição da resistência vascular sistêmica e pulmonar por ação direta na musculatura lisa vascular, levando a diminuição do tono simpático (Rouby *et al.*, 1991; Lowe *et al.*, 1996; Robinson *et al.*, 1997; Duval Neto, 2004). Esses efeitos adversos podem ser diminuídos com infusões mais lentas da droga, resultando em picos de propofolemia menores juntamente com a hidratação do paciente.

O propofol também diminui o consumo de O₂ cardíaco, por diminuição da pós-carga, diminui a resistência coronariana, protegendo o coração, podendo inclusive ser útil para diminuir o efeito arritmogênico da adrenalina (Kirkpatrick *et al.*, 1988; Riou *et al.*, 1992; Ismail *et al.*, 1992; Mouren *et al.*, 1994).

Neste trabalho houve diferença estatisticamente significativa nas pressões arteriais iniciais dos Grupos 2 e 3, que foram ligeiramente elevadas em relação ao Grupo 1 a sistólica ($p = 0,008$), diastólica ($p = 0,018$) e média ($p = 0,008$), porém após a indução, a média das pressões arteriais sistólica ($p = 0,440$), diastólica ($p = 0,960$) e média ($p = 0,815$), e as menores pressões alcançadas não foram estatisticamente diferentes: sistólica ($p = 0,656$), diastólica ($p = 0,783$) e média ($p = 0,993$). Não houve diferença estatística em relação à frequência cardíaca inicial ($p = 0,453$), média após indução ($p = 0,702$), e menor frequência cardíaca alcançada ($p = 0,788$).

Houve também, diferença estatisticamente significativa nas pressões iniciais dos grupos avaliados, mas isso não se deve ao fato do método ou do Grupo ao qual o paciente foi alocado, e sim das características individuais dos pacientes, estresse pré-operatório, e outras pessoais, porém, após a indução os grupos se mantiveram homogêneos e estatisticamente semelhantes demonstrando uma boa similaridade clínica, neste parâmetro, independentemente do protocolo de infusão do propofol adotado.

Em média, a queda das pressões arteriais sistólicas e a menor queda da pressão arterial sistólica foram 20% e 32%, em relação à média da pressão arterial diastólica a queda média e a maior queda foram 21% e 35%, e por último em relação à pressão arterial média as quedas foram de 20% e 32%, o que corrobora a literatura, entretanto houve queda de pressão arterial média abaixo de 60 mmHg em cinco pacientes, sendo dois do Grupo 1, um do Grupo 2 e dois do Grupo 3, corrigidas com aumento da hidratação ou diminuição do ritmo do propofol, em um paciente de piores condições clínicas, classificado como ASA III e 78 anos, apresentou queda abaixo de 60 mm de mercúrio sendo necessário o uso de vasopressor, após o aumento da hidratação não ter sido efetiva. Este resultado pode demonstrar que um protocolo específico para pacientes nestas condições pode ser testado e empregado.

Na amostra estudada houve semelhança estatística na frequência cardíaca medida entre os grupos tanto inicialmente ($p = 0,453$), quanto na média após a indução ($p = 0,702$), e no menor valor atingido ($p = 0,788$), e as quedas na frequência cardíaca, tanto na média como na menor

frequência atingida, foram pouco significativas, de 6% em média e de 13% na média da menor frequência cardíaca atingida, o que é confirmado em outros estudos aonde o propofol reduziu o débito cardíaco sem uma mudança concomitante na frequência cardíaca (Larijani *et al.*, 1989; Skues e Prys-Roberts, 1989; Short *et al.*, 1992).

Houve queda de saturação de oxigênio em seis pacientes (12%) da amostra avaliada, revertidas em tempo menor que cinco minutos com manobras de elevação da mandíbula do paciente ou utilização de cânula de Guedel para desobstrução das vias aéreas. Antes das quedas na saturação de oxigênio, foram percebidas alterações típicas de obstrução de vias aéreas, hipopneia ou apneia nas ondas de capnografia em 16 pacientes (32%), sendo que, em alguns pacientes por mais de uma vez, demonstrando este ser um bom parâmetro de monitorização para prevenir hipóxia, não houve diferença entre os Grupos no parâmetro de obstrução de vias aéreas/apneia ($p = 0,543$).

Ao final do exame nenhum paciente apresentou hipotensão, ou queda na saturação de oxigênio, com níveis pressóricos e frequências cardíacas normais ou condizentes com suas pressões iniciais e acordados, o que confirmou a eficácia clínica do uso do propofol para a sedação no presente estudo.

Houve diferença entre o número de agitações médias entre os Grupos ($p = 0,001$), sendo maior no Grupo 1, porém este número foi relacionado ao esquema de administração do propofol neste Grupo, que foi administrado após a indução, quando o paciente apresentou algum grau de agitação

necessitando de aprofundamento anestésico, portanto, neste parâmetro a diferença foi devido ao método de administração do propofol no Grupo 2 e não à ineficiência do método, e sim à característica dele, pois em relação aos efeitos adversos mais graves como hipotensão acentuada, obstrução de vias aéreas, hipóxia ou apneia, queda acentuada do BIS, os pacientes deste Grupo 2 são estatisticamente semelhantes aos outros dois.

Segundo Leslie *et al.* (2008) numa revisão sistemática que avaliaram em 20 estudos (18 em anestesia geral e dois em sedação) com 1759 pacientes envolvidos, comparando a infusão de propofol controlada manualmente com a TCI, não encontrou evidências que justificassem a recomendação de um ou de outro método, em termos de qualidade da anestesia, porém os estudos foram considerados de metodologia fraca e de baixa qualidade, com grande variabilidade dos resultados. Entretanto, em relação à qualidade da anestesia, tempo de recuperação e efeitos adversos, não foi demonstrada diferença entre os grupos TCI e infusão de propofol controlada manualmente. Os resultados em termos de dose administrada, tempo de acordar e movimentação durante o procedimento foram bastante variáveis, pois os resultados dependiam do regime de infusão da droga que foi diferente para cada estudo avaliado.

Embora o efeito clínico desejado e os efeitos adversos associados ao uso do propofol estejam intimamente ligados à concentração plasmática do propofol, foram encontrados poucos dados e estudos sobre a dosagem sérica de propofol durante sedação (Leslie *et al.*, 1995; Yoshitani *et al.*, 2003; Adachi *et al.*, 2005).

No presente estudo, que visou comparar a propofolemia dos três grupos entre si e com os efeitos clínicos associados, ficou comprovada não só a semelhança entre os valores encontrados nas dosagens séricas do propofol, como nos parâmetros clínicos avaliados no decorrer do exame. No caso do propofol o comportamento médio dos pacientes dos três grupos ao longo dos momentos de avaliação foi estatisticamente semelhante ($p = 0,830$), também não havendo diferença média estatisticamente significativa entre os Grupos ($p = 0,964$), e com diferença entre os momentos de avaliação independentemente do grupo avaliado, que confirmam o modelo farmacológico do propofol e o método do estudo com queda nas concentrações do propofol do início para o final do exame.

Não houve diferença entre os grupos no consumo médio do propofol/kg/min de exame ($p = 0,748$) em média de 0,13 mg/kg/min (DP $\pm$ 0,04), nem no tempo médio do exame ($p = 0,123$) em média 34,8 minutos (DP $\pm$ 18,5), confirmando uma boa qualidade da amostra avaliada e do método a que foi submetida.

Em relação à análise de custos com a administração do propofol, o Grupo 1 apresentou o menor valor médio para as colonoscopias avaliadas com gasto médio de R\$ 7,00, o Grupo 2 com gasto médio de R\$ 17,50 e o Grupo 3 de R\$ 112,70, apresentando uma diferença estatisticamente significativa entre eles ($p < 0,001$), entretanto há diferença nas doses máximas que poderiam ser administradas por tempo de exame ao início do mesmo, ou seja no Grupo 1, o custo inicial de R\$ 4,90 foi equivalente a 200 mg de propofol o que no consumo médio de 0,12 mg/kg/min para um

paciente de 70 kg, seria o suficiente para aproximadamente 23 minutos de exame, no Grupo 2 a dose inicial do propofol foi 600 mg com consumo médio de 0,13 mg/kg/min, o que daria pra aproximadamente 60 minutos de exame, no Grupo 3 a dose inicial do propofol foi de 500 mg. Como o tempo médio dos exames de $34,8 \pm 18,5$ minutos, nos Grupos 2 e 3 houve um certo desperdício de propofol.

7 CONCLUSÃO

Os três Grupos distintos de sedação em colonoscopia analisados no presente estudo não demonstraram diferença estatística relevante em relação aos parâmetros clínicos avaliados e propofolemia.

Anexo A - Aprovação do Projeto

Ao

Departamento de Gastroenterologia

O Coordenador da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 07.06.11 tomou conhecimento que o Protocolo de Pesquisa nº 1086/06 intitulado "**SEDAÇÃO EM COLONOSCOPIA: ESTUDO PROSPECTIVO ENTRE TRÊS DIFERENTES COMBINAÇÕES DE HIPNÓTICOS**", será tese de doutorado do DR. PAULO BOAVENTURA DE CARVALHO, pelo Departamento de Cirurgia, tendo como orientador DR. EVERSON LUIZ DE ALMEIDA ARTIFON.

CAPPesq, 07 de junho de 2011.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Prof. Dr. Euclides Ayres de Castilho
Coordenador do Programa de Pós-Graduação
Clínica - FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas
da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05430-010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax: 011 - 3069 6492 - e-mail: cappesq@hcfnet.usp.br
m/nr

Hospital Ana Costa

Sua saúde em boas mãos

Santos, 10 de Outubro de 2012.

Comitê de Ética em Pesquisa

Vimos por meio desta, tomar ciência e aprovar o Projeto de Pesquisa nominada "SEDAÇÃO EM COLONOSCOPIA : ESTUDO PROSPECTIVO E COMPARATIVO ENTRE TRÊS DIFERENTES COMBINAÇÕES DE HIPNÓTICOS". Reitera-se que o projeto foi relatado e discutido neste douto comitê que, outrossim, verificou estar dentro dos aspectos pertinentes a boa prática de ética em pesquisa. O projeto teve a aprovação no comitê de ética do Hospital de Clinicas da FMUSP, sob o N 1086/06.

Após avaliação, o protocolo foi registrado e aprovado em nosso livro-ata sob o número 021/12.

O projeto deverá ser apresentado a cada 6 meses com relatório assinado pelos responsáveis.

Pesquisador Executante: Dr Paulo Boaventura de Carvalho.

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Everson L.A. Artifon

Atenciosamente,

Dr. José Luiz Boechat Paione

Diretor Técnico do Hospital Ana Costa

Anexo B - Grupamento dos pacientes

Nome	Nº Paciente	Sexo	Idade	Peso	Altura	ASA	IMC	Tipo infusão
AVR	1	M	59	64	1,72	II	21,6	1
AG	2	F	61	90	1,66	II	32	1
CRS	3	M	45	85	1,8	I	26,2	1
JDC	4	M	70	76	1,69	III	26,6	1
LGS	5	M	54	76	1,67	II	27,3	1
MAM	6	F	42	72	1,77	I	23	1
RSH	7	F	50	65	1,59	I	25,7	1
SRS	8	M	40	90	1,82	II	27,2	1
SJF	9	F	65	65	1,53	II	27,8	1
ACS	10	F	42	85	1,54	II	35,8	1
CVG	11	F	28	63	1,49	I	28,4	1
MC	12	F	62	47	1,62	I	17,9	1
MES	13	F	40	49	1,5	II	21,8	1
MJD	14	M	60	64	1,7	II	22,1	1
NMB	15	F	52	66	1,54	II	27,8	1
PRC	16	M	60	74	1,7	II	25,6	1
CDF	17	F	73	70	1,52	II	30,3	2
ESM	18	F	25	85	1,68	I	30,1	2
JLL	19	F	60	87	1,61	I	33,6	2
JTN	20	F	63	64	1,5	II	28,4	2
LDK	21	F	85	56	1,48	III	25,6	2
MLN	22	F	57	73	1,55	I	31,2	2
MMB	23	F	66	60	1,55	II	25	2
MR	24	F	50	65	1,63	II	24,5	2
RMP	25	F	46	67	1,66	I	24,3	2
FAT	26	M	59	90	1,7	II	31,1	2
IAG	27	M	45	77	1,77	II	24,6	2
JAR	28	M	50	84	1,63	II	31,6	2
LBO	29	M	18	38	1,65	II	14	2
MMS	30	M	58	90	1,88	I	25,5	2
OSC	31	M	60	78	1,65	II	28,7	2
RMP	32	M	61	50	1,68	II	17,7	2
SAT	33	M	45	80	1,8	I	24,7	2
EGF	34	F	60	89	1,6	II	34	3
ES	35	M	54	85	1,76	II	27,4	3
MSP	36	F	67	51	1,5	II	22,7	3
OAC	37	M	32	60	1,57	I	24,3	3
RAS	38	F	48	100	1,58	II	40,1	3
SRG	39	M	34	95	1,67	I	34,1	3
VRS	40	M	39	69	1,83	I	20,6	3
ZMB	41	F	44	68	1,58	I	27,2	3
AAD	42	F	63	110	1,75	II	35,9	3
EFM	43	F	39	82	1,68	II	29,1	3
GCM	44	M	78	72	1,67	III	25,8	3
JFO	45	M	55	76	1,7	II	26,3	3
JFC	46	M	68	66	1,65	II	24,2	3
MMR	47	M	68	92	1,83	I	27,5	3
MJS	48	F	56	66	1,63	II	24,8	3
TJV	49	F	66	68	1,55	II	28,3	3
TCO	50	F	33	68	1,58	II	27,2	3

Nº Paciente	Propofolemia 1	Propofolemia 2	Propofolemia 3	Dose total Propofol	Propofol/kg/min exame	Custo do Propofol
1	2,7	1,7	0,9	245	0,093368	9,78
2	4,7	2	0,4	120	0,095238	4,89
3	3,1	1,4	0,5	145	0,170588	4,89
4	2,6	1,8	1,3	130	0,095029	4,89
5	2,9	2,1	1,3	170	0,131578	4,89
6	2,4	2	1,7	210	0,265151	9,78
7	4,5	3,1	1,3	545	0,08643	14,67
8	2,7	1,3	0,6	270	0,12	9,78
9	4	3,2	1,2	125	0,083612	4,89
10	2,1	1,1	0,5	355	0,09943978	9,78
11	3,95	3,1	1,7	95	0,1005291	4,89
12	2,5	1,7	0,8	170	0,15070922	4,89
13	2,8	2,1	1,2	380	0,11404562	9,78
14	2,4	2,1	1,4	155	0,08649554	4,89
15	3,6	2,8	1,3	125	0,08234519	4,89
16	4,7	2,9	1	155	0,13253638	4,89
17	1,9	1,6	1,4	145	0,109022	17,49
18	2,9	1,4	0,95	196	0,192156	17,49
19	2	1,5	0,95	307	0,168035	17,49
20	3,4	2,7	0,7	186,5	0,112079	17,49
21	3,2	1,3	1	375	0,071157	17,49
22	3,3	2,4	1,3	250	0,180245	17,49
23	2	1,6	1	319	0,156372	17,49
24	2,4	1,5	0,4	270	0,166153	17,49
25	2,1	1,7	1,6	455	0,165635	17,49
26	2,9	1,6	0,9	397	0,10502646	17,49
27	3,2	1,7	0,8	554	0,12847866	17,49
28	3,9	3,1	1,9	323	0,07690476	17,49
29	4,4	2,7	0,9	272	0,1255771	17,49
30	3,5	3	1,6	500	0,10683761	17,49
31	2,9	2,4	1,6	212	0,11817168	17,49
32	3,9	2	0,8	303	0,11653846	17,49
33	5,1	3,8	2,6	277	0,09358108	17,49
34	1,85	1,3	1	390	0,073033	106,52
35	2,1	1,2	1	190	0,111647	106,52
36	2,9	1,3	0,7	190	0,109573	106,52
37	3,4	2,1	1,4	360	0,193548	106,52
38	3,5	2	1,2	450	0,136363	106,52
39	3,2	2	0,8	840	0,155124	211,12
40	4	2	0,9	210	0,126811	106,52
41	2,1	1,7	1	240	0,17647	106,52
42	3,9	3,3	1,4	410	0,1311688	106,52
43	3,5	3,1	1,9	437	0,11338869	106,52
44	2,8	1,9	0,8	357	0,10329861	106,52
45	4,1	2,9	1,5	242	0,1473684	106,52
46	5,1	2,3	2,1	242	0,1047619	106,52
47	2,5	1,8	1,4	210	0,11413043	106,52
48	2,9	2,6	0,9	256	0,16864295	106,52
49	2,9	1,1	0,5	330	0,10784314	106,52
50	4,3	3,7	2,1	472	0,08676471	106,52

Nº Paciente	BIS 1	BIS2	BIS 3	Menor valor de BIS	Tempo indução ao menor BIS	Tempo exame	Queda SaO ₂ <89<5min	Agitação	Obstrução vias aéreas
1	72	82	76	41	4	41		5	2
2	59	75	64	48	4	14		1	
3	80	82	87	72	5	10			
4	97	59	18	17	19	18			1
5	80	79	75	61	17	17		1	
6	82	60	74	48	14	11			
7	81	69	67	58	79	97		12	
8	56	73	76	45	7	25		6	
9	54	56	84	33	11	23		2	
10	73	80	81	52	3	42		9	
11	50	74	70	45	4	15		1	
12	76	69	77	58	19	24		2	2
13	57	75	78	48	30	68		11	
14	76	73	98	41	9	28		3	
15	64	64	71	27	15	23		2	1
16	62	52	42	38	17	26		6	1
17	85	70	71	60	20	19			
18	78	65	79	63	10	12		1	
19	54	40	61	32	17	21			
20	37	76	81	33	12	26	1		
21	77	75	77	63	52	62		1	
22	57	65	95	45	13	19		2	
23	65	68	89	55	13	34		1	
24	32	23	76	22	16	25	1		2
25	80	63	83	62	39	41		3	
26	43	39	45	35	42	42			
27	68	68	72	45	56	56			
28	61	57	62	42	39	50			
29	70	49	81	42	51	51		3	
30	62	68	68	46	6	52			
31	54	58	60	47	18	31			1
32	69	49	53	40	48	52		1	2
33	39	33	40	28	26	37			3
34	41	74	83	27	11	60	1	1	2
35	63	60	81	58	16	20			
36	79	64	79	61	26	34	1	1	
37	78	45	64	45	24	31		2	2
38	33	64	66	34	4	33			1
39	75	44	39	27	26	57		3	
40	51	47	78	42	16	24	2	2	2
41	84	78	81	42	18	20		1	
42	65	47	72	47	17	28	1		3
43	76	63	83	55	25	47		1	
44	60	42	44	38	15	48			1
45	85	60	44	43	22	22		1	
46	67	66	78	51	4	35			
47	59	60	64	40	4	20			
48	86	63	79	56	14	23		2	
49	65	73	72	39	41	45			
50	49	58	79	35	4	80			1

Nº Paciente	Local do exame 1 = Santos 2 = HC-FMUSP	PaS inicial	PaD inicial	PaM inicial	PaS média após indução	PaD média após indução	PaM média após indução
1	2	152	71	98	132,5	66,6	88,2
2	1	125	72	89	94	55,5	68,1
3	1	133	72	92	123,8	69,6	87,8
4	1	147	68	94	117,3	53,5	74,8
5	1	154	82	106	116,2	65,9	82,5
6	1	105	56	72	89,5	46,5	60,8
7	2	135	72	93	128,72	73,4	91,8
8	1	136	93	107	125,1	76,3	92,5
9	1	140	56	84	113,2	57,6	76
10	2	122	57	78	107,9	57,8	74,2
11	2	122	85	97	112,5	63,7	80
12	2	132	55	81	105,1	55,1	71,8
13	2	116	52	73	105	58	73,7
14	2	145	81	102	119,4	66,4	83,3
15	2	146	82	103	110,7	62	78,2
16	2	135	72	93	101,6	55	70,6
17	1	163	99	120	140,1	81,1	100,6
18	1	149	77	101	114	64,5	80,7
19	1	130	88	102	91,9	44,4	60,1
20	1	160	104	122	119,5	68,7	85,7
21	1	154	82	106	123,3	63,7	83,6
22	1	149	103	118	127,5	86,8	100,4
23	1	153	88	110	113,8	55,7	75,1
24	2	149	87	108	113,4	66,8	82,5
25	1	128	79	95	100,4	60	73,3
26	2	150	86	107	127,7	67,2	87,3
27	2	170	89	116	107,5	52,5	70,7
28	2	134	72	93	103,8	60,1	74,6
29	2	136	56	83	108,1	52,3	71
30	2	147	82	104	115,9	60,7	78,6
31	2	144	84	104	114,5	61,1	79
32	2	107	63	78	97,7	55,6	70,4
33	2	133	72	92	109,8	60,8	77,1
34	2	118	63	81	112,6	58,7	76,6
35	1	145	83	103	119,7	71,9	87,7
36	2	160	102	121	120,2	63,3	82,3
37	2	156	77	103	114,3	59,3	77,7
38	2	145	68	94	122	60	80,6
39	2	164	84	111	142,6	72,3	96,1
40	2	135	68	90	116,9	60,9	79,6
41	1	163	108	126	150,5	93,1	112,4
42	2	157	78	104	135,3	75,1	94,9
43	2	165	90	115	115,3	58,3	77,4
44	2	153	88	110	79,8	42,9	55
45	2	164	72	103	108	52,5	70,8
46	2	155	79	104	113,2	62,8	79,7
47	2	132	62	85	108,9	50	69,5
48	2	176	84	115	158,75	74,4	102,5
49	2	144	66	92	97,9	43,8	61,8
50	2	129	83	98	103,3	55,6	71,5

Nº Paciente	Menor PaS após indução	Menor PaD após indução	Menor PaM após indução	FC indução	FC média após indução	FC mínimo após indução	Escopolamina
1	110	52	72	83	79,2	72	
2	84	48	62	68	57,1	51	
3	117	67	84	83	80	76	
4	98	46	65	67	57	47	
5	98	54	75	73	69,4	62	
6	82	40	54	76	80	78	
7	113	58	76	100	77,4	68	
8	111	71	82	86	83,75	73	
9	94	48	63	69	67,1	61	
10	89	44	60	82	81,48	75	
11	98	57	74	118	107,8	101	
12	92	46	60	76	78,4	71	
13	89	44	62	77	74,9	64	
14	110	56	77	103	93,2	91	
15	96	52	67	73	83,3	73	
16	82	45	57	60	70,9	66	
17	108	57	75	71	64,7	59	
18	99	51	68	110	87,3	76	
19	76	32	47	58	57,1	52	
20	91	53	66	114	101	86	
21	109	58	74	74	67,3	64	
22	104	77	86	74	67,1	64	
23	93	40	60	102	89,75	80	
24	91	51	64	81	83,9	76	
25	86	49	65	86	76,7	72	1
26	116	59	79	95	91,2	89	
27	92	42	61	65	63,1	59	
28	93	52	70	103	99,1	94	
29	96	44	62	126	119,3	114	
30	97	48	72	85	84,4	72	
31	103	49	69	89	86,1	67	
32	88	49	64	85	79,25	73	
33	99	56	70	70	62,6	58	
34	92	42	61	102	108,7	100	
35	108	64	78	88	80,2	76	
36	100	53	73	118	99,4	87	
37	104	35	54	103	97,6	92	
38	103	47	67	72	70,4	64	1
39	121	54	83	75	79,72	73	1
40	98	45	63	55	57	75,25	
41	129	77	96	92	94,9	81	
42	124	64	84	58	62,7	55	
43	91	42	61	71	70	69	
44	55	31	39	82	73,3	66	
45	96	45	64	76	72	68	
46	89	52	67	76	66,2	64	
47	95	43	60	76	64,9	61	
48	137	64	88	76	68,6	64	
49	81	33	49	86	78	75	
50	92	47	64	82	72,5	64	

ASA = American Society of Anesthesiologists; IMC = Índice de massa corporal; BIS = Índice bispectral; HC-FMUSP = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; PaS = Pressão arterial sistólica; PaD = Pressão arterial diastólica; PaM = Pressão arterial média; FC = Frequência cardíaca

Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO.: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:..... CIDADE:

CEP: TELEFONE : (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO.: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:..... CIDADE:

CEP: TELEFONE : (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“Sedação em Colonoscopia: Estudo prospectivo e comparativo entre três diferentes combinações de hipnóticos”**

2. PESQUISADOR: Paulo Henrique Boaventura de Carvalho
CARGO/FUNÇÃO: Médico Anestesista
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL CREMESP: 66096
UNIDADES DO HCFMUSP:
Serviço de Endoscopia Gastrointestinal e Broncoscoesofagoscopia.
Divisão Anestesia Hospital das Clínicas da FMUSP-SP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☒ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : Avaliação pré anestésica, durante o procedimento, pós exame imediato caso o paciente seja incluso no protocolo.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO HCFMUSP

O presente termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) visa fornecer informações suficientes para sua participação voluntária neste estudo, que objetiva avaliar diferentes métodos de sedação durante a realização do exame.

A sedação em colonoscopia é um procedimento rotineiro e seguro, são utilizados diversos tipos de medicamentos, visando uma profundidade anestésica segura e confortável para o paciente, e uma recuperação rápida com poucos efeitos residuais.

A colonoscopia é o exame de escolha no diagnóstico de lesões do intestino grosso, visto que permite a avaliação direta da superfície mucosa intestinal, além de possibilitar a realização de biópsia e a retirada de lesões, quando indicada. A remoção de algumas lesões, mesmo as pequenas, previne sua progressão para o câncer, ou outras complicações.

A sedação é uma técnica anestésica que utiliza medicamentos hipnóticos, que são aqueles que predominantemente causam diminuição da consciência e, de medicamentos analgésicos, que são aqueles que predominantemente diminuem ou abolem a dor.

Este estudo em que o(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar objetiva estudar a utilização do Propofol (anestésico predominantemente hipnótico) em associação com Fentanila (anestésico predominantemente analgésico), em diferentes métodos de administração durante o exame de colonoscopia com intuito de avaliar as diferentes formas de administração predominantemente do Propofol, avaliando dos métodos usualmente utilizados em sua administração, e os benefícios de cada um deles.

Como todo procedimento médico há riscos de intercorrências e/ou complicações.

Entre as principais intercorrências da colonoscopia estão o sangramento, a perfuração (pelo exame colonoscópico) e a inflamação do intestino (pelo corante, caso este seja utilizado). Estes problemas podem ser tratados por métodos cirúrgicos ou não, conforme os casos. Apesar de raro, o óbito pode acontecer com qualquer tipo de técnica empregada. Todas as intercorrências serão tratadas neste Hospital, sob a responsabilidade da equipe de Endoscopia em conjunto com as áreas especializadas.

Em relação à sedação, as intercorrências podem ser desde apneia, transitória ou profunda, hipotensão arterial, arritmias, sedação prolongada e hipóxia. O óbito é raro mas também pode ocorrer independentemente da técnica anestésica utilizada.

Durante o exame, neste estudo haverá monitorização constante da pressão arterial, oxigenação sanguínea, nível anestésico (BIS= Índice Bispectral), atividade elétrica do coração e respiração.

Devido a tratar-se de um estudo que visa diferenciar métodos comuns de administração de anestésicos, para melhor entendimento das correlações entre: a avaliação clínica do paciente, o nível anestésico pelo BIS (Índice Bispectral), e a concentração deste anestésico na corrente sanguínea, serão colhidas três amostras sanguíneas para dosarmos a quantidade de Propofol no sangue.

Após os procedimentos endoscópicos, sintomas como desconforto abdominal, enjôo e vômitos também podem acontecer, sendo o tratamento com remédios eficazes na grande maioria dos casos.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o médico Dr. Paulo Henrique Boaventura de Carvalho, que pode ser encontrado no endereço Av. Enéas

Aguiar, 255, 6º andar, Sala 3. Telefone: (11) 3069-7579. Se você tiver alguma consideração ou dúvidas sobre a ética de pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ouvídio Pires de Campos, 255 – 5º andar - tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 0- email: cappesq@hcnet.uso.br.

Sua participação neste estudo é voluntária. A qualquer momento, seu consentimento poderá ser, retirado, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Caso opte por sua não continuidade no estudo, esta não precisa ser justificada.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Todos os dados referentes a você e ao seu tratamento serão confidenciais. Somente o médico responsável e sua equipe saberão seus dados.

Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação.

A viabilidade de indenizações por eventuais danos à saúde decorrentes da sua pesquisa não se aplica, pois os tratamentos não são experimentais. Estudos prévios comprovam sua segurança e baixa incidência de complicações.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Sedação em Colonoscopia: Estudo prospectivo e comparativo entre três diferentes combinações de hipnóticos”.

Eu discuti com Dr. Paulo Henrique B. de Carvalho e a equipe executante deste estudo sobre a minha decisão em participar. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente ou representante legal

Data ___/___/___

Assinatura da testemunha*

Data ___/___/___

*Para casos de pacientes analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ___/___/___

9 REFERÊNCIAS

Adachi YU, Satomoto M, Higuchi H, Watanabe K. Rapid fluid infusion therapy decreases the plasma concentration of continuously infused propofol. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005; 49(3):331-6.

Agostoni M, Fanti L, Arcidiacono PG, Gemma M, Strini G, Torri G, Testoni PA. Midazolam and pethidine versus propofol and fentanyl patient controlled sedation/analgesia for upper gastrointestinal tract ultrasound endoscopy: a prospective randomized controlled trial. *Dig Liver Dis*. 2007; 39:1024-9.

Aisenberg J, Cohen LB. Sedation in endoscopic practice. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2006; 16(4):695-708.

Alexander CM, Gross JB. Sedative doses of midazolam depress hypoxic ventilatory responses in humans. *Anesth Analg*. 1988; 67:377-82.

Amornyotin S, Songarj P, Kongphlay S. Deep sedation with propofol and pethidine versus moderate sedation with midazolam and fentanyl in colonoscopic procedure. *J Gastroenterol Hepatol Res*. 2013; 2(12):905-10.

Amornyotin S, Srikureja W, Chalayonnavin W, Kongphlay S. Dose requirement and complications of diluted and undiluted propofol for deep sedation in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2011; 10:313-8.

Amorós A, Aparicio JR, Garmendia M, Casellas JA, Martínez J, Jover R. Deep sedation with propofol does not precipitate hepatic encephalopathy during elective upper endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2009; 70:262-8.

Anker-Møller E, Spangsberg N, Arendt-Nielsen L, Schultz P, Kristensen MS, Bjerring P. Subhypnotic doses of thiopentone and propofol cause analgesia to experimentally induced acute pain. *Br J Anaesth*. 1991; 66(2):185-8.

Araújo SEA, Habr-Gama A, Torricelli FM. História da endoscopia do cólon e do reto. In: Sakai P (Ed.), Ishioka S, Maluf Filho F, Moura EGH, Alves PRA. *Tratado de endoscopia digestiva e diagnóstica. Intestino delgado cólon e reto*. São Paulo: Atheneu, 2007.

Arrowsmith JB, Gerstman BB, Fleischer DE, Benjamin SB. Results from the American Society for Gastrointestinal Endoscopy/U.S. Food and Drug Administration collaborative study on complication rates and drug use during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1991; 37:421-7.

ASGE - Standards of Practice Committee, Fisher DA, Maple JT, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker GA, Early DS, Evans JA, Fanelli RD, Fukami N, Hwang JH, Jain R, Jue TL, Khan KM, Malpas PM, Sharaf RN, Shergill AK, Dominitz JA. Complications of colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2011; 74(4):745-52.

Axon AE. The use of propofol by gastroenterologists: medico-legal issues. *Digestion*. 2010; 82:110-112.

Bae SI, Kim YS. Colon Cancer Screening and Surveillance in Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Endoscopy*. 2014; 47(6):509-15.

Bagatini A, Falcão ACCL, Albuquerque MAC. Propofol. In: Duarte N, Bagarini A, Anzoalegui LC (Orgs.). *Curso de educação à distância em anestesiologia*. São Paulo: Segmento Farma, 2005. p. 143-160.

Bailey PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. In: Miller RD (Ed.). *Anesthesia*. 5^a ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p. 273-376.

Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, Moll JW, East KA, Stanley TH. Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology*. 1990; 73:826-30.

Bailey PL, Streisand JB, East KA, Isern S, Hansen TW, Posthuma EF, Rozendaal FW, Pace NL, Stanley TH. Differences in magnitude and duration of opioid-induced respiratory depression and analgesia with fentanyl and sufentanil. *Anesth Analg*. 1990a; 70(1):8-15.

Bailey PL, Wilbrink J, Zwanikken P, Pace NL, Stanley TH. Anesthetic induction with fentanyl. *Anesth Analg*. 1985; 64(1):8-53.

Bamji N, Cohen LB. Endoscopic sedation of patients with chronic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2010; 14(2):185-94.

Baracat R, Leite AF. Preparo de cólon. In: Sakai P (Ed.), Ishioka S, Maluf Filho F, Moura EGH, Alves PRA. *Tratado de endoscopia digestiva e diagnóstica. Intestino delgado cólon e reto*. São Paulo: Atheneu, 2007.

Barash PG, Cullen B, Stoelting R. *Clinical anestesia*. São Paulo: Manole, 2004.

Barbosa FT. Síndrome da infusão do propofol. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007; 57(5):539-42.

Baudet JS, Borque P, Borja E, Alarcón-Fernández O, Sánchez-del-Río A, Campo R, Avilés J. Use of sedation in gastrointestinal endoscopy: a nationwide survey in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 21(1):882-8.

Bell DMG, Richards G, Dhillon S, Oxley JR, Cromarty J, Sander JW, Patsalos PN. A comparative pharmacokinetic study of intravenous and intramuscular midazolam in patients with epilepsy. *Epilep Research*. 1991; 10(2-3):183-90.

Bell GD. Preparation, premedication, and surveillance. *Endoscopy*. 2004; 36(1):23-31.

Ben-Shlomo I, Finger J, Bar-Av E, Perl AZ, Etchin A, Tverskoy M. Propofol and fentanyl act additively for induction of anaesthesia. *Anaesthesia*. 1993; 48(2):111-3.

Benson AA, Cohen LB, Waye JD, Akhavan A, Aisenberg J. Endoscopic sedation in developing and developed countries. *Gut Live*. 2008; 2(2):105-12.

Benthuyssen JL, Foltz BD, Smith NT, Sanford TJ Jr, Dec-Silver H, Westover CJ. Prebypass hemodynamic stability of sufentanil-O₂, fentanyl-O₂ and morphine-O₂ anesthesia during cardiac surgery: a comparison of cardiovascular profiles. *J Cardiothorac Anesth*. 1988; 2(6):749-57.

Borgeat A, Dessibourg C, Popovic V, Meier D, Blanchard M, Schwander D. Propofol and spontaneous movements: an EEG study. *Anesthesiology*. 1991; 74(1):24-7.

Borgeat A, Wilder-Smith OH, Sutter PM. The non-hypnotic therapeutic application of propofol. *Anesthesiology*. 1994; 80(3):642-56.

Borrissov B, Langeron O, Lille F, Gomola A, Saillant G, Riou B, Viars P. Combination of propofol-sufentanil on somatosensory evoked potentials in surgery of the spine. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1995; 14(4):326-30.

Botta G, D'Angelo A, D'Ari G, Merlino G, Chapman M, Grudzinskas G. Epidural anesthesia in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Genet*. 1995; 12(3):187-90.

Bower AL, Ripepi A, Dilger J, Boparai N, Brody FJ, Ponsky JL. Bispectral index monitoring of sedation during endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2000; 52(2):192-6.

Brothman AR, Peehl DM, Patel AM, MacDonald GR, Mc-Neal JE, Ladaga LE, Schellhammer PF. Cytogenetic evaluation of 20 cultured primary prostatic tumors. *Cancer Genet Cytogenet*. 1991; 55(1):79-84.

BSG - British Society of Gastroenterology. *Safety and sedation during endoscopic procedures*. London: British Society of Gastroenterology, 2003.

Bülow K, Nielsen TG, Lund J. The effect of topical lignocaine on intubating conditions after propofol-alfentanil induction. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996; 40(6):752-6.

Byrne MF, Chiba N, Singh H, Sadowski DC. Propofol use for sedation during endoscopy in adults: a Canadian Association of Gastroenterology position statement. *Can J Gastroenterol*. 2008; 22(5):457-9.

Cacho G, Pérez-Calle JL, Barbado A, Lledó JL, Ojea R, Fernández-Rodríguez CM. Capnography is superior to pulse oximetry for the detection of respiratory depression during colonoscopy. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010; 102(2):86-9.

Canavero S, Bonicalzi V, Pagni CA, Castellano G, Merante R, Gentile S, Bradac GB, Bergui M, Benna P, Vighetti S, et al. Propofol analgesia in central pain: preliminary clinical observations. *J Neurol*. 1995; 242(9):561-7.

Cappell MS. Risks versus benefits of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 8(1): 610-34.

Cappell MS. Sedation and analgesia for gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2006; 16(1): 1-31.

Cardin F, Minicuci N, Campigotto F, Andreotti A, Granziaera E, Donà B, Martella B, Terranova C, Militello C. Difficult colonoscopies in the propofol era. *BMC Surg.* 2012; 12(Suppl 1):S9.

Carvalho PHB, Posso IP, Matuguma SE, Moura EGH, Lera ME. Sedação consciente, sedação profunda e anestesia geral em colonoscopia. In: Sakai P (Ed.), Ishioka S, Maluf Filho F, Moura EGH, Alves PRA. *Tratado de endoscopia digestiva e diagnóstica. Intestino delgado cólon e reto.* São Paulo: Atheneu, 2007.

Cechetto DF, Diab T, Gibson CJ, Gelb AW. The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anesth Analg.* 2001; 92(4):934-42.

Chassard D, Berrada K, Bryssine B, Guiraud M, Bouletreau P. Influence of body compartments on propofol induction dose in female patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996; 40(8 Pt 1):889-91.

Chaudhri S, White M, Kenny GN. Induction of anaesthesia with propofol using a target-controlled infusion system. *Anaesthesia.* 1992; 47(7):551-3.

Che K, Muckova N, Olafsson S, Srikureja W. Safety of sameday endoscopic ultrasound and endoscopic retrograde cholangiopancreatography under conscious sedation. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(26):3287-91.

Chen SC, Rex DK. An initial investigation of bispectral monitoring as an adjunct to nurse-administered propofol sedation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(6):1081-6.

Chong VH, Jaliha A. Endoscopic management of biliary disorders during pregnancy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010; 9(2):180-5.

Christe C, Janssens JP, Armenian B, Herrmann F, Vogt N. Midazolam sedation for upper gastrointestinal endoscopy in older persons: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *J Am Geriatr Soc.* 2000; 48(11):1398-403.

Chutkan R, Cohen J, Abedi M, et al. Training guideline for use of propofol in gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60:167-72.

Cinar K, Yakut M, Ozden A. Sedation with midazolam versus midazolam plus meperidine for routine colonoscopy: a prospective, randomized, controlled study. *Turk J Gastroenterol.* 2009; 20(4):271-5.

Cohen LB, Delegge MH, Aisenberg J, Brill JV, Inadomi JM, Kochman ML, Piorkowski JD Jr; AGA Institute. AGA Institute review of endoscopic sedation. *Gastroenterology.* 2007; 133(2):675-701.

Cohen LB, Ladas SD, Vargo JJ, Paspatis GA, Bjorkman DJ, Van der Linden P, Axon AT, Axon AE, Bamias G, Despott E, Dinis-Ribeiro M, Fassoulaki A, Hofmann N, Karagiannis JA, Karamanolis D, Maurer W, O'Connor A, Paraskeva K, Schreiber F, Triantafyllou K, Viazis N, Vlachogiannakos J. Sedation in digestive endoscopy: the Athens international position statements. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32(3):425-42.

Cohen LB, Wechsler JS, Gaetano JN, Benson AA, Miller KM, Durkalski V, Aisenberg J. Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(5):967-74.

Cohen LB. Patient monitoring during gastrointestinal endoscopy: why, when, and how? *Gastrointest Endosc Clin North Am*. 2008; 18(4):651-63.

Cohen LB. Sedation issues in quality colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2010; 20(4):615-27.

Colman Y, Krauss B. Microstream capnography technology: a new approach to an old problem. *J Clin Monit Comput*. 1999; 15(6):403-9.

Conigliaro R, Rossi A. Implementation of sedation guidelines in clinical practice in Italy: results of a prospective longitudinal multicenter study. *Endoscopy*. 2006; 38(11):1137-43.

Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 1.670, de 13 de junho de 2003. Publicada no D.O.U. 14 JUL 2003, SECAO I, pg. 78. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2003/1670_2003.htm>.

Acesso em: 12 out. 2012.

Cook S, Palma O. Propofol as a sole agent for prolonged infusion in intensive care. *J Drug Dev*. 1989; 2(Suppl):65-7.

Correia LM, Bonilha DQ, Gomes GF, Brito JR, Nakao FS, Lenz L, Rohr MR, Ferrari AP, Libera ED. Sedation during upper GI endoscopy in cirrhotic outpatients: a randomized, controlled trial comparing propofol and fentanyl with midazolam and fentanyl. *Gastrointest Endosc.* 2011; 73(1):45-51.

Cotton PB, Williams CB, Hawes RH, Saunders BP. *Endoscopia gastrointestinal prática: fundamentos*. São Paulo: Ed Santos, 2013. 232p.

Dick JB, Shaler SL. Effects of age on propofol pharmacokinetics. *Semin Anesth.* 1992; 11(Suppl. 1):2-4.

Diedrich DA, Brown DR. Analytic reviews: propofol infusion syndrome in the ICU. *J Intensive Care Med.* 2011; 26(2):59-72.

Dinis-Ribeiro M, Vargo JJ. Sedation by non-anesthesiologists: are opioids and benzodiazepines outdated? *Digestion.* 2010; 82(2):100-1.

Dixon J, Roberts FL, Tackley RM, Lewis GT, Connell H, Prys-Roberts C. Study of the possible interaction between fentanyl and propofol using a computer-controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth.* 1990; 64(2):142-7.

Drake LM, Chen SC, Rex DK. Efficacy of bispectral monitoring as an adjunct to nurse-administered propofol sedation for colonoscopy: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(9):2003-7.

Dumonceau JM, Riphaus A, Aparicio JR, Beilenhoff U, Knappe JT, Ortmann M, Paspatis G, Ponsioen CY, Racz I, Schreiber F, Vilman P, Wehrmann T, Wientjes C, Walder B, NAAP Task Force Members. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anaesthesiology Guideline: Non-anesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Endoscopy*. 2010; 42(11):960-74.

Dundee JW, Robinson FP, McCollum JS, Patterson CC. Sensitivity to propofol in the elderly. *Anaesthesia*. 1986; 41(5):482-5.

Duval Neto GF. Anestésicos venosos. In: Manica J. *Anestesiologia. Princípios e técnicas*. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 560-97.

Duval Neto GF. Propofol. In: White PF. *Tratado de anestesia venosa*. Porto Alegre: Artmed, 2001. p. 121-60.

Eer AS, Padmanabhan U, Leslie K. Propofol dose and incidence of dreaming during sedation. *Eur J Anaesthesiol*. 2009; 26(1):833-6.

Eisen GM, Chutkan R, Goldstein JL, Petersen BT, Ryan ME, Sherman S, Vargo II J, Wright RA, Young HS, Catalano MF, Walter V. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc*. 2000; 51(6):777-82.

el-Beheiry H, Kim J, Milne B, Seegobin R. Prophylaxis against the systemic hypotension induced by propofol during rapid-sequence intubation. *Can J Anaesth*. 1995; 42(10):875-8.

Ewen A, Archer DP, Samanani N, Roth SH. Hyperalgesia during sedation: effects of barbiturates and propofol in the rat. *Can J Anaesth*. 1995; 42(6):532-40.

Faigel DO, Baron TH, Goldstein JL, Hirota WK, Jacobson BC, Johanson JF, Leighton JA, Mallery JS, Peterson KA, Waring JP, Fanelli RD, Wheeler-Harbaugh J, Standards Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guidelines for the use of deep sedation and anesthesia for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2002; 56(5):613-7.

Fakheri HT, Kiasari AZ, Taghvaii T, Hosseini V, Mohammadpour RA, Nasrollah A, Kabirzadeh A, Shahmohammadi S. Assessment the effect of midazolam sedation on hypoxia during upper gastrointestinal endoscopy. *Pak J Biol Sci*. 2010; 13(4):152-7.

Fanti L, Agostoni M, Gemma M, Radaelli F, Conigliaro R, Beretta L, Rossi G, Guslandi M, Testoni PA. Sedation and monitoring for gastrointestinal endoscopy: A nationwide web survey in Italy. *Dig Liver Dis*. 2011; 43(9):726-30.

Fanti L, Testoni PA. Sedation and analgesia in gastrointestinal endoscopy: what's new? *World J Gastroenterol*. 2010; 16(20):2451-7.

Fassoulaki A, Theodoraki K, Melemenis A. Pharmacology of sedation agents and reversal agents. *Digestion*. 2010; 82(2):80-3.

Faulx AL, Vela S, Das A, Cooper G, Sivak MV, Isenberg G, Chak A. The changing landscape of practice patterns regarding unsedated endoscopy and propofol use: a national Web survey. *Gastrointest Endosc*. 2005; 62(1):9-15.

Fisher L, Fisher A, Thomson A. Cardiopulmonary complications of ERCP in older patients. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63(7):948-55.

Formiga FB, Rochal KG, Magril KD, Carvalho MP, Credidiio AV, Cruz SHA, Candelária PAP, Fang CB, Capelhuchnik P, Klug WA. Colonoscopia: morbidade negligenciada *Rev Bras Colo-Proctol*. 2009; 29(3):345-50.

Frascio F, Giacosa A. Role of endoscopy in staging colorectal cancer. *Semin Surg Oncol*. 2001; 20(2):82-5.

Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006; 19(4):404-10.

Fudickar A, Bein B. Propofol infusion syndrome: update of clinical manifestation and pathophysiology. *Minerva Anesthesiol*. 2009; 75(5):339-44.

Gamlin F, Vucevic M, Winslow L, Berridge J. The haemodynamic effects of propofol in combination with ephedrine. *Anaesthesia*. 1996; 51(5):488-91.

Gasparović S, Rustemović N, Opacić M, Premuzić M, Korusić A, Bozikov J, Bates T. Clinical analysis of propofol deep sedation for 1,104 patients undergoing gastrointestinal endoscopic procedures: a three year prospective study. *World J Gastroenterol* 2006; 12(2):327-30.

Gepts E, Jonckheer K, Maes V, Sonck W, Camu F. Disposition kinetics of propofol during alfentanil anaesthesia. *Anaesthesia*. 1988; 43(Suppl):8-13.

Gepts E, Trenchant A. Propofol. *Anaesthetic Pharmacology Review*. 1995; 3:46-56.

Gill SS, Wright EM, Reilly CS. Pharmacokinetic interaction of propofol and fentanyl: single bolus injection study. *Br J Anaesth*. 1990; 65(6):760-5.

Gillies GW, Lees NW. The effects of speed of injection on induction with propofol. A comparison with etomidate. *Anaesthesia*. 1989; 44(5):386-8.

Goto T, Marota JJ, Crosby G. Pentobarbitone, but not propofol, produces pre-emptive analgesia in the rat formalin model. *Br J Anaesth*. 1994; 72(6):662-7.

Gross JB, Bailey PL, Connis RT et al. Orientações práticas para sedação e analgesia por non anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002, 96:1004-17.

Grounds RM, Morgan M, Lumley J. Some studies on the properties of the intravenous anaesthetic, propofol ('Diprivan') - A review. *Postgrad Med J*. 1985; 61(Suppl 3):90-5.

Hayee B, Dunn J, Loganayagam A, Wong M, Saxena V, Rowbotham D, McNair A. Midazolam with meperidine or fentanyl for colonoscopy: results of a randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2009; 69(3 Pt. 2):681-7.

Heuss LT, Froehlich F, Beglinger C. Changing patterns of sedation and monitoring practice during endoscopy: results of a nationwide survey in Switzerland. *Endoscopy*. 2005; 37(2):61-6.

Hirchowitz BL. A personal history of the fiberscope. *Gastroenterology*. 1979; 76:39-41.

Hobbs WR, Raw TW and Verdoon TA. Hypnotics and sedatives; Etahnol. In: Hardman JG, Gilman AG and Limbird LE (Eds.). *The pharmacological basis of therapeutics*. 9ª ed. New York: Mcgraw-Hill 1996, p. 361-98.

Hoffman WE, Zsigmond E, Albrecht RF. The bispectral index during induction of anesthesia with midazolam and propofol. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1996; 8(1):15-20.

Horiuchi A, Nakayama Y, Tanaka N, Ichise Y, Katsuyama Y, Ohmori S. Propofol sedation for endoscopic procedures in patients 90 years of age and older. *Digestion*. 2008; 78(1):20-3.

Horn E, Nesbit SA. Pharmacology and pharmacokinetics of sedatives and analgesics. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2004; 14(2):247-68.

Hui TW, Short TG, Hong W, Suen T, Gin T, Plummer J. Additive interactions between propofol and ketamine when used for anesthesia induction in female patients. *Anesthesiology*. 1995; 82(3):641-8.

Ismail EF, Kim SJ, Salem MR, Crystal GJ. Direct effects of propofol on myocardial contractility in in situ canine hearts. *Anesthesiology*. 1992; 77(5):964-72.

Jensen JT, Vilmann P, Horsted T, Hornslet P, Bodtger U, Banning A, Hammering A. Nurse-administered propofol sedation for endoscopy: a risk analysis during an implementation phase. *Endoscopy*. 2011; 43(8):716-22.

Kerker A, Hardt C, Schlieff HE, Dumoulin FL. Combined sedation with midazolam/propofol for gastrointestinal endoscopy in elderly patients. *BMC Gastroenterol.* 2010; 10:11.

Khamaysi I, William N, Olga A, Alex I, Vladimir M, Kamal D, Nimer A. Sub-clinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients is not aggravated by sedation with propofol compared to midazolam: a randomized controlled study. *J Hepatol.* 2011; 54(1):72-7.

Kirby IJ, Howard EC. Propofol in a morbidly obese patient. *Anaesthesia.* 1987; 42(10):1125-6.

Kiriyama S, Gotoda T, Sano H, Oda I, Nishimoto F, Hirashima T, Kusano C, Kuwano H. Safe and effective sedation in endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a randomized comparison between propofol continuous infusion and intermittent midazolam injection. *J Gastroenterol.* 2010; 45(8):831-7.

Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth.* 1988; 60(2):146-50.

Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics*. 2^a ed. Blackwell Science: Massachusetts, USA, 2006. p. 502.

Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev.* 2009; 41(2):67-76.

Ko CW, Dominitz JA. Complications of colonoscopy: magnitude and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2010; 20(4):659-71.

Kongkam P, Rerknimitr R, Punyathavorn S, Sitthi-Amorn C, Ponauthai Y, Prempracha N, Kullavanijaya P. Propofol infusion versus intermittent meperidine and midazolam injection for conscious sedation in ERCP. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2008; 17(3):291-7.

Küper MA, Kratt T, Kramer KM, Zdichavsky M, Schneider JH, Glatzle J, Stüker D, Königsrainer A, Brücher BL. Effort, safety, and findings of routine preoperative endoscopic evaluation of morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2010; 24(8):1996-2001.

Larijani GE, Gratz I, Afshar M, Jacobi AG. Clinical pharmacology of propofol: an intravenous anesthetic agent. *DICP*. 1989; 24(1): 23:743-9.

Lebwohl B, Hassid B, Ludwin S, Lewis SK, Tennyson CA, Neugut AI, Green PH. Increased sedation requirements during endoscopy in patients with celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2012; 57(4):994-9.

Lera dos Santos ME. *Sedação em endoscopia digestiva alta: estudo comparativo com uso de propofol e fentanil versus midazolam e fentanil* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de São Paulo, 2011.

Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16; (3):CD006059;

Leslie K, Crankshaw DP. Potency of propofol for loss of consciousness after a single dose. *Br J Anaesth*. 1990; 64(6):734-6.

Leslie K, Sessler DI, Schroeder M, Walters K. Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*. 1995; 81(6):1269-74

Lichtenstein DR, Jagannath S, Baron TH, Anderson MA, Banerjee S, Dominitz JA, Fanelli RD, Gan SI, Harrison ME, Ikenberry SO, Shen B, Stewart L, Khan K, Vargo JJ. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2008; 68(5):815-26.

Lightdale JR, Goldmann DA, Feldman HA, Newburg AR, DiNardo JA, Fox VL. Microstream capnography improves patient monitoring during moderate sedation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006; 117(6): e1170-8.

Ljubicić N, Supanc V, Roić G, Sharma M. Efficacy and safety of propofol sedation during urgent upper gastrointestinal endoscopy--a prospective study. *Coll Antropol*. 2003; 27(1):189-95.

Lowe D, Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC. Propofol alters left ventricular afterload as evaluated by aortic input impedance in dogs. *Anesthesiology*. 1996; 84(2):368-76.

Madan AK, Tichansky DS, Isom J, Minard G, Bee TK. Monitored anesthesia care with propofol versus surgeonmonitored sedation with benzodiazepines and narcotics for preoperative endoscopy in the morbidly obese. *Obes Surg*. 2008; 18(5):545-8.

Martínez JF, Aparicio JR, Compañy L, Ruiz F, Gómez-Escolar L, Mozas I, Casellas JA. Safety of continuous propofol sedation for endoscopic procedures in elderly patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011; 103(2):76-82.

Matsunaga F, Tajima T, Uno C. The new colonofiberscope. *Gastrointest Endosc.* 1969; 11:219.

Mazanikov M, Udd M, Kylänpää L, Lindström O, Aho P, Halttunen J, Färkkilä M, Pöyhiä R. Patient-controlled sedation with propofol and remifentanyl for ERCP: a randomized, controlled study. *Gastrointest Endosc.* 2011; 73(2):260-6.

McLeskey CH, Walawander CA, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, White PF, Apfelbaum JL, Grasela TH, Hug CC Jr. Adverse events in a multicenter phase IV study of propofol: evaluation by anesthesiologists and postanesthesia care unit nurses. *Anesth Analg.* 1993; 77(4 Suppl):S3-9.

McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2008; 67(6):910-23.

Meining A, Semmler V, Kassem AM, Sander R, Frankenberger U, Burzin M, Reichenberger J, Bajbouj M, Prinz C, Schmid RM. The effect of sedation on the quality of upper gastrointestinal endoscopy: an investigator-blinded, randomized study comparing propofol with midazolam. *Endoscopy.* 2007; 39(4):345-9.

Mendez D, De la Cruz JP, Arrebola MM, Guerrero A, González-Correa JA, García-Temboury E, Sánchez de la Cuesta F. The effect of propofol on the interaction of platelets with leukocytes and erythrocytes in surgical patients. *Anesth Analg*. 2003; 96(3):713-9.

Miranda J, Broyles G. Propofol as used for sedation in the ICU. *Chest*. 1995; 108(2):539-48.

Mouren S, Baron JF, Albo C, Szekely B, Arthaud M, Viars P. Effects of propofol and thiopental on coronary blood flow and myocardial performance in an isolated rabbit heart. *Anesthesiology*. 1994; 80(3):634-41.

Mui LM, Teoh AY, Ng EK, Lee YT, Au Yeung AC, Chan YL, Lau JY, Chung SC. Premedication with orally administered midazolam in adults undergoing diagnostic upper endoscopy: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2005; 61(2):195-200.

Murray JM, Phillips AS, Fee JP. Comparison of the effects of isoflurane and propofol on hepatic glutathione-S-transferase concentrations during and after prolonged anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1994; 72(5):599-601.

Murray MJ, DeRuyter ML, Harrison BA. Opioides e benzodiazepinas. In: Cheng EY (ed.). *Sedação do paciente criticamente enfermo - Clínicas de Terapia Intensiva*. São Paulo: Interlivros. 1995; Cap. 4, p. 845-70.

Naganuma M, Hosoe N, Kanai T, Ogata H. Recent trends in diagnostic techniques for inflammatory bowel disease. *Korean J Intern Med*. 2015; 30(3):271-8.

Naguib M, Sari-Kouzel A, Seraj M, el-Gammal M, Gomma M. Induction dose-responses studies with propofol and thiopentone. *Br J Anaesth*. 1992; 68(3):308-10.

Nahas SC, Alves PRA, Araujo SEA, Sousa Jr AHS, Sobrado Jr CW, Nahas CSR, Habr Gama A, Pinotti HW. Emprego da colonoscopia como método diagnóstico e terapêutico das doenças do intestino grosso: resultados observados em 1.715 exames. *Rev Hosp Clin Fac Med Uni. Sao Paulo*. 1998; 53(3):117-21.

Nahas SC, Nahas CSR, Santos AC, Marques CFS, Dias AR. Ileocolonosopia. In: Araújo SEA, Habr-Gama A, Torricelli FM. História da endoscopia do cólon e do reto. In: Sakai P (Ed.), Ishioka S, Maluf Filho F, Moura EGH, Alves PRA. *Tratado de endoscopia digestiva e diagnóstica. Intestino delgado cólon e reto*. São Paulo: Atheneu, 2007.

Nathanson MH, Gajraj NM, Russell JA. Prevention of pain on injection of propofol: a comparison of lidocaine with alfentanil. *Anesth Analg*. 1996; 82(3):469-71.

Nayar DS, Guthrie WG, Goodman A, Lee Y, Feuerman M, Scheinberg L, Gress FG. Comparison of propofol deep sedation versus moderate sedation during endosonography. *Dig Dis Sci*. 2010; 55(9):2537-44.

Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied linear statistical models*. 4ª ed. Illinois: Richard D. Irwing, 1996. 1408p.

NHS Information Centre. *Statistics on obesity, physical activity and diet*. England, 2010.

O'Mahony S. Endoscopy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007; 21(5):893-9.

Otterspoor LC, Kalkman CJ, Cremer OL. Update on the propofol infusion syndrome in ICU management of patients with head injury. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008; 21(5):544-51.

Ozel AM, Oncü K, Yazgan Y, Gürbüz AK, Demirtürk L. Comparison of the effects of intravenous midazolam alone and in combination with meperidine on hemodynamic and respiratory responses and on patient compliance during upper gastrointestinal endoscopy: a randomized, double-blind trial. *Turk J Gastroenterol*. 2008; 19(1):8-13.

Park UC, Chung SP, Kim KR, Seong MK, Yoon WH, Kim YJ, Baik HK, Yu CS, Kim JH et al. Single-stage procedure with intraoperative colonoscopy and colonic irrigation in patients with obstructing left-sided colonic cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2004; 19(5):487-92.

Paspatis GA, Manolaraki M, Xirouchakis G, Papanikolaou N, Chlouverakis G, Gritzali A. Synergistic sedation with midazolam and propofol versus midazolam and pethidine in colonoscopies: a prospective, randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(8):1963-7.

Paspatis GA, Manolaraki MM, Tribonias G, Theodoropoulou A, Vardas E, Konstantinidis K, Chlouverakis G, Karamanolis DG. Endoscopic sedation in Greece: results from a nationwide survey for the Hellenic Foundation of gastroenterology and nutrition. *Dig Liver Dis*. 2009; 41(11):807-11.

Peacock JE, Lewis RP, Reilly CS, Nimmo WS. Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anaesthesia in elderly patients. *Br J Anaesth*. 1990; 65(3):346-52.

Peng PWH, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology*. 1999; 90(2):576-99.

Phua WT, The BT, Jong W, Lee TL, Tweed WA. Tussive effect of a fentanyl bolus. *Can J Anaesth*. 1991;38(3):330-4.

Pinaud M, Lelausque JN, Chetanneau A, Fauchoux N, Ménégalli D, Souron R. Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma. *Anesthesiology*. 1990; 73(3):404-9.

Poincloux L, Laquière A, Bazin JE, Monzy F, Artigues F, Bonny C, Abergel A, Dapoigny M, Bommelaer G. A randomized controlled trial of endoscopist vs. anaesthetist administered sedation for colonoscopy. *Dig Liver Dis*. 2011; 43(7):553-8.

Polster MR, Gray PA, O'Sullivan G, McCarthy RA, Park GR. Comparison of the sedative and amnesic effects of midazolam and propofol. *Br J Anaesth*. 1993; 70(6):612-6.

Porostocky P, Chiba N, Colacino P, Sadowski D, Singh H. A survey of sedation practices for colonoscopy in Canada. *Can J Gastroenterol*. 2011; 25(5): 255-60.

Portella AAV, Santos EJA. Fentanil In: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro (Org.). *Anestesia venosa*. Rio de Janeiro: SAE-RJ, 2004. p. 13-254.

Provenzale L, Camerada P, Revignas A. La colonoscopia total transanale mediante una metodica originale. Osservazione preliminar. *Rass Med Sarda*. 1966; 69:149-60.

Purcell-Jones G, James IG. The characteristics of propofol for induction of general anaesthesia for pediatric surgery. *Postgrad Med J*. 1985; 6(supp. 3):115.

Qadeer MA, Lopez AR, Dumot JA, Vargo JJ. Hypoxemia during moderate sedation for gastrointestinal endoscopy: causes and associations. *Digestion* 2011; 84(1):37-45.

Qadeer MA, Vargo JJ, Dumot JA et al. Capnographic monitoring of respiratory activity improves safety of sedation for endoscopic cholangiopancreatography and ultrasonography. *Gastroenterology*. 2009; 136(5):1568-76.

Qadeer MA, Vargo JJ, Patel S, Dumot JA, Lopez AR, Trolli PA, Conwell DL, Stevens T, Zuccaro G Jr. Bispectral index monitoring of conscious sedation with the combination of meperidine and midazolam during endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6(1):102-8.

Radaelli F, Meucci G, Sgroi G, Minoli G. Technical performance of colonoscopy: the key role of sedation/analgesia and other quality indicators. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(5):1122-30.

Rex DK, Deenadayalu VP, Eid E, Imperiale TF, Walker JA, Sandhu K, Clarke AC, Hillman LC, Horiuchi A, Cohen LB, Heuss LT, Peter S, Beglinger C, Sinnott JA, Welton T, Rofail M, Subei I, Steven R, Jordan P, Goff J, Gerstenberger PD, Munnings H, Tagle M, Sipe BW, Wehrmann T, Di Palma JA, Occhipinti KE, Barbi E, Riphaus A, Amann ST, Tohda G, McClellan T, Thueson C, Morse J, Meah N. Endoscopist-directed administration of propofol: a worldwide safety experience. *Gastroenterology*. 2009; 137(4):1229-37.

Rex DK, Heuss LT, Walker JA, Qi R. Trained registered nurses/endoscopy teams can administer propofol safely for endoscopy. *Gastroenterology*. 2005; 129(5):1384-91.

Richards MJ, Skues MA, Jarvis AP, Prys-Roberts C. Total i.v. anaesthesia with propofol and alfentanil: dose requirements for propofol and the effect of premedication with clonidine. *Br J Anaesth*. 1990; 65(2):157-63.

Riou B, Besse S, Lecarpentier Y, Viars P. In vitro effects of propofol on rat myocardium. *Anesthesiology*. 1992; 76(4):609-16.

Riphaus A, Lechowicz I, Frenz MB, Wehrmann T. Propofol sedation for upper gastrointestinal endoscopy in patients with liver cirrhosis as an alternative to midazolam to avoid acute deterioration of minimal encephalopathy: a randomized, controlled study. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44(10):1244-51.

Riphaus A, Rabofski M, Wehrmann T. Endoscopic sedation and monitoring practice in Germany: results from the first nationwide survey. *Z Gastroenterol*. 2010; 48(3):392-7.

Roberts FL, Dixon J, Lewis GT, Tackley RM, Prys-Roberts C. Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anaesthesia*. 1988; 43(Suppl):14-7.

Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ, Colingo MD, Muzi M. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans. Sympathoinhibition or direct vascular relaxation? *Anesthesiology*. 1997; 86(1):64-72.

Rouby JJ, Andreev A, Léger P, Arthaud M, Landault C, Vicaut E, Maistre G, Eurin J, Gandjbakch I, Viars P. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Anesthesiology*. 1991; 75(1):32-42.

Runzer TD, Ansley DM, Godin DV, Chambers GK. Tissue antioxidant capacity during anesthesia: propofol enhances in vivo red cell and tissue antioxidant capacity in a rat model. *Anesth Analg*. 2002; 94(1):89-93.

Sakai P (Ed.), Ishioka S, Maluf Filho F, Moura EGH, Alves PRA. *Tratado de endoscopia digestiva e diagnóstica. Intestino delgado cólon e reto*. São Paulo: Atheneu, 2007; p. 14-19.

Sánchez A, Muñoz C, Bujanda L, Iriondo C, Gil-Molet A, Cosme A, Sarasqueta C, Echenique-Elizondo M. The value of colonoscopy to assess rectal bleeding in patients referred from Primary Care Units. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005; 97(12):870-6.

Santos EJA, Portell AA, Vieira. Midazolam. In: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro (Org.). *Anestesia venosa*. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2004. p. 133-54.

Scheepstra GL, Booij LH, Rutten CL, Coenen LG. Propofol for induction and maintenance of anaesthesia: comparison between younger and older patients. *Br J Anaesth*. 1989; 62(1):54-60.

Schreiner MA, Fennerty MB. Endoscopy in the obese patient. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010; 39(1): 87-97.

Schüttler J, Kloos S, Schwilden H, Stoeckel H. Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer-assisted infusion. *Anaesthesia*. 1988; 43(Suppl):2-7.

Schwender D, Kaiser A, Klasing S, Peter K, Pöppel E. Midlatency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1994; 80(3):493-501.

Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR. EEG quantitation of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology*. 1985; 62(3):234-41.

Sear JW, Glen JB. Propofol administered by a manual infusion regimen. *Br J Anaesth*. 1995; 74(4):362-7.

Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*. 1989; 71(2):260-77.

Seifert HA, Blouin RT, Conard PF, Gross JB. Sedative doses of propofol increase beta activity of the processed electroencephalogram. *Anesth Analg*. 1993; 76(5):976-8.

Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmonts JM. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology*. 1993; 78(4):657-65.

Shafer SL. Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Anesth*. 1993; 5(Suppl. 1):14s-21s.

Sharma P, Singh S, Sharma BC, Kumar M, Garg H, Kumar A, Sarin SK. Propofol sedation during endoscopy in patients with cirrhosis, and utility of psychometric tests and critical flicker frequency in assessment of recovery from sedation. *Endoscopy*. 2011; 43(5):400-5.

Sharma VK, Nguyen CC, Crowell MD, Lieberman DA, de Garmo P, Fleischer DE. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66(1):27-34.

Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Lashner BA. Clinical approach to diseases of ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(12):2796-807.

Short TG, Plummer JL, Chui PT. Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. *Br J Anaesth.* 1992; 69(2):162-7.

Sieg A, Hachmoeller-Eisenbach U, Eisenbach T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists. *Gastrointest Endosc.* 2001; 53(6):620-7.

Singaram C, Torbey CF, Jacoby RF. Delayed postpolypectomy bleeding. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90(1):146-7.

Singh H, Poluha W, Cheang M, Choptain N, Inegbu E, Baron K, Taback SP. Propofol for sedation during colonoscopy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 8(4):1-21.

Skues MA, Prys-Roberts C. The pharmacology of propofol. *J Clin Anesth.* 1989; 1(5):387-400.

Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith LR, Canada AT, Glass PS. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology.* 1994; 81(4):820-8.

Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy, Lichtenstein DR, Jagannath S, Baron TH, Anderson MA, Banerjee S, Dominitz JA, Fanelli RD, Gan SI, Harrison ME, Ikenberry SO, Shen B, Stewart L, Khan K, Vargo JJ. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2008; 68(5):815-26.

Stanley TH. The history and development of the fentanyl series. *J Pain Symptom Man*. 1992; 7:S3-S7.

Strebel S, Lam AM, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology*. 1995; 83(1):66-76.

Struys M, Versichelen L, Rolly G. Effect of premedication on 'Diprifuor' TCI. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1995; 10:85-6.

Takimoto K, Ueda T, Shimamoto F, Kojima Y, Fujinaga Y, Kashiwa A, Yamauchi H, Matsuyama K, Toyonaga T, Yoshikawa T. Sedation with dexmedetomidine hydrochloride during endoscopic submucosal dissection of gastric cancer. *Dig Endosc*. 2011; 23(2): 176-81.

Teh J, Short TG, Wong J, Tan P. Pharmacokinetic interactions between midazolam and propofol: an infusion study. *Br J Anaesth*. 1994; 72(1):62-5.

Thompson AM, Wright DJ, Murray W, Ritchie GL, Burton HD, Stonebridge PA. Analysis of 153 deaths after upper gastrointestinal endoscopy: room for improvement? *Surg Endosc*. 2004; 18(1): 22-5.

Thomson A, Andrew G, Jones DB. Optimal sedation for gastrointestinal endoscopy: Review and recommendations. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25(3):469-78.

Triantafillidis JK, Merikas E, Nikolakis D, Papalois AE. Sedation in gastrointestinal endoscopy: current issues. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(4):463-81.

Turell R. Fiber optic colonoscope and sigmoidoscope. *Am J Surg*. 1963; 105:133-6.

Van Aken H, Meinshausen E, Prien T, Brüssel T, Heinecke A, Lawin P. The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N₂O in humans. *Anesthesiology*. 1988; 68(1):157-63.

Vandesteene A, Trempont V, Engelman E, Deloof T, Focroul M, Schoutens A, de Rood M. Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia*. 1988; 43(Suppl):42-3.

Vargo JJ, Zuccaro G Jr, Dumot JA, Conwell DL, Morrow JB, Shay SS. Automated graphic assessment of respiratory activity is superior to pulse oximetry and visual assessment for the detection of early respiratory depression during therapeutic upper endoscopy. *Gastrointest. Endosc*. 2002; 55(7):826-31.

Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64(12):1147-61.

Veselis RA, Reinsel RA, Wroński M, Marino P, Tong WP, Bedford RF. EEG and memory effects of low-dose infusions of propofol. *Br J Anaesth*. 1992; 69(3):246-54.

Vinik HR, Bradley EL Jr, Kissin I. Triple anesthetic combination: propofol-midazolam-alfentanil. *Anesth Analg*. 1994; 78(2):354-8.

Viviani X. Propofol. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris-France), *Anesthésie-Réanimation*, 36-305-A-10, 1998, 12 p.

Vuyk J, Lim T, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG. The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anesthesiology*. 1995; 83(1):8-22.

Walker JA, McIntyre RD, Schleinitz PF, Jacobson KN, Haulk AA, Adesman P, Tolleson S, Parent R, Donnelly R, Rex DK. Nurse-administered propofol sedation without anesthesia specialists in 9152 endoscopic cases in an ambulatory surgery center. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(8):1744-50.

Wang F, Shen SR, Xiao DH, Xu CX, Tang WL. Sedation, analgesia, and cardiorespiratory function in colonoscopy using midazolam combined with fentanyl or propofol. *Int J Colorectal Dis*. 2011; 26: 703-8.

Wang TH, Lin JT. Worldwide use of sedation and analgesia for upper intestinal endoscopy. Sedation for upper GI endoscopy in Taiwan. *Gastrointest. Endosc*. 1999; 50: 888-9.

Wani S, Azar R, Hovis CE, Hovis RM, Cote GA, Hall M, Waldbaum L, Kushnir V, Early D, Mullady DK, Murad F, Edmundowicz SA, Jonnalagadda SS. Obesity as a risk factor for sedation-related complications during propofol-mediated sedation for advanced endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:1238-47

Waring JP, Baron TH, Hirota WK, Goldstein JL, Jacobson BC, Leighton JA, Mallery JS, Faigel DO; American Society for Gastrointestinal Endoscopy, Standards of Practice Committee. Guidelines for conscious sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2003; 58(3):317-22.

Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, Meekins A, Torpor M, Brown ML, Ransohoff DF. Adverse events after outpatient colonoscopy in the medicare population. *Ann Intern Med*. 2009; 150(12):849-58.

White FP. Propofol: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Semin Anesth*. 1988; 7(1):1-4.

Whitlock EP, Lin J, Liles E, Beil T, Fu R, O'Connor E, Thompson RN, Cardenas T. *Screening for Colorectal Cancer: An Updated Systematic Review* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008 Oct.

Wilder-Smith OH, Kolletzki M, Wilder-Smith CH. Sedation with intravenous infusions of propofol or thiopentone. Effects on pain perception. *Anaesthesia*. 1995; 50(3):218-22.

Yoshitani K1, Kawaguchi M, Takahashi M, Kitaguchi K, Furuya H. Plasma propofol concentration and EEG burst suppression ratio during normothermic cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2003; 90(2):122-6

Zacny JP, Lichtor JL, Coalson DW, Finn RS, Uitvlugt AM, Glosten B, Flemming DC, Apfelbaum JL. Subjective and psychomotor effects of subanesthetic doses of propofol in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1992; 76(5):696-702.

Zhang H, Zhang J, Straisand JB. Oral mucosal drug delivery: clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clinical Pharm*. 2002; 41:661680.