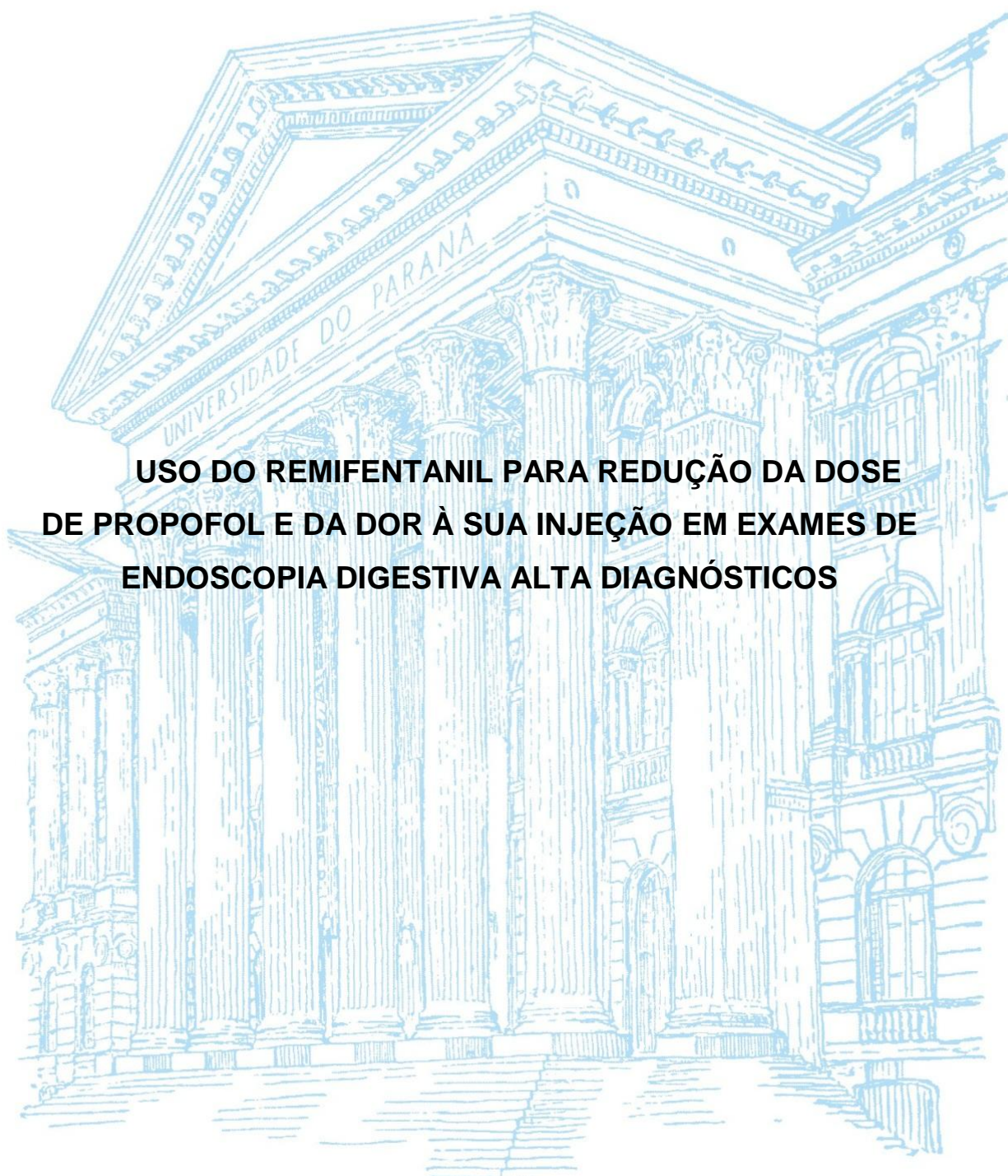


**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**GUSTAVO NADAL ULIANA**



**USO DO REMIFENTANIL PARA REDUÇÃO DA DOSE  
DE PROPOFOL E DA DOR À SUA INJEÇÃO EM EXAMES DE  
ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA DIAGNÓSTICOS**

**CURITIBA  
2014**

**GUSTAVO NADAL ULIANA**

**USO DO REMIFENTANIL PARA REDUÇÃO DA DOSE DE  
PROPOFOL E DA DOR À SUA INJEÇÃO EM EXAMES DE  
ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA DIAGNÓSTICOS**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná como requisito parcial à obtenção do Título de Mestre.**

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elizabeth Milla Tambara**

**Coordenador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias**

**CURITIBA**

**2014**

Uliana, Gustavo Nadal

Uso do remifentanil para redução da dose de propofol e da dor à sua injeção em exames de endoscopia digestiva alta diagnósticos / Gustavo Nadal Uliana. – Curitiba, 2014.  
46 f. : il.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elizabeth Milla Tambara.  
Dissertação (Mestrado) – Setor de Ciências da Saúde,  
Universidade Federal do Paraná.

1.Sedação. 2.Endoscopia digestiva alta diagnósticos. 3.Propofol.  
4.Remifentanil. I.Título.

NLM: WI 141

À Francieli, minha amada esposa, que com o seu apoio e compreensão, sempre me propiciou atingir os objetivos; e aos meus filhos Ana Beatriz, Gustavo e Felipe, que, com o seu amor infinito, me fortalecem em busca de ser o seu exemplo.

À memória de meu querido pai, Admar, à minha mãe Carmen e meu irmão Ademar, provas de que amor e cumplicidade rompem todas as fronteiras.

## **AGRADECIMENTOS**

À PROF.<sup>a</sup> DR.<sup>a</sup> ELIZABETH MILLA TAMBARA, pelo estímulo e apoio incondicional a este projeto desde o seu início. A todos estes anos de dedicação despendida à formação de bons especialistas e aos programas de Graduação e Pós-Graduação. Sempre ética, respeitosa e amigável.

Ao PROF. DR. JORGE EDUARDO FOUTO MATIAS, pela grande dedicação despendida na Coordenação da Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Ao PROF. DR. SÉRGIO BERNARDO TENÓRIO, pelo seu apoio diário e grande luta em prol do Centro de Ensino e Treinamento do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Ao PROF. DR. PEDRO PAULO TANAKA, pelos ensinamentos, pela amizade, pelo companheirismo e pela dedicação à profissão e à especialidade.

A todos os colegas de trabalho da CLÍNICA INTEGRADA DE ANESTESIOLOGIA DE CURITIBA, que sempre foram parte da minha família e me apoiaram para a conclusão deste projeto.

Ao DR. GIORGIO ALFREDO PEDROSO BARETTA, que me apoiou incondicionalmente neste projeto. Gratidão imensa por todo auxílio que me prestou neste período.

Aos funcionários do Setor de Endoscopia Digestiva do Hospital Vita Batel, por tornarem possível a conclusão deste trabalho e a realização deste sonho.

À estatística SALETE PELANDA, pela valiosa contribuição na análise dos resultados.

Finalmente, à MINHA FAMÍLIA, meu porto seguro nos momentos difíceis. Meus pais ADMAR e CARMEN, que me ensinaram a construir o alicerce baseado em humildade, correção e dedicação. Vocês sempre serão meu grande exemplo. Ao meu irmão ADEMAR, pela sua eterna cumplicidade e reciprocidade. À minha esposa FRANCIELI, por estar ao meu lado em todos os momentos, dividindo as conquistas

e os fracassos, amor incondicional. E aos meus filhos ANA BEATRIZ, GUSTAVO e FELIPE, que são simplesmente a minha razão de viver. Que eu possa ser companheiro, cúmplice, amigo e exemplo. A todos vocês, que tem páginas na minha história e fazem minha vida valer a pena, só tenho a agradecer.

*“Cada sonho que você deixa para trás, é um pedaço do seu futuro que deixa de existir.”*

*Steve Jobs*

## RESUMO

A introdução do propofol (2,6-di-isopropilfenol) como agente sedativo tem transformado a área da sedação para procedimentos endoscópicos. Entretanto, um grande inconveniente da sedação com o uso do propofol é sua alta incidência de dor à injeção. A técnica mais utilizada na redução da dor à injeção do propofol tem sido por meio da associação de outros fármacos. O objetivo deste estudo foi avaliar a repercussão da associação do remifentanil ao propofol sobre a incidência de dor à injeção de propofol, e a sua influência sobre a dose total de propofol necessária para realização de sedação em exames de endoscopia digestiva alta diagnóstica (EDA). Foram avaliados cento e cinco pacientes, que foram submetidos à endoscopia digestiva alta diagnóstica, sendo os pacientes divididos aleatoriamente em três grupos de 35 pacientes. O Grupo Controle foi sedado apenas com o uso de propofol, o Grupo de Estudo 1 foi sedado com uso de remifentanil em dose fixa de 0,2 µg/kg associado ao propofol. E o Grupo de Estudo 2 foi sedado com o uso de remifentanil em dose fixa de 0,3 µg/kg associado ao propofol. Foram avaliadas a incidência de dor à injeção de propofol e a dose total de propofol necessária para a realização do exame. A amostra se mostrou bastante similar em relação às variáveis idade, peso, altura, sexo e estado físico. De acordo com a natureza dos dados estudados, procedeu-se ao tratamento estatístico julgado adequado. Utilizou-se o teste de t para comparação, entre os grupos analisados, das médias das variáveis: idade; peso; altura (cm); dose (mg/kg). Foi utilizado o teste  $\chi^2$  para comparação, entre os grupos analisados, das variáveis: sexo; estado físico, dor à injeção de propofol. O nível de significância adotado foi  $p < 0,05$ . Houve diferença estatística significativa entre os grupos de estudo e o grupo controle tanto no parâmetro dor à injeção do propofol quanto no parâmetro dose total de propofol utilizada (mg/kg). Entretanto, não houve diferenças estatísticas entre os dois grupos de estudo para estes parâmetros. Conclui-se que o uso do remifentanil nas doses de 0,2 µg/kg e de 0,3 µg/kg mostrou-se efetivo tanto sobre o parâmetro redução da dor à injeção de propofol quanto sobre o parâmetro dose total de propofol utilizado.

**Palavras-chave:** Sedação. Endoscopia digestiva alta diagnósticos. Propofol. Remifentanil.



## ABSTRACT

The introduction of propofol (*2,6-diisopropylphenol*) as a sedative agent has been changing the area of sedation for endoscopic procedures. Nonetheless, a significant inconvenience to sedation with propofol is the high incidence of pain on injection. The most used technique for propofol injection pain reduction has been to associate it to other drugs. This study aimed at assessing the effect of associating remifentanil to propofol to reduce pain on injection, and how it might affect the total dose of propofol required for sedation in upper digestive tract endoscopy (UDE) for diagnostic purposes. One hundred and five (105) patients who had been submitted to UDE were studied, randomly divided into three groups with thirty-five (35) patients each. The Control Group was sedated with propofol alone, Group 1 was given remifentanil, at a fixed dose of 0.2 µg/kg, associated to propofol, and Group 2 was given remifentanil, at a fixed dose of 0.3 µg/kg, associated to propofol. The incidence of pain on propofol injection and the required dose of propofol for the exam were assessed. The sample has shown to be very similar in regard to the variables age, weight, height, gender and physical status. The statistics were analyzed based on the nature of the data collected and as considered fit. The T-test was used to compare, among the groups studied, the means of these variables: age, weight, height (cm), dose (mg/kg). Test  $\chi^2$  was used to compare, among the groups, the variables: gender; physical status, pain on propofol injection. The significance level adopted was  $p < 0.05$ . There was significant statistical difference between the study groups and the control group both concerning the pain on injection parameter and the total propofol dose (mg/kg) used. However, there were no statistical differences between the two study groups for those parameters. In conclusion, using remifentanil at 0.2 µg/kg and 0.3 µg/kg doses, was shown to be effective on both the reduction of pain on injection and total propofol dose parameters.

**Key words:** Sedation. Upper digestive endoscopy diagnosis. Propofol. Remifentanil.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ISÓBOLES DEMONSTRANDO EFEITO ADITIVO, EFEITO SINÉRGICO E EFEITO INFRA-ADITIVO.....	18
FIGURA 2 - FÁRMACOS ASSOCIADOS APRESENTAM CURVA DOSE X RESPOSTA SIGMOIDAL.....	20

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - COMPARAÇÃO DO PARÂMETRO IDADE ENTRE O GRUPO CONTROLE E OS DOIS GRUPOS DE ESTUDO.....	25
GRÁFICO 2 - COMPARAÇÃO DO PARÂMETRO PESO ENTRE O GRUPO CONTROLE E OS DOIS GRUPOS DE ESTUDO.....	25
GRÁFICO 3 - COMPARAÇÃO DO PARÂMETRO ALTURA ENTRE O GRUPO CONTROLE E OS DOIS GRUPOS DE ESTUDO.....	26
GRÁFICO 4 - COMPARAÇÃO DO PARÂMETRO SEXO ENTRE O GRUPO CONTROLE E OS DOIS GRUPOS DE ESTUDO.....	27
GRÁFICO 5 - COMPARAÇÃO DO PARÂMETRO ESTADO FÍSICO ENTRE O GRUPO CONTROLE E OS DOIS GRUPOS DE ESTUDO .....	28
GRÁFICO 6 - FREQUÊNCIA DE DOR À INJEÇÃO DO PROPOFOL NO GRUPO CONTROLE .....	29
GRÁFICO 7 - FREQUÊNCIA DE DOR À INJEÇÃO DO PROPOFOL NO GRUPO DE ESTUDO 1 .....	29
GRÁFICO 8 - FREQUÊNCIA DE DOR À INJEÇÃO DO PROPOFOL NO GRUPO DE ESTUDO 2 .....	29
GRÁFICO 9 - COMPARAÇÃO DA DOSE DE PROPOFOL UTILIZADA ENTRE O GRUPO CONTROLE E OS GRUPOS DE ESTUDO .....	31

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DA IDADE, PESO, ALTURA (cm) ENTRE OS GRUPOS ANALISADOS: TESTE t.....	24
TABELA 2 - COMPARAÇÃO DO SEXO ENTRE OS GRUPOS ANALISADOS: TESTE $\chi^2$ .....	26
TABELA 3 - COMPARAÇÃO DO ESTADO FÍSICO ENTRE OS GRUPOS ANALISADOS: TESTE $\chi^2$ .....	27
TABELA 4 - COMPARAÇÃO DA DOR À INJEÇÃO DE PROPOFOL ENTRE OS GRUPOS ANALISADOS: TESTE $\chi^2$ .....	28
TABELA 5 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DA DOSE (mg/kg) ENTRE OS GRUPOS ANALISADOS: TESTE t.....	30

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ASA -	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
Cp50 -	Concentração plasmática 50
EDA -	Endoscopia digestiva alta
EDTA -	Ácido etilenodiamino tetra-acético
GABA -	Ácido gama aminobutírico
GC -	Grupo controle
GE1 -	Grupo de estudo 1
GE2 -	Grupo de estudo 2
p -	Nível de significância estatística
pH -	Potencial hidrogeniônico
SNC -	Sistema nervoso central
µg -	Micrograma

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
1.1 OBJETIVO GERAL .....	14
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	14
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	15
<b>3 PACIENTES E MÉTODO</b> .....	21
3.1 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....	21
3.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	21
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	21
3.4 GRUPOS .....	21
3.5 AMBIENTE .....	22
3.6 PREPARAÇÃO DOS PACIENTES .....	22
3.7 REALIZAÇÃO DO EXAME .....	22
3.8 COLETA DE DADOS .....	23
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	23
<b>4 RESULTADOS</b> .....	24
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	32
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	36
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	37
<b>APÊNDICE</b> .....	43
<b>ANEXO</b> .....	45

## 1 INTRODUÇÃO

Em muitos países, a sedação tem se tornado rotina em pacientes submetidos à colonoscopia e endoscopia digestiva alta (PAMBIANCO *et al.*, 2011). De acordo com levantamento do Colégio Americano de Gastroenterologia, a sedação é utilizada em mais de 98% dos exames de colonoscopia e endoscopia digestiva alta nos Estados Unidos (COHEN *et al.*, 2006). O termo sedação é empregado para a depressão do nível de consciência de um indivíduo. A sedação é utilizada para promover ansiólise, amnésia e, em algumas instâncias, analgesia (LEWIS; COHEN, 2013). A introdução do propofol (2,6-di-isopropilfenol) como agente sedativo tem transformado a área da sedação para procedimentos endoscópicos. Muito da popularidade do propofol entre médicos e pacientes está relacionado às suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, que concede ao fármaco um rápido início e término de seus efeitos e propicia ao paciente uma sensação de bem-estar (LEWIS; COHEN, 2013).

Em muitos aspectos, o propofol é um agente ideal para procedimentos de curta duração em pacientes ambulatoriais. Entretanto, por causa do seu perfil farmacológico, entre as recomendações do uso do propofol, está a orientação que este fármaco deveria ser administrado apenas por profissionais treinados na administração de anestesia geral (WILMINGTON, 2005). Um grande inconveniente da sedação com o uso do propofol é sua alta incidência de dor à injeção (KING *et al.*, 1992; PICARD; TRAMER, 2000). Estudo de Macario *et al.*, em 1999, questionou entre anesthesiologistas norte-americanos quais desfechos clínicos anestésicos são comuns e necessários evitar. A dor à injeção do propofol durante a indução anestésica foi ranqueada como o sétimo mais importante dentre 33 desfechos clínicos, quando se levam em consideração frequência e importância clínica em conjunto. Muitas pesquisas têm sido realizadas, buscando minimizar ou resolver este problema (WALLENTINE *et al.*, 2011). Recomendações como o uso de veias de grosso calibre ajudam a reduzir a dor durante a injeção do propofol. Entretanto, a técnica mais utilizada na redução da dor à injeção do propofol tem sido por meio da associação de outros fármacos como a lidocaína (O'HARA *et al.*, 1997; CHEONG; KIM; CHOI, 2002; AGARWAL *et al.*, 2004), efedrina (CHEONG; KIM; CHOI, 2002), sulfato de magnésio (MEMIS *et al.*, 2002), tiopental (AGARWAL *et al.*, 2004),

cetamina (KOO *et al.*, 2006), acetaminofen (CANBAY *et al.*, 2008) e tramadol (BORAZAN *et al.*, 2012), entre outros.

Os opioides são os fármacos mais utilizados associados ao propofol para a prática anestésica. O seu uso na redução da dor à injeção de propofol é difundido, demonstrando-se efetivo na maioria dos estudos clínicos (AOUAD *et al.*, 2007; AL-REFAI *et al.*, 2007), apesar de no estudo de Basaranoglu, Erden e Delatioglu (2002) ter se mostrado inefetivo. Sabe-se que os anestésicos venosos, como hipnóticos, opioides e benzodiazepínicos, combinam-se sinergicamente durante o ato anestésico (MINTO; SCHNIDER, 2000). Buscando a potencialização dos efeitos decorrentes da interação entre propofol e opioides é que estes fármacos são associados (ULIANA, 2011); desta forma, conseguem-se alcançar os efeitos desejados, utilizando-se doses menores dos fármacos. Em procedimentos ambulatoriais de duração muito curta como exames endoscópicos ou punção lombar em pacientes pediátricos (HAYES *et al.*, 2008), a associação de remifentanil e propofol permite recuperação extremamente rápida com efeitos farmacodinâmicos de curta duração.

## 1.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a repercussão da associação do remifentanil ao propofol sobre a incidência de dor à injeção de propofol, e sobre a dose total de propofol necessária para realização de sedação em exames de endoscopia digestiva alta diagnósticos.

## 1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A fim de demonstrar o objetivo geral, alguns parâmetros da interação farmacodinâmica foram avaliados:

- Determinar se o pré-tratamento com remifentanil nas doses de 0,2 e de 0,3 µg/kg apresenta interferência na dor à injeção do propofol e na dose total de propofol utilizada;
- Determinar se há diferença para estes dois parâmetros, entre os grupos que receberam o pré-tratamento com remifentanil nas doses de 0,2 e de 0,3 µg/kg;



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

O propofol é um alquifenol com propriedades anestésicas (PETER; JANE, 1989) e possui a característica de ser lipossolúvel, que é fundamental para todo agente anestésico entrar no sistema nervoso central (SNC) e agir nos seus sítios de ação (CAVALCANTI; CANTINHO; VINAGRE, 2004). Os efeitos do propofol no SNC se devem à potencialização dos efeitos inibitórios do ácido gama aminobutírico (GABA). Por outro lado, é insolúvel na água e por isso necessita ser solubilizado, para facilitar o estoque e permitir a administração venosa (STEVEN, 2002). A presença de dor durante a injeção de propofol varia de 28% (STARK *et al.*, 1985) a 90% (MANGAR; HOLAK; 1992) dos casos. Mesmo após a mudança na fórmula original do propofol, do diluente cremofor, que esteve ligado à reação anafilática (DYE, 1980), para a emulsão lipídica, a dor permaneceu, evidenciando que esta se deve à própria droga e não à formulação (KLEMENT; ARNDT, 1991). Isso porque o uso de emulsão lipídica quase aboliu a dor associada à injeção de diazepam e etomidato (VON DARDEL *et al.*, 1983; GRAN *et al.*, 1983; NYMAN *et al.*, 2006). Formulações alternativas do propofol, com mudanças na composição da emulsão lipídica, com diferentes frações de triglicerídeos de cadeia média e longa, e o uso de diferentes preservativos como o ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e o metabisulfito de sódio não eliminaram sua dor à injeção (SHAO *et al.*, 2000). Entretanto, tem sido sugerido que o aumento do teor de lipídeos do solvente pode reduzir a concentração de propofol livre na fase aquosa e seu contato com terminações nervosas livres, podendo reduzir a dor durante a injeção de propofol (KUNITZ *et al.*, 2004; ROHM *et al.*, 2003; LARSEN *et al.*, 2001a; DUBEY; KUMAR, 2005; LARSEN *et al.*, 2001b; ROCHETTE *et al.*, 2008).

Além das mudanças na formulação, outros métodos alternativos têm sido tentados para reduzir a dor à injeção do propofol. Alguns são controversos como alteração da temperatura (McCRIRRICK; HUNTER, 1990; UDA *et al.*, 1999; OZTURK *et al.*, 1998), e outros mais eficazes como diluição da solução de propofol (KLEMENT; ARNDT, 1991; STROKE; ROBSON; HUTTON, 1989), injeção de propofol em veias de maior calibre como veia subclávia (SEKI; ATHETER; MASUI, 1999) e grandes veias da região antecubital (SCOTT; SAUNDERS; NORMAN, 1988; McCULLOCH; LEES, 1985) e a adição ou pré-injeção de outros fármacos. Mostraram-se eficazes a cetamina (KOO *et al.*, 2006), efedrina (CHEONG; KIM;

CHOI, 2002), sulfato de magnésio (MEMIS *et al.*, 2002), tiopental (AGARWAL *et al.*, 2004), acetaminofen (CANBAY *et al.*, 2008), tramadol (BORAZAN *et al.*, 2012) e lidocaína (O'HARA *et al.*, 1997; CHEONG; KIM; CHOI, 2002; AGARWAL *et al.*, 2004). O fármaco mais estudado para reduzir a dor produzida pelo propofol é a lidocaína. A mistura de propofol com lidocaína reduz a dor à injeção não só pelo efeito anestésico local, mas também por alterações no pH da mistura que diminui (ERIKSSON *et al.*, 1997). Esta alteração de pH faz com que a concentração de propofol na fase aquosa seja menor, o que contribui para redução da dor, além do efeito anestésico local sobre o endotélio vascular.

O remifentanil é um agonista sintético do receptor opioide  $\mu$ , apresentando todas as características da classe dos opioides derivados da fenilpiperidina, isto é, analgesia intensa, relativa estabilidade hemodinâmica, depressão respiratória, rigidez muscular, náuseas, vômitos e prurido (CAVALCANTI; CANTINHO; VINAGRE, 2004). Seu metabolismo ocorre por esterases não específicas nos tecidos e no plasma. Seus metabólitos produzidos possuem uma atividade extremamente baixa, não exercendo ações efetivas sobre órgãos e sistemas (FELDMAN *et al.*, 1991; GUPTA *et al.*, 1991; JAMES *et al.*, 1991).

A apresentação é feita em pó liofilizado, acondicionado em frasco ampola e deve ser reconstituído imediatamente antes da utilização venosa. Depois de reconstituído, permanece estável por 24 horas, podendo ser utilizado em infusões contínuas com solução de glicose 5%, Ringer Lactato ou Soro Fisiológico a 0,9% (CAVALCANTI; CANTINHO; VINAGRE, 2004).

O remifentanil consiste em um opioide que já comprovou sua eficácia na redução da dor em exames de colonoscopia. Os pacientes apresentaram tempo de recuperação mais curto com o remifentanil em relação ao propofol e menores alterações hemodinâmicas (MOERMAN *et al.*, 2003). Entretanto, a ocorrência frequente de hipoventilação requer atenção na administração deste fármaco. O propofol por sua vez também é um profundo depressor respiratório (CAVALCANTI; CANTINHO; VINAGRE, 2004). Tanto a lidocaína quanto o remifentanil têm se mostrado eficazes em reduzir a dor à injeção do propofol, mas sem diferença entre eles (AOUAD *et al.*, 2007; ROEHM *et al.*, 2003). A combinação do uso do opioide remifentanil e lidocaína mostrou-se mais eficaz que o seu uso isoladamente em reduzir a dor à injeção do propofol (AOUAD *et al.*, 2007). O efeito dos opioides na prevenção da dor à injeção do propofol não são efeitos locais, mas sim, efeitos

mediados via receptores opioides centrais (LEE J.R.; JUNG; LEE, Y.W., 2007). A analgesia produzida por ambos os mecanismos, periféricos e centrais, pode ser aditiva ou mesmo sinérgica.

Baseado na utilização de fármacos com características farmacocinéticas diferentes procura-se um efeito farmacodinâmico sinérgico. Com essas interações, busca-se dar substrato para otimizar o resultado anestésico final, mediante o aumento da eficácia, da segurança e do conforto ao paciente (ULIANA, 2011).

Altas doses de um fármaco administrado isoladamente apresentam pequena alteração do seu efeito clínico e aumento gradativo dos efeitos colaterais. O propofol administrado em altas doses propicia concentrações plasmática e cerebral suficientes para grandes estímulos, como manobras de laringoscopia e intubação traqueal, mas com repercussões altamente deletérias ao paciente (BOUILLON *et al.*, 2004). Os opioides, por sua vez, são potentes fármacos analgésicos e importantes no bloqueio da resposta simpática, promovendo imobilidade no paciente cirúrgico. Entretanto, mesmo em altas doses dificilmente possuem propriedades hipnóticas suficientes para uma anestesia cirúrgica (BOUILLON *et al.*, 2004; WONG, 1983). Dessa forma, buscando-se justamente a potencialização dos efeitos decorrentes da interação entre propofol e opioides, é que se associam estes dois fármacos.

Hendrickx *et al.* (2008) na sua revisão sobre a interação entre anestésicos, classificaram a interação produzida entre duas drogas anestésicas como sinérgica, aditiva, infra-aditiva, sucessivamente, quando o seu efeito combinado excede, iguala ou é menor que a soma dos efeitos das drogas individualmente (FIGURA 1). Interações de fármacos que agem em um mesmo sítio de ação habitualmente produzem um efeito aditivo. Os efeitos sinérgicos são decorrentes de mecanismos e sítios de ação diferentes. Aproveitando-se desses conceitos, esta interação permite o uso de doses menores de cada droga, potencializando seus efeitos anestésicos e diminuindo seus efeitos colaterais.

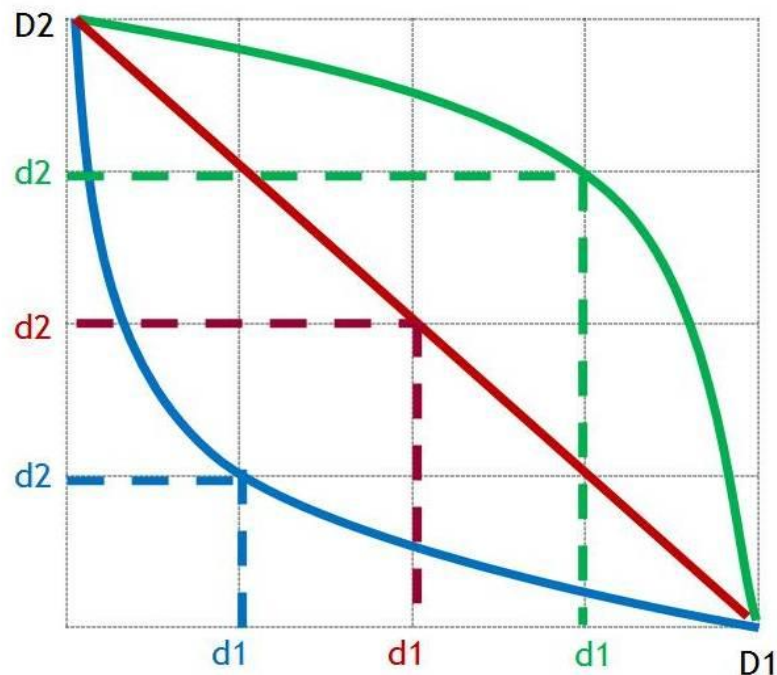


FIGURA 1 - ISÓBOLES DEMONSTRANDO EFEITO ADITIVO (VERMELHO), EFEITO SINÉRGICO (AZUL) E EFEITO INFRA-ADITIVO (VERDE)

NOTA: D1 e D2 são doses isoefetivas de duas drogas administradas isoladamente. E d1 e d2, administração destas duas drogas em combinação de doses para atingir o mesmo efeito.

FONTE: ULIANA, G.N. Interação propofol e opioides. In: DUARTE, N.M.C. *et al.* **Anestesia venosa total**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2011. p.73-82.

A avaliação da atuação de um fármaco no organismo é baseada em modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. O componente farmacocinético descreve a relação entre a dose da droga administrada e a sua concentração no organismo em função do tempo, envolvendo os fenômenos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do fármaco. Já o componente farmacodinâmico descreve uma relação entre a concentração da droga no seu sítio de ação e os seus consequentes efeitos clínicos (ULIANA, 2011). Deve-se ter em mente que a maioria dos fármacos não age no sangue e, com a utilização de modelos farmacocinéticos adequados para um determinado paciente, pode-se estimar sua concentração no sítio de efeito.

Estudos de Shafer *et al.* (1988) e Bjorkman, Wada e Stanski (1998) demonstraram não existir uma interferência substancial na farmacocinética do propofol e dos opioides quando o débito cardíaco foi mantido em valores fisiológicos.

Alterações farmacocinéticas habitualmente são imperceptíveis. O que delinea uma redução das doses de infusão e concentração alvo são os parâmetros

farmacodinâmicos monitorados por sinais clínicos e (ou) uma monitorização instrumentada.

As interações farmacodinâmicas da associação do propofol com o remifentanil foram confirmadas por vários estudos. Struys *et al.* (2003) relataram que a Cp50 para prevenir resposta a estímulo nódico foi  $4,1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  quando propofol foi usado isoladamente,  $1,8 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  quando se associou remifentanil  $2 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  e apenas  $1,7 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  quando remifentanil na concentração de  $4 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  foi administrado. Essa interação farmacodinâmica sinérgica entre hipnóticos e remifentanil também foi relatada por outros autores (MERTENS *et al.*, 2003a; MERTENS *et al.*, 2003b). Da mesma forma, Boillon *et al.* (2004) comprovaram o sinergismo entre propofol e remifentanil durante a intubação. Quando combinados, propofol e remifentanil apresentaram efeito sinérgico sobre a ventilação, resultando em importante depressão respiratória (NIEUWENHUIJS *et al.*, 2003; OLOFSEN *et al.*, 2010). Utilizando-se o efeito sinérgico do propofol e remifentanil, consegue-se uma boa qualidade anestésica, com retorno mais rápido da consciência (MERTENS *et al.*, 2003a,b). Estudos determinam que os opioides são ótimos analgésicos, reduzindo significativamente a concentração de propofol necessária para bloqueio ao estímulo nódico. Por outro lado, eles têm pequeno efeito na perda e no retorno da consciência (IWAKIRI *et al.*, 2003).

Objetiva-se encontrar o ponto ótimo dessa interação entre os fármacos. Essa relação dose-resposta entre os fármacos apresenta efeito não linear, ou seja, mesmo altas concentrações de opioide não elimina completamente a necessidade de propofol para manter uma adequada anestesia. Na verdade, a associação de dois fármacos funciona como a criação de um fármaco novo, que da mesma forma apresenta uma curva dose resposta sigmoidal (SHORT; PLUMER; CHUI, 1992) (FIGURA 2). Altas doses do fármaco A com altas doses do fármaco B passam a apresentar diminuição do seu efeito sinérgico e aumento de efeitos colaterais.



FIGURA 2 - OS FÁRMACOS ASSOCIADOS APRESENTAM CURVA DOSE X RESPOSTA SIGMOIDAL - COMO SE FOSSEM UM NOVO FÁRMACO  
FONTE: ULIANA, G.N. Interação propofol e opioides. In: DUARTE, N.M.C. *et al.* **Anestesia venosa total**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2011. p.73-82.

Em 2006, Fidler e Kern notaram que o nível de interação é relativo entre o propofol e o remifentanil, sendo menor para sedação do que para inibir a resposta à laringoscopia, e propuseram um modelo de interação flexível entre fármacos para seus efeitos farmacodinâmicos. Este modelo sugere que as combinações de doses podem ser feitas de forma assimétrica entre dois ou mais fármacos, e dessa maneira fica demonstrado como pode variar desde uma interação máxima até ausência de interação.

### **3 PACIENTES E MÉTODO**

#### **3.1 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

O projeto de pesquisa do presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná em reunião realizada no dia 29/08/2013, sob o Parecer n° 398.407.

#### **3.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Todos os pacientes envolvidos no protocolo foram informados e esclarecidos sobre o projeto de estudo e forneceram um termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE 1).

#### **3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Foram selecionados 105 pacientes, de ambos os sexos, estado físico ASA I ou II, de acordo com a American Society of Anesthesiologists (ANEXO 1), submetidos ao exame de endoscopia digestiva alta (EDA) diagnóstica, realizados no Setor de Endoscopia Digestiva do Hospital Vita Batel. Foram critérios de exclusão, pacientes menores de 18 anos e maiores de 65 anos, pacientes gestantes, paciente com histórico de alergia a qualquer um dos componentes dos medicamentos a serem administrados, pacientes em que se fizesse necessário, além do exame diagnóstico, terapia de qualquer natureza durante o procedimento e qualquer paciente com escore ASA > II.

#### **3.4 GRUPOS**

Os pacientes foram divididos aleatoriamente, por meio de sorteio, em três grupos para o estudo:

- Grupo controle (GC): constituído por 35 pacientes que foram sedados apenas com o uso de propofol para realização de EDA diagnóstica;

- Grupo de Estudo 1 (GE1): constituído por 35 pacientes que foram sedados com uso de remifentanil em dose fixa de 0,2 µg/kg associado ao propofol para EDA diagnóstica;
- Grupo de Estudo 2 (GE2): constituído por 35 pacientes que foram sedados com o uso de remifentanil em dose fixa de 0,3 µg/kg associado ao propofol para EDA diagnóstica.

### 3.5 AMBIENTE

Os exames foram realizados no setor de endoscopia digestiva do Hospital Vita Batel, adequado às normas da Vigilância Sanitária e aos processos de acreditação aos quais o Hospital é submetido.

### 3.6 PREPARAÇÃO DOS PACIENTES

Os pacientes que obedeceram aos critérios de inclusão, após consentimento livre e esclarecido verbal e por escrito, eram admitidos à sala de exames e colocados em uma maca com proteção lateral na posição de decúbito dorsal horizontal. Procedia-se à monitorização com cardioscopia, oximetria de pulso e pressão não invasiva, por meio de monitor multiparamétrico Philips C3, colocação de cateter nasal tipo óculos com fluxo de O<sub>2</sub> de 3 l/min e punção venosa periférica com cateter 22G em região antecubital para infusão de solução salina isotônica 0,9% e das medicações sedativas. O paciente então era colocado em posição de decúbito lateral esquerdo para a realização do exame.

### 3.7 REALIZAÇÃO DO EXAME

Com o paciente na posição de decúbito lateral esquerdo, administrava-se, por meio de uma seringa de 10 ml e na velocidade de 1 ml a cada 3 segundos, solução salina isotônica 0,9% no grupo controle, remifentanil 0,2 µg/kg no grupo de estudo 1 e remifentanil 0,3 µg/kg no grupo de estudo 2. Na sequência administrava-se propofol por meio de uma seringa de 20 ml, na velocidade de 1 ml a cada 3 segundos. Enquanto o propofol era injetado, perguntava-se ao paciente se ele ou ela sentia qualquer tipo de dor no braço com o cateter e se era localizado no sítio de



injeção. Todos os pacientes eram questionados de maneira idêntica. O propofol era injetado até perda da consciência verificada pela ausência de resposta ao chamado e perda do reflexo ciliar confirmado por todos os membros da equipe. O exame era realizado, todos pelo mesmo endoscopista, e verificado o momento da recuperação do paciente mediante a abertura ocular espontânea em resposta ao chamado.

### 3.8 COLETA DE DADOS

Os dados idade, peso, sexo, altura, estado físico, presença ou ausência de dor à injeção do propofol e a dose total de propofol utilizada em mg/kg foram coletados em planilha específica, nos tempos propostos.

### 3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

De acordo com a natureza dos dados estudados, procedeu-se ao tratamento estatístico julgado adequado. Utilizou-se o teste de t para comparação, entre os grupos analisados, das médias das variáveis: idade; peso; altura (cm); dose (mg/kg). Foi utilizado o teste  $\chi^2$  para comparação, entre os grupos analisados, das variáveis: sexo; estado físico, dor à injeção de propofol. O nível de significância adotado foi  $p < 0,05$ .

## 4 RESULTADOS

Os grupos foram homogêneos com relação às variáveis: idade, peso, altura, sexo e estado físico. Um sumário descritivo de cada grupo está mostrado nas TABELAS 1 a 3 e nos GRÁFICOS 1 a 5.

TABELA 1 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DA IDADE, PESO E ALTURA (cm) ENTRE OS GRUPOS ANALISADOS: TESTE t

GRUPOS	n	IDADE			p
		min-max	média	± dp	
Estudo 1	35	18-60	36,17	± 11,73	0,34
Estudo 2	35	20-52	33,89	± 7,99	
Estudo 1	35	18-60	36,17	± 11,73	0,43
Controle	35	20-60	34,14	± 9,28	
Estudo 2	35	20-52	33,89	± 7,99	0,90
Controle	35	20-60	34,14	± 9,28	
GRUPOS	n	PESO			p
		min-max	média	± dp	
Estudo 1	35	48-98	69,20	± 13,19	0,77
Estudo 2	35	50-94	70,09	± 11,87	
Estudo 1	35	48-98	69,20	± 13,19	0,12
Controle	35	50-110	74,00	± 12,18	
Estudo 2	35	50-94	70,09	± 11,87	0,18
Controle	35	50-110	74,00	± 12,18	
GRUPOS	n	ALTURA (cm)			p
		min-max	média	± dp	
Estudo 1	35	150-180	165,77	± 7,01	0,75
Estudo 2	35	150-182	166,34	± 7,88	
Estudo 1	35	150-180	165,77	± 7,01	0,34
Controle	35	155-184	167,57	± 8,51	
Estudo 2	35	150-182	166,34	± 7,88	0,53
Controle	35	155-184	167,57	± 8,51	

NOTA: n – número de pacientes; min-max - valores mínimo e máximo; dp – desvio-padrão;  
p – valor da probabilidade p

FONTE: O Autor (2014)

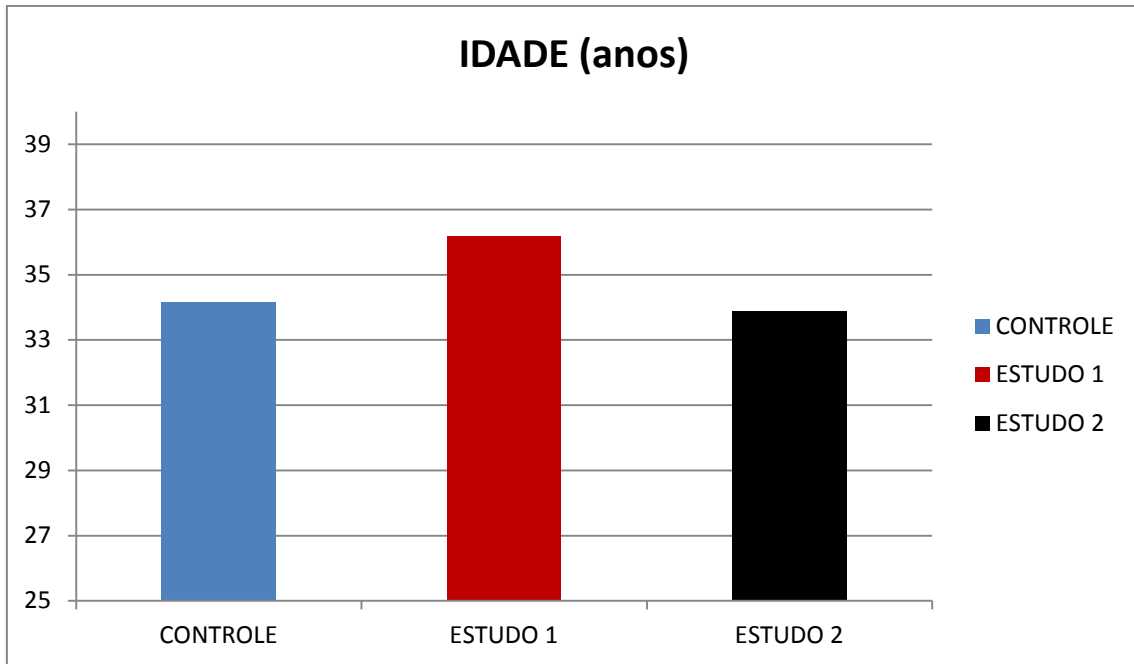


GRÁFICO 1 - COMPARAÇÃO DO PARÂMETRO IDADE ENTRE O GRUPO CONTROLE E OS DOIS GRUPOS DE ESTUDO

FONTE: O Autor (2014)

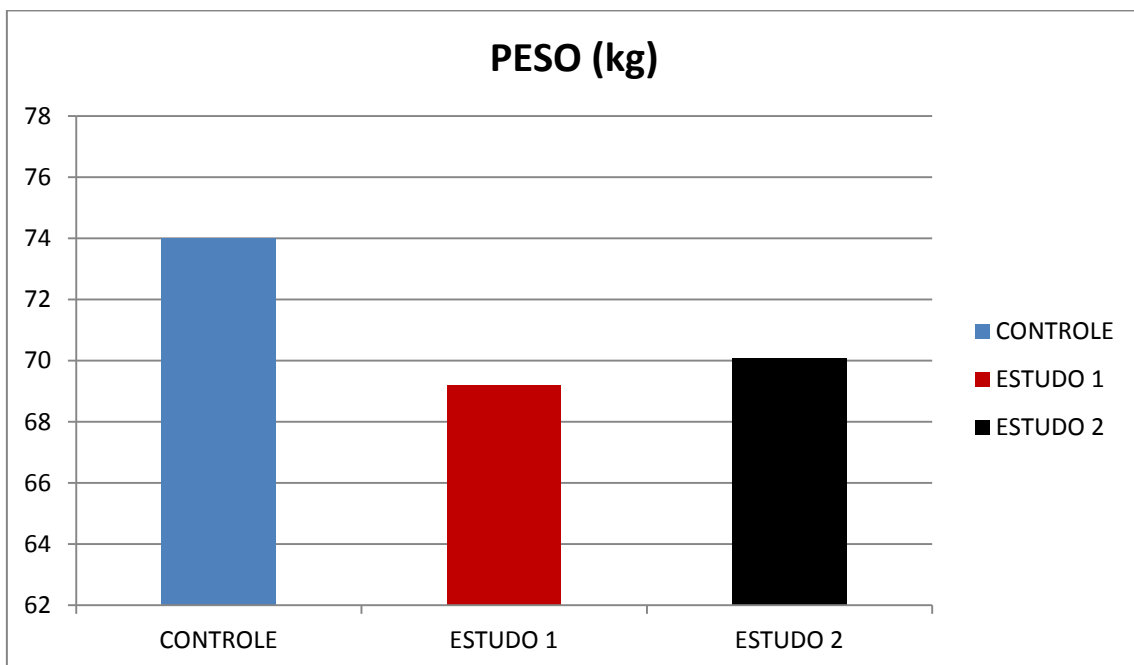


GRÁFICO 2 - COMPARAÇÃO DO PARÂMETRO PESO ENTRE O GRUPO CONTROLE E OS DOIS GRUPOS DE ESTUDO

FONTE: O Autor (2014)

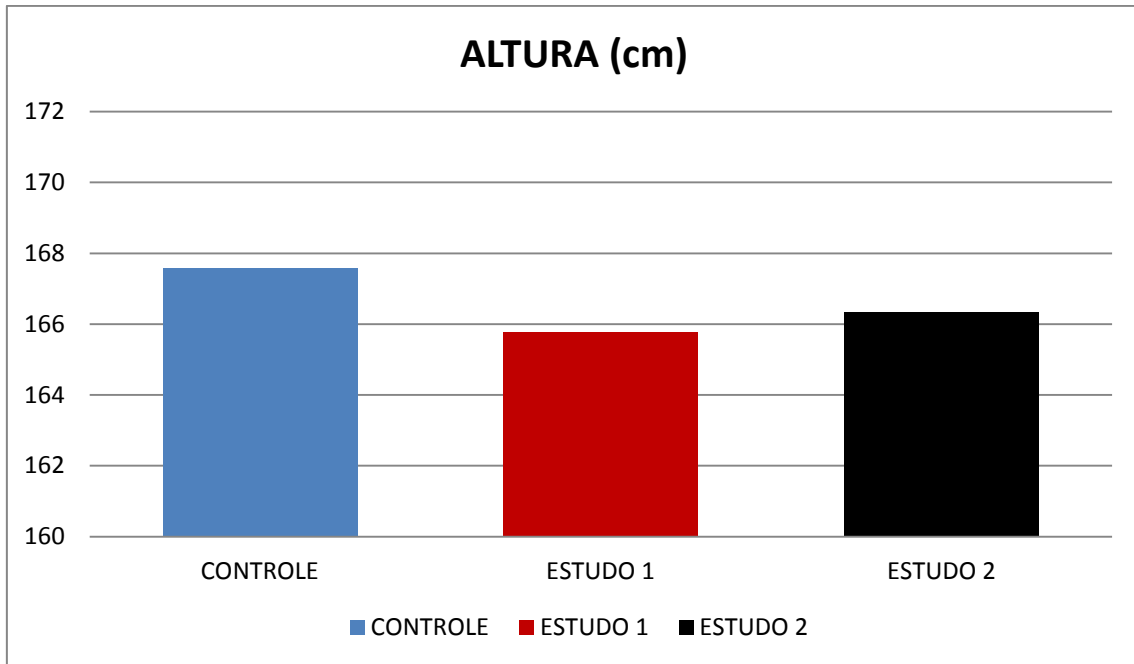


GRÁFICO 3 – COMPARAÇÃO DO PARÂMETRO ALTURA ENTRE O GRUPO CONTROLE E OS DOIS GRUPOS DE ESTUDO

FONTE: O Autor (2014)

TABELA 2 - COMPARAÇÃO DO SEXO ENTRE OS GRUPOS ANALISADOS: TESTE  $\chi^2$

GRUPOS	SEXO		TOTAL	p
	masculino	feminino		
Estudo 1	10	25	35	0,78
Estudo 2	8	27	35	
Estudo 1	10	25	35	0,61
Controle	13	22	35	
Estudo 2	8	27	35	0,30
Controle	13	22	35	

Nota: p – valor da probabilidade p

FONTE: O Autor (2014)

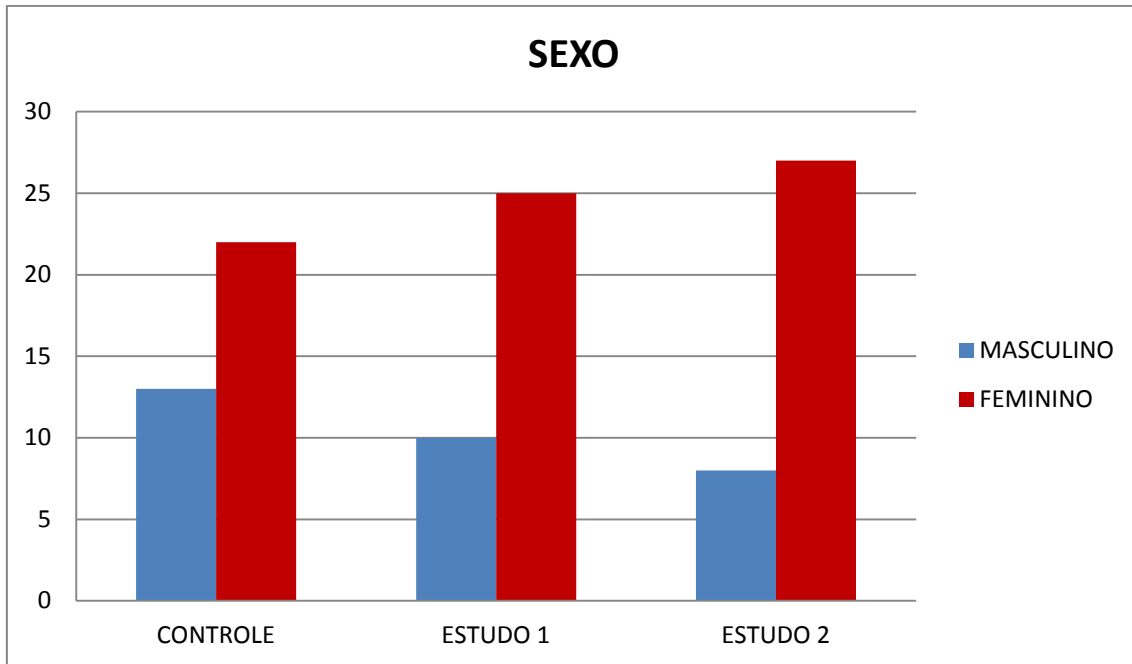


GRÁFICO 4 – COMPARAÇÃO DO PARÂMETRO SEXO ENTRE O GRUPO CONTROLE E OS DOIS GRUPOS DE ESTUDO  
 FONTE: O Autor (2014)

TABELA 3 - COMPARAÇÃO DO ESTADO FÍSICO ENTRE OS GRUPOS ANALISADOS:  
 TESTE  $\chi^2$

GRUPOS	ASA		TOTAL	p
	1	2		
Estudo 1	29	6	35	0,26
Estudo 2	24	11	35	
Estudo 1	29	6	35	1,0
Controle	30	5	35	
Estudo 2	24	11	35	0,15
Controle	30	5	35	

Nota: p – valor da probabilidade p

FONTE: O Autor (2014)

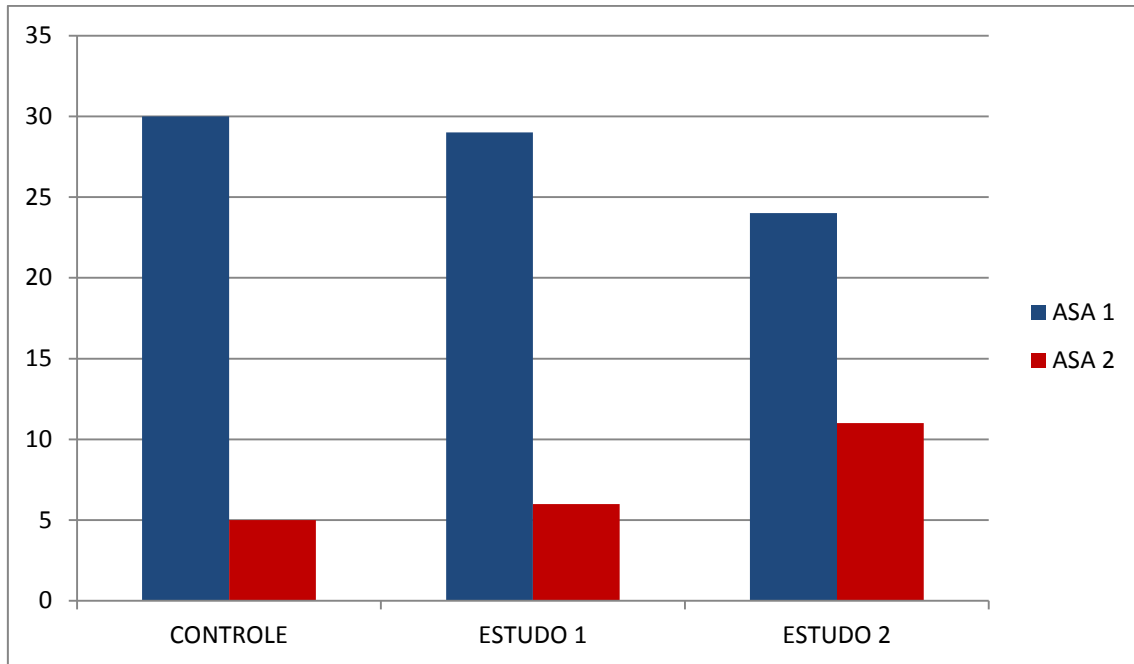


GRÁFICO 5 – COMPARAÇÃO DO PARÂMETRO ESTADO FÍSICO ENTRE O GRUPO CONTROLE E OS DOIS GRUPOS DE ESTUDO

FONTE: O Autor (2014)

A incidência de dor à injeção do propofol no grupo controle esteve presente em 40% dos pacientes e foi significativamente menor nos grupos de estudo em que se pré-medidou com as doses de 0,2 µg/kg de remifentanil (14,28%) e 0,3 µg/kg de remifentanil (14,28%). Não houve diferença estatística entre os grupos de estudo 1 e grupo de estudo 2 quanto à incidência de dor à injeção do propofol (TABELA 4 e GRÁFICOS 6 a 8).

TABELA 4 - COMPARAÇÃO DA DOR À INJEÇÃO DE PROPOFOL ENTRE OS GRUPOS ANALISADOS: TESTE  $\chi^2$

GRUPOS	DOR À INJEÇÃO DE PROPOFOL		TOTAL	p
	sim	não		
Estudo 1	5	30	35	0,73
Estudo 2	5	30	35	
Estudo 1 Controle	5 14	30 21	35 35	0,03
Estudo 2 Controle	5 14	30 21	35 35	0,03

Nota: p – valor da probabilidade p

FONTE: O Autor (2014)

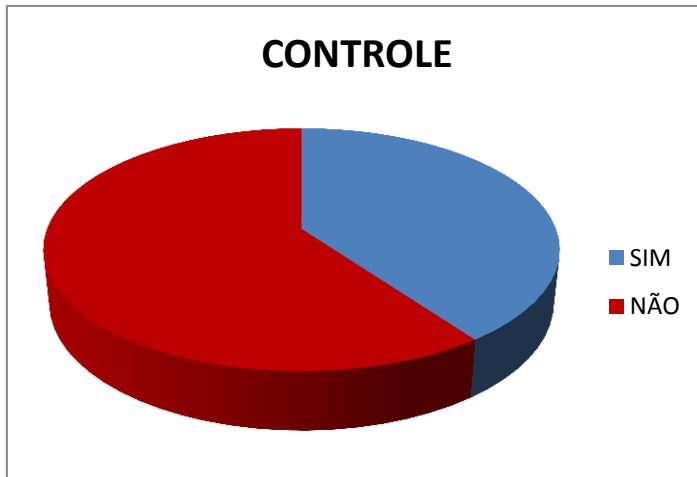


GRÁFICO 6 – FREQUÊNCIA DE DOR À INJEÇÃO DO PROPOFOL NO GRUPO CONTROLE  
 FONTE: O Autor (2014)



GRÁFICO 7 – FREQUÊNCIA DE DOR À INJEÇÃO DO PROPOFOL NO GRUPO DE ESTUDO 1  
 FONTE: O Autor (2014)



GRÁFICO 8 – FREQUÊNCIA DE DOR À INJEÇÃO DO PROPOFOL NO GRUPO DE ESTUDO 2  
 FONTE: O Autor (2014)

A dose média utilizada de propofol foi de 2,07 mg/kg no grupo controle, com amplitude de 0,93 a 3,17 mg/kg de peso, sendo significativamente maior do que a necessária nos grupos de estudo. A dose média utilizada de propofol no grupo pré-medocado com a dose de 0,2 µg/kg de remifentanil foi de 1,25 mg/kg, com amplitude de 0,89 a 2,17 mg/kg. E a dose média utilizada de propofol no grupo pré-medocado com a dose de 0,3 µg/kg de remifentanil foi de 1,19 mg/kg, com amplitude de 0,51 a 1,91 mg/kg. Não houve diferença estatística da dose média de propofol utilizada em mg/kg entre os dois grupos de estudo (TABELA 5 e GRÁFICO 9).

TABELA 5 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DA DOSE (mg/kg) ENTRE OS GRUPOS ANALISADOS: TESTE t

GRUPOS	N	DOSE (mg/kg)				p
		min-max	média	±	Dp	
Estudo 1	35	0,89-2,17	1,25	±	0,29	0,48
Estudo 2	35	0,51-1,91	1,19	±	0,32	
Estudo 1	35	0,89-2,17	1,25	±	0,29	< 0,0001
Controle	35	0,93-3,17	2,07	±	0,53	
Estudo 2	35	0,51-1,91	1,19	±	0,32	< 0,0001
Controle	35	0,93-3,17	2,07	±	0,53	

NOTA: n – número de pacientes; min-max - valores mínimo e máximo; dp – desvio-padrão;  
p – valor da probabilidade p

FONTE: O Autor (2014)



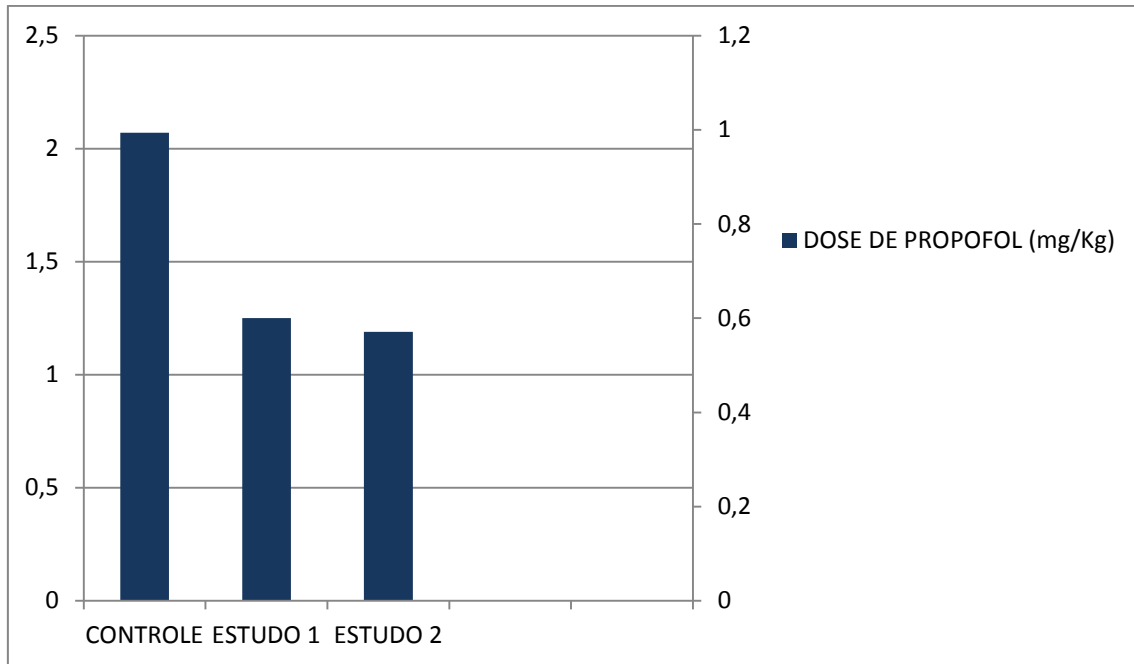


GRÁFICO 9 – COMPARAÇÃO DA DOSE DE PROPOFOL UTILIZADA ENTRE O GRUPO CONTROLE E OS GRUPOS DE ESTUDO

FONTE: O Autor (2014)

## 5 DISCUSSÃO

Para exames de endoscopia digestiva alta diagnósticos as características ideais dos fármacos são uma rápida ligação ao local de efeito, acúmulo reduzido no organismo e eliminação rápida, promovendo efeitos farmacodinâmicos rápidos, como início precoce de hipnose, sedação profunda, controle rápido e eficiente das respostas autonômicas e despertar precoce.

Os anestésicos que possuem tais características apresentam uma previsibilidade maior de seus efeitos farmacodinâmicos, o que concede uma margem de segurança maior ao anestesiológico, evitando, por exemplo, um despertar prolongado ou uma depressão respiratória tardia.

O propofol é um fármaco seguro e eficaz para procedimentos de endoscopia gastrointestinal e está associado a período de recuperação mais curto e alta mais precoce, maiores escores de recuperação pós-anestésica, melhor sedação e maior cooperação do paciente em relação à sedação tradicional, sem um aumento nas complicações cardiopulmonares (WANG *et al.*, 2013). Entretanto, é uma medicação que apresenta alta taxa de dor à injeção, principalmente com o uso de veias menos calibrosas como as do dorso das mãos (SCOTT; SAUNDERS; NORMAN, 1988). Para promover a redução da dor à injeção de propofol a punção de veias mais calibrosas como as da região antecubital deve ser preferencialmente recomendada para indução e manutenção de técnicas anestésicas baseadas no uso deste fármaco.

No presente estudo, comprovou-se que, mesmo realizando a punção de veias mais calibrosas, a incidência de dor à injeção do propofol ainda permaneceu muito elevada, sendo da ordem de 40%.

Embora a etiologia da dor não esteja exatamente estabelecida, vários métodos e diferentes fármacos têm sido utilizados para reduzir sua incidência e intensidade (CHEONG; KIM; CHOI, 2002). A associação de fármacos com o objetivo de reduzir a dor à injeção do propofol constitui um método eficaz, tecnicamente fácil e independente da localização da veia puncionada. A maior parte dos fármacos associados ao propofol para redução da dor à injeção ou não foi estudada ou não promove redução significativa na dose de propofol necessária para a indução de uma anestesia (TAN; HWANG, 2003; BORAZAN *et al.*, 2012), sendo que em alguns estudos o uso da lidocaína misturada ao propofol inclusive promoveu uma

diminuição na potência anestésica do propofol (ERIKSSON *et al.*, 1999; ERIKSSON, 1995).

Os opioides são os fármacos mais utilizados em associação ao propofol para a realização de anestesia geral e sedação. Um motivo relevante para esta escolha no presente estudo é o fato de os opioides combinarem-se sinergicamente ao propofol e efetivamente reduzirem sua dose total durante a anestesia. O fentanil e o alfentanil, apesar de amplamente utilizados na prática anestésica, têm a desvantagem de seus efeitos clínicos poderem ser estendidos ao período pós-operatório, principalmente em procedimentos de curta duração. Uma meta razoável seria reduzir a dor causada pela injeção do propofol, sem o aparecimento de outros efeitos adversos como atraso na recuperação anestésica.

A escolha do remifentanil foi pautada no fato de este fármaco possuir rápido início e término de ação, o que diminui a incidência de efeitos colaterais residuais. Entretanto, devido às suas características farmacodinâmicas, durante a realização de anestesia geral precisa ser administrado em infusão contínua. O uso de dose em *bolus* de remifentanil sem uma infusão é apropriado apenas para procedimentos clínicos em que se deseja uma intensa analgesia como em procedimentos diagnósticos e terapêuticos realizados fora do centro cirúrgico e que tenham duração de apenas alguns minutos (EGAN *et al.*, 2004). Traz consigo a diminuição do tempo de preparo da anestesia e redução de custo por não necessitar de bombas infusoras e de perfusores específicos. Egan *et al.* (2004) utilizaram doses de até 200 µg de remifentanil em *bolus*, as quais apresentaram efeitos ventilatórios mais significativos em idosos do que em jovens. Tais efeitos foram de curta duração e facilmente manejados apenas com estímulo verbal e adição de oxigênio 2l/minuto. O modelo de interação e comprometimento ventilatório proposto por La Pierre *et al.* (2012) sugerem uma maior ocorrência de obstrução de via aérea com concentrações mais elevadas de propofol e uma intolerável depressão ventilatória com altas concentrações de remifentanil. Os mesmos autores também propõem um significativo sinergismo entre as drogas, indicando que menores doses de cada uma delas são necessárias para se atingir o mesmo efeito. Os resultados encontrados por Hayes *et al.* (2008) indicaram que na associação do remifentanil com o propofol, a opção pelo aumento da dose de remifentanil (1,5 µg/kg) e redução da dose de propofol (2 mg/kg) aumentou a duração da apneia e diminuiu o tempo de recuperação. E com redução da dose de remifentanil (0,5 µg/kg) e aumento da dose

de propofol (4 mg/kg), houve redução do tempo de apneia e aumento do período de recuperação.

O uso de pré-injeção de remifentanil em doses em *bolus* de 0,2 e 0,3 µg/kg, consideradas baixas em relação a doses previamente estudadas (BASARANOGLU; ERDEN; DELATIOGLU, 2002; AOUAD *et al.*, 2007; HAYES *et al.*, 2008; EGAN *et al.*, 2004), é justificado por tratar-se de um exame diagnóstico de curta duração, em que há uma restrição relativa no manejo de via aérea, com o maior estímulo durante a introdução do aparelho, momento de pico do efeito do opioide, que, segundo o estudo de Egan *et al.* (2004) ocorreu 2,5 minutos após a sua injeção. A opção por uma menor dose do opioide remifentanil foi similar ao sugerido por Drover *et al.* (2004), pois em seu estudo durante esofagogastroduodenoscopia em crianças, menores doses minimizam episódios de dessaturação de oxigênio. O aumento da dose de remifentanil não diminui a necessidade de propofol e aumenta o risco de efeitos colaterais relacionados ao opioide. Jeong *et al.* (2011) demonstraram que a dose de 0,3 µg/kg foi efetiva em reduzir a dor à injeção do propofol mesmo usando veias do dorso da mão quando misturada à lidocaína; porém doses de 0,5 e 1,0 µg/kg foram mais efetivas.

Devido ao fato de ambos os fármacos serem potentes depressores da ventilação e baseado no princípio de uma curva de interação assimétrica entre os fármacos como a proposta por Fidler e Kern (2006), e dos resultados previamente encontrados por Hayes *et al.* (2008), optou-se no presente estudo por utilizar uma baixa dose do opioide remifentanil e aferir a interação farmacodinâmica com o propofol durante os exames endoscópicos. Outra justificativa para a escolha destas doses deve-se ao fato de o acesso venoso escolhido ser em grandes veias da região antecubital, o que já seria um fator redutor da dor à injeção do propofol.

No presente estudo, assim como em vários outros (ROEHM *et al.*, 2003; LEE J.R.; JUNG; LEE, Y.W., 2007; BASARANOGLU *et al.*, 2005; IYILIKCI *et al.*, 2004; LEE *et al.*, 2012), fica demonstrado que o remifentanil é efetivo na redução da dor à injeção do propofol; no entanto, este estudo também quantifica o efeito de duas doses de remifentanil sobre a dose necessária de propofol para atingir um efeito farmacodinâmico durante o procedimento proposto.

Nas doses de 0,2 e 0,3 µg/kg o remifentanil não causou efeito sedativo que pudesse alterar a percepção do paciente e sua capacidade de resposta à incidência de dor durante à injeção do propofol.

Estudos prévios em que se utilizou o remifentanil com o objetivo de reduzir a dor à injeção do propofol apresentaram diferenças metodológicas em relação ao presente estudo. Roehm *et al.* (2003) coletaram dados em pacientes pré-medicados com midazolam, utilizando cateter venoso no dorso da mão e o remifentanil em infusão contínua. Batra *et al.* (2004) utilizaram doses em *bolus*, mas com punção venosa no dorso da mão e em pacientes pediátricos, além do uso de parâmetros comportamentais para aferição da dor, como presença de careta, choro e retirada da mão, e não por resposta objetiva do paciente. Apesar de o tempo de equilíbrio do propofol ser maior do que o do remifentanil, administrou-se primeiramente o remifentanil, pois um dos objetivos do estudo foi justamente o de avaliar a sua interferência sobre a dose total de propofol necessária para a realização do exame.

Os objetivos foram efetivamente comprovados, obtendo, além da redução significativa da dor à injeção do propofol, também uma redução significativa da dose total de propofol necessária para a realização dos exames de endoscopia digestiva alta diagnósticos.

A diferença nos resultados em comparação aos estudos anteriores pode ser decorrente do não uso de pré-medicação, da velocidade de injeção diferente, da amostra populacional de idade diferente, da escolha de veias mais calibrosas da região antecubital e da pré-injeção do remifentanil em doses diferentes aos estudos prévios.

## 6 CONCLUSÕES

No presente estudo, a avaliação da sedação com propofol associado ou não ao remifentanil em pacientes submetidos a exames de endoscopia digestiva alta diagnósticos permitiu chegar às seguintes conclusões:

- O pré-tratamento com remifentanil reduziu significativamente a dor à injeção do propofol;
- O pré-tratamento com remifentanil reduziu significativamente a dose total de propofol necessária para a realização da sedação;
- Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos que receberam pré-tratamento com remifentanil nas doses de 0,2 µg/kg e de 0,3 µg/kg em relação à dor à injeção de propofol e à interferência sobre a dose total de propofol utilizado;

## REFERÊNCIAS

- AGARWAL, A. *et al.* Pretreatment with thiopental for prevention of pain associated with propofol injection. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.98, p.683-686, 2004.
- AL-REFAI, A.R. *et al.* Prevention of pain on injection of propofol: a comparison of remifentanil with alfentanil in children. **Min. Anesthesiol.**, Torino, v.73, p.219-223, 2007.
- AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS (ASA). Disponível em: <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>. Acesso em: 08/8/2014.
- AOUAD, M.T. *et al.* Multimodal analgesia to prevent propofol-induced pain: pretreatment with remifentanil and lidocaine versus remifentanil or lidocaine alone. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.105, p.1540-1544, 2007.
- BASARANOGLU, G.; ERDEN, V.; DELATIOGLU, H. Reduction of pain on injection of propofol: A comparison of fentanyl with remifentanil (letter). **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.94, p.1040-1041, 2002.
- BASARANOGLU, G. *et al.* Reduction of pain on injection of propofol using meperidine and remifentanil. **Eur. J. Anaesthesiol.**, Oxford, v.22, p.890-892, 2005.
- BATRA, Y.K. *et al.* Remifentanil pretreatment for propofol injection pain in children. **Can. J. Anaesth.**, Ontario, v.51, p.519-520, 2004.
- BJÖRKMAN, S.; WADA, D.R.; STANSKI, D.R. Application of physiologic models to predict the influence of changes in body composition and blood flows on the pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.88, p.657-667, 1998.
- BORAZAN, H. *et al.* Prevention of propofol injection pain in children: A comparison of pretreatment with tramadol and propofol-lidocaine mixture. **Int. J. Med. Sci.**, Blue Heaven, v.9, p.492-497, 2012.
- BOUILLON, T.W. *et al.* Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.100, p.1353-1372, 2004.
- CANBAY, O. *et al.* Efficacy of intravenous acetaminophen and lidocaine on propofol injection pain. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v.100, p.95-98 2008.
- CAVALCANTI, I.L.; CANTINHO, F.A.F.; VINAGRE, R.C.O. **Anestesia venosa**. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2004.
- CHEONG, M.A.; KIM, K.S.; CHOI, W.J. Ephedrine reduces the pain from propofol injection. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.95, p.1293-1296, 2002.

COHEN, L.B. *et al.* Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, v.101, p.967-974, 2006.

DROVER, D.R. *et al.* Hammer GB: Determination of the pharmacodynamic interaction of propofol and remifentanil during esophagogastroduodenoscopy in children. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.100, p.1382-1386, 2004.

DUBEY, P.K.; KUMAR, A. Pain on injection of lipid-free propofol and propofol emulsion containing medium-chain triglyceride: a comparative study. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.101, p.10600-1062, 2005.

DYE, D.W.J. Suspected anaphylactic reaction to Cremofor EL. **Br. Med. J.**, London, v.280, n.6228, p.1353, 1980.

EGAN, T.D. Remifentanil by bolus injection: a safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and age effect investigation in human volunteers. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v.92, p.335-343, 2004.

ERIKSSON, M. Prilocaine reduces injection pain caused by propofol. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, Copenhagen, v.39, p.210-213, 1995.

ERIKSSON, M. *et al.* Effect of lignocaine and pH on propofol-induced pain. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v.78, p.502-506, 1997.

ERIKSSON, M. *et al.* The anaesthetic potency of propofol in the rat is reduced by simultaneous intravenous administration of lignocaine. **Eur. J. Anaesthesiol.**, Stoneham, v.16, p.315-319, 1999.

FELDMAN, P. L. *et al.* Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultra-short – to long-acting opioid analgesics. **J. Med. Chem.**, Washington, v.34, p.2202-2208, 1991.

FIDLER, M.; KERN, S.E. Flexible interaction model for complex interactions of multiple anesthetics. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.105, p. 286-296, 2000.

GRAN, L. *et al.* Etomidat mil intralipid. Eine losung zur schmerzfreien injection. **Anaesthesist.**, Berlin, v.32:475-477, 1983.

GUPTA, S.K. *et al.* Pharmacokinetics (population and two-stage methods) and concentration-effect relationship of remifentanil in surgical patients. **Pharm Res.**, New York, v.11, p.S-434, 1991.

HAYES, J.A. *et al.* Coadministration of propofol and remifentanil for lumbar puncture in children. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.109, p.613-618, 2008.

HENDRICKX, J.F.A. *et al.* Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.107, p.494-506, 2008.



IWAKIRI, H. *et al.* Effect-site concentration of propofol for recovery of consciousness is virtually independent of fentanyl effect-site concentration. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.96, p.1651-1655, 2003.

IYILIKCI, L. *et al.* The effects of alfentanil or remifentanil pretreatment on propofol injection pain. **J. Clin. Anesth.**, Stonmeham, v.16, p.499-502, 2004.

JAMES, M.K. *et al.* Opioid receptor activity of GI87084B, a novel ultra-short-acting analgesic, in isolated tissues. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, Baltimore, v.259, p.712-718, 1991.

JEONG, C.W. *et al.* The effect of priming injection of different doses of remifentanil on injection pain of microemulsion propofol premixed with lidocaine. **Korean J. Anesthesiol.**, Seoul, v.60, p.78-82, 2011.

KING, S.Y. *et al.* Lidocaine for the prevention of pain due to injection of propofol. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.74, p.246-249, 1992.

KLEMENT, W.; ARNDT, J.O. Pain on injection of propofol: effects of concentration and diluents. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v.67, p.281-284, 1991.

KOO, S.W. *et al.* Small-dose ketamine reduces the pain of propofol injection. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.103, p.1444-1447, 2006.

KUNITZ, O. *et al.* Propofol-LCT versus propofol-MCT/LCT with or without lidocaine: a comparison on pain on injection. **Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.**, Stuttgart, v.39, p.10-14, 2004.

LAPIERRE, C.D. *et al.* A simulation study of common propofol and propofol-opioid dosing regimens for upper endoscopy. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.117, p.252-262, 2012.

LARSEN, B. *et al.* Injection pain from propofol-MCT-LCT in children: a comparison with propofol-LCT. **Anaesthesist**, Berlin, 50:676-678, 2001a.

LARSEN, B. *et al.* Less pain on injection by a new formulation of propofol: a comparison with propofol LCT. **Anaesthesist.**, Berlin, v.50, p.842-845, 2001b.

LEE, J.R.; JUNG, C.W.; LEE, Y.W. Reduction of pain during induction with target-controlled propofol and remifentanil. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v.99, p. 876-880, 2007.

LEE, J.Y. *et al.* The optimal effect-site concentration of remifentanil to attenuate the pain caused by propofol. **Korean J. Anesthesiol.**, Seoul, v.63, p.108-112, 2012.

LEWIS, J.R; COHEN, L.B. Update on colonoscopy preparation, premedication and sedation. **Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.**, New York, v.7, p.77-87, 2013.

MACARIO, A. *et al.* Which clinical anesthesia outcomes are both common and important to avoid? The perspective of a panel of expert anesthesiologists. **Anesth Analg.**, Cleveland, v.88, p.1085-1091, 1999.

MANGAR, D.; HOLAK, E.J. Tourniquet at 50 mmHg followed by intravenous lidocaine diminishes hand pain associated with propofol injection. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.74, p.250-252, 1992.

MCCRIRICK, A.; HUNTER, S. Pain on injection of propofol: the effect of injectate temperature. **Anaesthesia**, London, v.45, p.443-444, 1990.

MCCULLOCH, M.J.; LEES, N.W. Assessment and modification of pain on induction with propofol (Diprivan). **Anaesthesia**, London, v.40, p.1117-1120, 1985.

MEMIS, D. *et al.* The use of magnesium sulfate to prevent pain on injection of propofol. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.95, p.606-608, 2002.

MERTENS, M.J. *et al.* Predictive performance of computer-controlled infusion of remifentanil during propofol/remifentanil anaesthesia. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v.90, p.132-141, 2003a.

MERTENS, M.J. *et al.* Propofol reduces perioperative remifentanil requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanil-propofol interactions. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.99, p.347-359, 2003b.

MINTO, C.F.; SCHNIDER, T.W. Response surface model for anesthetic drug interactions. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.92, p.1603-1616, 2000.

MOERMAN, A.T. *et al.* Propofol versus remifentanil for monitored anaesthesia care during colonoscopy. **Eur. J. Anaesthesiol.**, Oxford, v.20, p.461-466, 2003.

NIEUWENHUIJS, D.J.F. *et al.* Response surface modeling of remifentanil-propofol interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.98, p.312-322, 2003.

NYMAN, Y. *et al.* Etomidate-Lipuro is associated with considerably less injection pain in children compared with propofol with added lidocaine. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v.97, p. 536-539, 2006.

O'HARA, J.F. *et al.* Effects of topical nitroglycerin and intravenous lidocaine on propofol-induced pain on injection. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.84, p.865-869, 1997.

OLOFSEN, E. *et al.* Modeling the non-steady state respiratory effects of remifentanil in awake and propofol-sedated healthy volunteers. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.112, p.1382-1395, 2010.

OZTURK, E. *et al.* Temperature of propofol does not reduce the incidence of injection pain. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.89, p.1041, 1998.

PAMBIANCO, D.J. *et al.* Computer-assisted personalized sedation for upper endoscopy and colonoscopy: a comparative, multicenter randomized study. **Gastrointest. Endosc.**, Denver, v.73, p.765-772, 2011.

PETER, S.S.; JANE, D.L. Propofol: A new intravenous anesthetic. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.71, p.260-277, 1989.

PICARD, P.; TRAMER, M.R. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.90, p.963-969, 2000.

ROCHETTE, A. *et al.* Avoiding propofol injection pain in children: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v.101, p.390-394, 2008.

ROEHM, K.D. *et al.* Prevention of propofol-induced injection pain by remifentanyl: a placebo-controlled comparison with lidocaine. **Anaesthesia**, London, v.58, p.165-170, 2003.

ROHM, K.D. *et al.* Injection pain secondary to propofol-MCT/LCT and propofol-LCT: comparison of prophylaxis with lidocaine. **Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.**, Stuttgart, v.38, p.643-647, 2003.

SCOTT, R.P.; SAUNDERS, D.A.; NORMAN, J. Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection. **Anaesthesia**, London, v.43, p.492-494, 1988.

SEKI, S. *et al.* Induction of anesthesia with propofol injected through a central catheter. **Masui**, Tokyo, v.48, p.62-66, 1999.

SHAFER, A. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.69, p.348-356, 1988.

SHAO, X. *et al.* Bisulfite-containing propofol: is it a cost-effective alternative to Diprivan for induction of anesthesia? **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.91, p.871-975, 2000.

SHORT, T.G.; PLUMMER, J.L.; CHUI, P.T. Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v.69, p.162-167, 1992.

STARK, R.D. *et al.* A review of the safety and tolerance of propofol ('Diprivan'). **Postgrad. Med. J.**, Oxford, v.61, Suppl. 3, p.152-156, 1985.

STEVEN, L.S. Propofol formulations. **Sem. Anesth. Perioper. Med. Pain**, Orlando, v.21, p.248-257, 2002.

STOKES, D.N.; ROBSON, N.; HUTTON, P. Effect of diluting propofol on the incidence of pain on injection and venous sequelae. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v.62, p.202-203, 1989.

STRUYS, M.M. *et al.* Ability of the bispectral index, autoregressive modelling with exogenous input-derived auditory evoked potentials, and predicted propofol concentrations to measure patient responsiveness during anesthesia with propofol and remifentanyl. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.99, p.802-812, 2003.

TAN, L.H.; HWANG, N.C. The effect of mixing lidocaine with propofol on the dose of propofol required for induction of anesthesia. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.97, p.461-464, 2003.

UDA, R. *et al.* Strict temperature control has no effect on injection pain with propofol. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.91, p.951, 1999.

ULIANA, G.N. Interação propofol e opioides. In: DUARTE, N.M.C. *et al.* **Anestesia venosa total**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2011. p.73-82.

VON DARDEL, O. *et al.* Fat emulsion as a vehicle for diazepam. A study in 9294 patients. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v.55, p.41-47, 1983.

WALLENTINE, C.B. *et al.* Propofol in a modified cyclodextrin formulation: first human study of dose-response with emphasis on injection pain. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.113, p.738-751, 2011.

WANG, D. *et al.* The use of propofol as a sedative agent in gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. **PLoS One**, San Francisco, v.8, p.e53311, 2013.

WILMINGTON, D.E. **Diprivan (propofol) injectable emulsion**: [package insert]. Astrazeneca Pharmaceuticals, 2005.

WONG, K.C. Narcotics are not expected to produce unconsciousness and amnesia. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.62, p.626-626, 1983.

## **APÊNDICE**

## APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO PRÉ-INFORMADO

Eu \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, estado civil, \_\_\_\_\_, idade \_\_\_\_\_ anos, residente na \_\_\_\_\_, n° \_\_\_\_\_, bairro \_\_\_\_\_, cidade \_\_\_\_\_, telefone \_\_\_\_\_.

Declaro ter sido esclarecido sobre os seguintes pontos:

1. O trabalho tem por finalidade avaliar o efeito do remifentanil sobre a redução na dor à injeção do propofol e a interferência sobre a dose total de propofol necessária para realização de sedação durante o exame de endoscopia digestiva alta diagnóstico.
2. Ao participar desse trabalho estarei contribuindo para o avanço científico e para evolução da qualidade e segurança deste tipo de procedimento.
3. A minha participação como voluntário deverá ter a duração do período desde a minha admissão para realizar o exame até o momento da minha alta hospitalar pós-exame.
4. Durante a execução do projeto poderão ocorrer riscos de eventos adversos como hematoma no local de punção, trauma labial e/ou dentário, alterações de sinais vitais, náuseas e mal estar que serão atenuados pela acompanhamento e intervenção de um médico endoscopista e de um médico anestesiológico.
5. Os procedimentos aos quais serei submetido não provocarão danos morais, físicos, financeiros ou religiosos
6. Não terei nenhuma despesa ao participar desse estudo;
7. Poderei deixar de participar do estudo a qualquer momento sem prejuízo do meu tratamento.
8. Meu nome será mantido em sigilo, assegurado assim a minha privacidade e se desejar, deverei ser informado dos resultados dessa pesquisa;
9. Qualquer dúvida ou solicitação de esclarecimentos poderei entrar em contato com a equipe científica pelos telefones 3233-1842 ou 3883-8447.

Diante dos esclarecimentos prestados, concordo em participar do estudo "Uso do Remifentanil Para Redução da Dose de Propofol e da Dor à Sua Injeção em Exames de Endoscopia Digestiva Alta Diagnóstica.", na qualidade de voluntário.

Curitiba,.....de.....de .....

---

Assinatura do voluntário

**ANEXO**

## **ANEXO 1 - CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO FÍSICO DE ACORDO COM A ESCALA ASA (AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS)**

(<http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>)

- ASA I – Paciente saudável;
- ASA II – Paciente com doença sistêmica leve ;
- ASA III - Paciente com doença sistêmica severa;
- ASA IV - Paciente com doença sistêmica severa, representa risco de vida constante;
- ASA V - Paciente moribundo que não se espera que sobreviva sem a cirurgia;
- ASA VI - Paciente com morte cerebral, mantido em ventilação controlada e perfusão, para doação de órgãos (transplante);
  - OBS.: Quando o procedimento é considerado de emergência, acrescentar "E" à classificação ASA.