



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Uso do remifentanil para redução da dor à injeção de propofol e a dose necessária de propofol em exames de endoscopia digestória alta diagnóstica



Gustavo Nadal Uliana^{a,b,e,*}, Elizabeth Milla Tambara^{c,d,e}
e Giorgio Alfredo Pedroso Baretta^e

^a Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^b Serviço de Anestesiologia, Hospitais Vita, Curitiba, PR, Brasil

^c Disciplina de Anestesiologia, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Curitiba, PR, Brasil

^d Serviço de Anestesiologia, Hospital Santa Casa de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil

^e Cirurgia, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Recebido em 24 de novembro de 2014; aceito em 23 de dezembro de 2014

Disponível na Internet em 26 de setembro de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Sedação;
Endoscopia digestória
alta diagnóstica;
Propofol;
Remifentanil

Resumo

Justificativa e objetivos: 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 usada na redução da dor à injeção do propofol tem sido a associação com outros fármacos. O objetivo deste estudo foi avaliar a repercussão da associação do remifentanil com o propofol na incidência de dor à injeção de propofol e a influência na dose total de propofol necessária para sedação em endoscopia digestória alta (EDA) diagnóstica.

Método: Foram avaliados 105 pacientes, submetidos à EDA diagnóstica e divididos aleatoriamente em três grupos de 35. O Grupo Controle foi sedado apenas com propofol. O Grupo de Estudo 1 foi sedado com remifentanil em dose fixa de 0,2 µg/kg associado ao propofol. E o Grupo de Estudo 2 foi sedado com 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 de propofol necessária para o 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. Usou-se o teste *t* para comparação, entre os grupos analisados, das médias das variáveis idade, peso, altura (cm) e dose (mg/kg). Foi usado o teste χ^2 para comparação, entre os grupos analisados, das variáveis sexo, estado físico e dor à injeção de propofol. O nível de significância adotado foi $\alpha < 0,05$.

Resultado: Houve diferença estatística significativa entre os grupos de estudo e o grupo controle tanto no parâmetro dor à injeção de propofol quanto no parâmetro dose de propofol usada

* Autor para correspondência.

E-mails: gnuliana@hotmail.com, gnuliana@bol.com.br (G.N. Uliana).

(mg/kg). Entretanto, não houve diferenças estatísticas entre os dois grupos de estudo para esses parâmetros.

Conclusão: 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 de propofol usada.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Sedation;
Upper GI diagnostic
test;
Propofol;
Remifentanil

Use of remifentanil to reduce propofol injection pain and the required propofol dose in upper digestive tract endoscopy diagnostic tests

Abstract

Background and objectives: The introduction of propofol (2,6-diisopropylphenol) as a sedative agent has transformed the area of sedation for endoscopic procedures. However, a major drawback of sedation with the use of propofol is its high incidence of injection pain. The most widely used technique in reducing propofol injection pain is through the association of other drugs. The aim of this study was to evaluate the effect of remifentanil-propofol combination on the incidence of propofol injection pain and its influence on the total dose of propofol required for sedation in upper digestive tract endoscopy (UDE) diagnostic tests.

Method: One hundred and five patients undergoing upper digestive tract endoscopy were evaluated and randomly divided into 3 groups of 35 patients each. The Control Group received propofol alone; Study-group 1 received remifentanil at a fixed dose of 0.2 mg/kg combined with propofol; Study-group 2 received remifentanil at a fixed dose of 0.3 mg/kg combined with propofol. The incidence of propofol injection pain and the total dose of propofol required for the test were evaluated. The sample was very similar regarding age, weight, height, sex, and physical status. Statistical analysis was performed according to the nature of the evaluated data. Student's t-test was used to compare the mean of age, weight, height (cm), and dose (mg/kg) variables between groups. The χ^2 test was used to compare sex, physical status, and propofol injection pain between groups. The significance level was $\alpha < 0.05$.

Results: There was significant statistical difference between the study groups and the control group regarding the parameters of propofol injection pain and total dose of propofol (mg/kg) used. However, there were no statistical differences between the two study groups for these parameters.

Conclusion: We conclude that the use of remifentanil at doses of 0.2 mg/kg and 0.3 mg/kg was effective for reducing both the propofol injection pain and the total dose of propofol used.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Em muitos países, a sedação tem se tornado rotina em pacientes submetidos à colonoscopia e à endoscopia digestória alta (EDA) diagnóstica.¹ De acordo com levantamento do Colégio Americano de Gastroenterologistas, a sedação é usada em mais de 98% dos exames de colonoscopia e EDA nos Estados Unidos.² O termo sedação é empregado para a depressão do nível de consciência de um indivíduo. A sedação é usada para promover ansiólise, amnésia e, em algumas instâncias, analgesia.³

A introdução do propofol (2,6-di-isopropilfenol) como agente sedativo tem transformado a área da sedação para procedimentos endoscópicos.³ 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.³ 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 de que esse fármaco deveria ser administrado apenas por profissionais treinados na administração de anestesia geral.⁴ Um grande inconveniente da sedação com o uso do propofol é sua alta incidência de dor à injeção.^{5,6} A presença de dor durante a injeção de propofol varia de 28%⁷ a 90%⁸ dos casos.

Macario et al.⁹ questionaram entre anestesiolistas americanos quais desfechos clínicos anestésicos são comuns e necessários de evitar. A dor à injeção de 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 feitas na busca de minimizar ou

resolver esse problema.¹⁰ Mesmo após a mudança na fórmula original de propofol, do diluente cremoso, que esteve ligado à reação anafilática,¹¹ para a emulsão lipídica, a dor permaneceu. Isso evidencia que essa se deve à própria droga, e não à formulação.¹² Isso porque o uso de emulsão lipídica quase aboliu a dor associada à injeção de diazepam e etomidato.¹³⁻¹⁵ Formulações opcionais de 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 etilendiamino tetra-acético (EDTA) e o metabisulfito de sódio não eliminaram sua dor à injeção.¹⁶ 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, o que pode reduzir a dor durante a injeção de propofol.¹⁷⁻²² Recomendações como o uso de veias de grosso calibre ajudam a reduzir a dor durante a injeção de propofol. Entretanto, a técnica mais usada na redução da dor à injeção de propofol tem sido a associação de outros fármacos, como lidocaína,²³⁻²⁵ efedrina,²⁴ sulfato de magnésio,²⁶ tiopental,²⁵ cetamina,²⁷ acetaminofen²⁸ e tramadol.²⁹ entre outros.

Os opioides são os fármacos mais usados em associação com o propofol para a prática anestésica. O seu uso na redução da dor à injeção de propofol é difundido e demonstra-se efetivo na maioria dos estudos clínicos,^{30,31} apesar de no estudo de Basaranoglu et al.³² ter se mostrado inefetivo. Sabe-se que os anestésicos endovenosos, como hipnóticos, opioides e benzodiazepínicos, combinam-se sinergicamente durante o ato anestésico.³³ Em busca da potencialização dos efeitos decorrentes da interação entre propofol e opioides é que esses fármacos são associados;³⁴ dessa forma conseguem-se alcançar os efeitos desejados com doses menores dos fármacos. Em procedimentos ambulatoriais muito curtos, como exames endoscópicos ou punção lombar em pacientes pediátricos,³⁵ a associação de remifentanil e propofol permite recuperação extremamente rápida com efeitos farmacodinâmicos de curta duração.

O objetivo deste estudo foi avaliar a repercussão da associação de remifentanil com o propofol na incidência de dor à injeção de propofol e, concomitantemente, a influência da associação de remifentanil na dose de propofol necessária para sedação em exames de EDA diagnóstica.

Método

O estudo foi feito após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e todos os pacientes foram informados sobre o projeto e forneceram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram selecionados 105 pacientes, de ambos os sexos, estado físico ASA I ou II, submetidos a EDA diagnóstica. Foram critérios de exclusão pacientes menores de 18 anos e maiores de 65, gestantes, com histórico de alergia a qualquer um dos componentes dos medicamentos a serem administrados, em que se fizesse necessário, além do exame diagnóstico, terapia de qualquer natureza durante o procedimento e qualquer paciente com escore ASA > II.

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

Grupo Controle (GC): constituído por 35 pacientes que foram sedados apenas com propofol para EDA diagnóstica.

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

Os pacientes que obedeceram aos critérios de inclusão foram monitorados 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 O₂ 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 o exame.

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 sentia qualquer tipo de dor no braço com o cateter e se era localizado no sítio de injeção. Todos os pacientes eram perguntados 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. Todos os exames foram feitos pelo mesmo endoscopista e era verificado o momento da recuperação do paciente mediante a abertura ocular espontânea em resposta ao chamado.

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

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

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.

A incidência de dor à injeção de propofol no grupo controle esteve presente em 40% dos pacientes e foi significativamente menor nos grupos de estudo em que se pré-medicou 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 o Grupo de Estudo 2 quanto à incidência de dor à injeção de propofol (tabela 4 e figs. 1 a 3).

A dose média usada de propofol foi de 2,07 mg/kg no Grupo Controle, com amplitude de 0,93 a 3,17 mg/kg de

Tabela 1 Comparação das médias da idade, peso e altura (cm) nos 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	

n, número de pacientes; min-max, valores mínimo e máximo; DP, desvio-padrão; p, valor da probabilidade p.

peso, e foi significativamente maior do que a necessária nos Grupos de Estudo. A dose média de propofol no grupo pré-medicado com 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 de propofol no grupo pré-medicado com 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 usada em mg/kg entre os dois grupos de estudo (tabela 5 e fig. 4).

Tabela 2 Comparação do sexo nos grupos analisados: teste χ^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	

p, valor da probabilidade p.

Tabela 3 Comparação do estado físico nos grupos analisados: teste χ^2

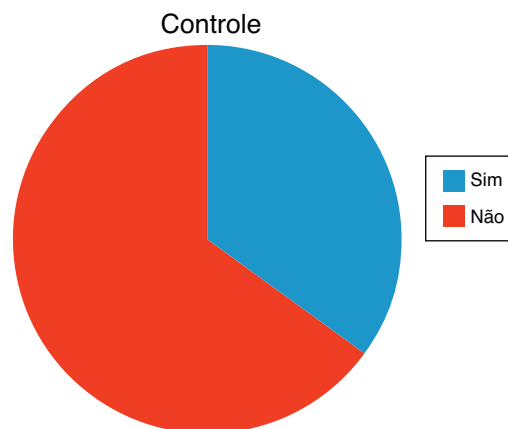
Grupos	ASA		Total	p
	1	2		
Estudo 1	29	6	35	0,26
Estudo 2	24	11	35	
Estudo 1	29	6	35	1,0
Controle	30	5	35	
Estudo 2	24	11	35	0,15
Controle	30	5	35	

p, valor da probabilidade p.

Tabela 4 Comparação da dor à injeção de propofol nos grupos analisados: teste χ^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	5	30	35	0,03
Controle	14	21	35	
Estudo 2	5	30	35	0,03
Controle	14	21	35	

p, valor da probabilidade p.

**Figura 1** Frequência de dor à injeção de propofol no Grupo Controle.**Tabela 5** Comparação das médias da dose (mg/kg) nos 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	

n, número de pacientes; min-max, valores mínimo e máximo; DP, desvio-padrão; p, valor da probabilidade p.

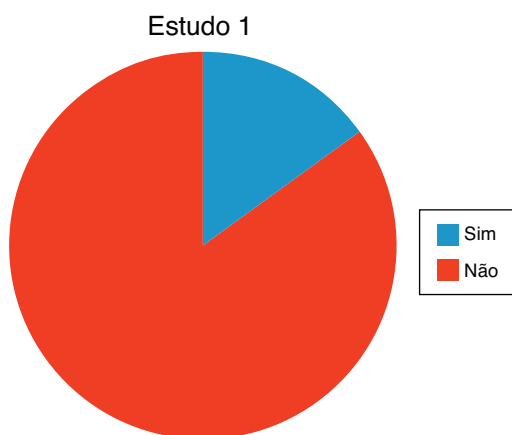


Figura 2 Frequência de dor à injeção de propofol no Grupo de Estudo 1.

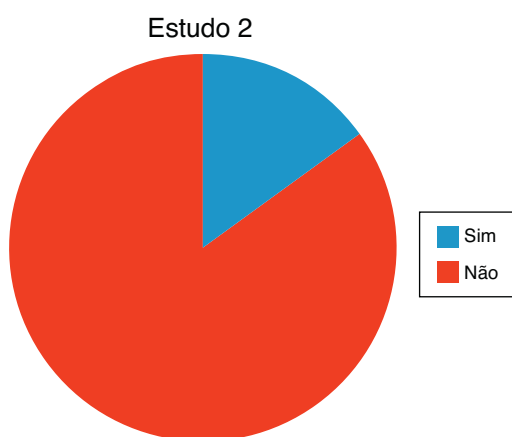


Figura 3 Frequência de dor à injeção de propofol no Grupo de Estudo 2.

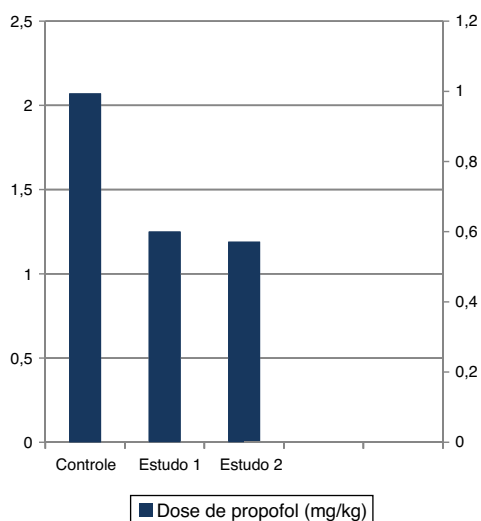


Figura 4 Comparação da dose de propofol usada no Grupo Controle e nos Grupos de Estudo.

Discussão

Para exames de EDA diagnóstica as características ideais dos fármacos seriam uma rápida ligação com o local de efeito, um acúmulo reduzido no organismo e uma eliminação rápida, que promoveriam efeitos farmacodinâmicos rápidos, como início precoce de hipnose, sedação profunda, controle rápido e eficiente das respostas autonômicas e despertar precoce.

Os anestésicos que têm tais características apresentam uma previsibilidade maior de seus efeitos farmacodinâmicos, o que concede uma margem de segurança maior ao anesthesiologista e evita, 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.³⁶ 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.³⁷ 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 desse fármaco.

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

Embora a etiologia da dor não esteja exatamente estabelecida, vários métodos e diferentes fármacos têm sido usados para reduzir sua incidência e intensidade.²⁴ A associação de fármacos com o objetivo de reduzir a dor à injeção de 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.^{29,38} Em alguns estudos o uso da lidocaína misturada ao propofol até promoveu uma diminuição na potência anestésica do propofol.^{39,40}

Os opioides são os fármacos mais usados em associação com o propofol para anestesia geral e sedação. Um motivo relevante para essa escolha no presente estudo é o fato de os opioides combinarem-se sinergicamente com o propofol e efetivamente reduzirem sua dose total durante a anestesia. O fentanil e o alfentanil, apesar de amplamente usados 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 de propofol, sem o aparecimento de outros efeitos adversos, como atraso na recuperação anestésica.

A escolha do remifentanil foi pautada no fato de esse fármaco ter rápido início e término de ação, o que diminui a incidência de efeitos colaterais residuais. Entretanto, devido às suas características farmacodinâmicas, durante a anestesia geral precisa ser administrado em infusão

contínua. O uso de dose em *bolus* de emifentanil sem uma infusão é apropriado apenas para procedimentos clínicos em que se deseja uma intensa analgesia, como em procedimentos diagnósticos e terapêuticos feitos fora do centro cirúrgico e que tenham duração de apenas alguns minutos.⁴¹ Traz consigo a diminuição do tempo de preparo da anestesia e a redução de custo, por não necessitar de bombas infusoras e de perfusores específicos. Egan et al., em 2004, usaram doses de até 200 µg de remifentanil em *bolus*, as quais apresentaram efeitos ventilatórios mais significativos em idosos do que em jovens.⁴¹ Tais efeitos foram de curta duração e facilmente manejados apenas com estímulo verbal e adição de oxigênio 2 L/minuto. O modelo de interação e comprometimento ventilatório proposto por La Pierre et al., em 2012, sugere uma maior ocorrência de obstrução de via aérea com concentrações mais elevadas de propofol e uma intolerável depressão ventilatória com altas concentrações de remifentanil.⁴² O mesmo autor também propõe um significativo sinergismo entre as drogas. Isso indica que menores doses de cada uma delas são necessárias para se atingir o mesmo efeito. Os resultados encontrados por Hayes et al., em 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.³⁵

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,^{30,32,35,41} 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 Egan et al., em 2004, ocorreu 2,5 minutos após a sua injeção.⁴¹ A opção por uma menor dose do opioide remifentanil foi similar ao sugerido por Drover et al., em 2004, pois em seu estudo durante esofagogastroduodenoscopia em crianças, menores doses minimizaram episódios de dessaturação de oxigênio.⁴³ 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., em 2011, demonstraram que a dose de 0,3 µg/kg foi efetiva em reduzir a dor à injeção do propofol mesmo com o uso de veias do dorso da mão quando misturada com lidocaína; porém, doses de 0,5 e 1,0 µg/kg foram mais efetivas.⁴⁴

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 et al.,⁴⁵ em 2006, e nos resultados previamente encontrados por Hayes et al.,³⁵ em 2008, optou-se no presente estudo por usar uma baixa dose do opioide remifentanil e aferir a interação farmacodinâmica com o propofol durante os exames endoscópicos. Outra justificativa para a escolha dessas 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,⁴⁶⁻⁵⁰ 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 a injeção do propofol.

Estudos prévios em que se usou o remifentanil com o objetivo de reduzir a dor à injeção do propofol apresentaram diferenças metodológicas em relação ao presente estudo. Roehm et al.,⁴⁶ em 2003, coletaram dados em pacientes pré-medicados com midazolam, com o uso de cateter venoso no dorso da mão e o remifentanil em infusão contínua. Batra et al.,⁵¹ em 2004, usaram 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 na dose de propofol necessária para o exame.

Os objetivos foram efetivamente comprovados. Obteve-se, além da redução significativa da dor à injeção do propofol, uma redução significativa da dose de propofol necessária para EDA diagnóstica.

A diferença nos resultados em comparação com os 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.

No presente estudo, a avaliação da sedação com propofol associado ou não ao remifentanil em pacientes submetidos a EDA diagnóstica 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 de propofol necessária para a 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 na dose de propofol usada.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Pambianco DJ, Vargo JJ, Pruitt RE, et al. Computer-assisted sedation for upper endoscopy and colonoscopy: a comparative, multicenter randomized study. *Gastrointest Endosc.* 2011;73:765–72.
2. Cohen LB, Wechsler JS, Gaetano JN, et al. Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:967–74.
3. Lewis JR, Cohen LB. Update on colonoscopy preparation, premedication, and sedation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7:77–87.

4. Diprivan (propofol) injectable emulsion [package insert]. Wilmington, DE: Astrazeneca Pharmaceuticals; 2005.
5. King SY, Davis FM, Wells JE, et al. Lidocaine for the prevention of pain due to injection of propofol. *Anesth Analg.* 1992;74:246-9.
6. Picard P, Tramer MR. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* 2000;90:963-9.
7. Stark RD, Binks SM, Dutka VN, et al. A review of the safety and tolerance of propofol (Diprivan). *Postgrad Med J.* 1985;61 Suppl 3:152-6.
8. Mangar D, Holak EJ. Tourniquet at 50 mmHg followed by intravenous lidocaine diminishes hand pain associated with propofol injection. *Anesth Analg.* 1992;74:250-2.
9. Macario A, Weinger M, Truong P, et al. Which clinical anesthesia outcomes are both common and important to avoid? The perspective of a panel of expert anesthesiologists. *Anesth Analg.* 1999;88:1085-91.
10. Wallentine CB, Shimode N, Egan TD, et al. Propofol in a modified cyclodextrin formulation: first human study of dose-response with emphasis on injection pain. *Anesth Analg.* 2011;113:738-41.
11. Dye DWJ. Suspected anaphylactic reaction to Cremofor EL. *Br Med J.* 1980;280:1353.
12. Klement W, Arndt JO. Pain on injection of propofol: effects of concentration and diluents. *Br J Anaesth.* 1991;67:281-4.
13. Von Dardel O, Mebius C, Mossberg T, et al. Fat emulsion as a vehicle for diazepam. A study in 9,294 patients. *Br J Anaesth.* 1983;55:41-7.
14. Gran L, Bleie H, Jeppson R, et al. Etomidat mil intralipid. Eine losung zur schmerzfreien injection. *Anaesthetist.* 1983;32:475-7.
15. Nyman Y, Von Hofsten K, Palm C, et al. Etomidate-Lipuro is associated with considerably less injection pain in children compared with propofol with added lidocaine. *Br J Anaesth.* 2006;97(4):536-9.
16. Shao X, Li H, White PF, et al. Bisulfite-containing propofol: is it a cost-effective alternative to Diprivan for induction of anesthesia? *Anesth Analg.* 2000;91:871-5.
17. Kunitz O, Losing R, Schulz-Stubner S, et al. Propofol-LCT versus propofol-MCT/LCT with or without lidocaine: a comparison on pain on injection. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2004;39:10-4.
18. Rohm KD, Piper SN, Schollhorn TA, et al. Injection pain secondary to propofol-MCT/LCT and propofol-LCT: comparison of prophylaxis with lidocaine. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2003;38:643-7.
19. Larsen B, Beerhalter U, Biedler A, et al. Less pain on injection by a new formulation of propofol: a comparison with propofol LCT. *Anaesthesist.* 2001;50:842-5.
20. Dubey PK, Kumar A. Pain on injection of lipid-free propofol and propofol emulsion containing medium-chain triglyceride: a comparative study. *Anesth Analg.* 2005;101:1060-2.
21. Larsen R, Beerhalter U, Erdkonig R, et al. Injection pain from propofol-MCT-LCT in children: a comparison with propofol-LCT. *Anaesthesist.* 2001;50:676-8.
22. Rochette A, Hocquet AF, Dadure C, et al. Avoiding propofol injection pain in children: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Br J Anaesth.* 2008;101:390-4.
23. O'Hara JF, Sprung J, Laseter JT, et al. Effects of topical nitroglycerin and intravenous lidocaine on propofol-induced pain on injection. *Anesth Analg.* 1997;84:865-9.
24. Cheong MA, Kim KS, Choi WJ. Ephedrine reduces the pain from propofol injection. *Anesth Analg.* 2002;95:1293-6.
25. Agarwal A, Ansari MF, Gupta D, et al. Pretreatment with thio-pental for prevention of pain associated with propofol injection. *Anesth Analg.* 2004;98:683-6.
26. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, et al. The use of magnesium sulfate to prevent pain on injection of propofol. *Anesth Analg.* 2002;95:606-8.
27. Koo SW, Cho SJ, Kim YK, et al. Small-dose ketamine reduces the pain of propofol injection. *Anesth Analg.* 2006;103:1444-7.
28. Canbay O, Celebi N, Arun O, et al. Efficacy of intravenous acetaminophen and lidocaine on propofol injection pain. *Br J Anaesth.* 2008;100:95-8.
29. Borazan H, Sahin O, Kececioglu A, et al. Prevention of propofol injection pain in children: a comparison of pretreatment with tramadol and propofol-lidocaine mixture. *Int J Med Sci.* 2012;9:492-7.
30. Aouad MT, Siddik-Sayyid SM, Al-Alami AA, et al. Multimodal analgesia to prevent propofol-induced pain: pretreatment with remifentanil and lidocaine versus remifentanil or lidocaine alone. *Anesth Analg.* 2007;104:1540-4.
31. Al-Refai AR, Al-Mujadi H, Ivanova MP, et al. Prevention of pain on injection of propofol: a comparison of remifentanil with alfentanil in children. *Minerva Anesthesiol.* 2007;73:219-23.
32. Basaranoglu G, Erden V, Delatioglu H. Reduction of pain on injection of propofol: a comparison of fentanyl with remifentanil (letter). *Anesth Analg.* 2002;94:1040-1.
33. Minto CF, Schnider TW, Short TG, et al. Response surface model for anesthetic drug interactions. *Anesthesiology.* 2000;92:1603-16.
34. Duarte NMC, Pires OC, Nunes CEL, Magalhães E, Simoni RF. Anestesia venosa total. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia. 2011:73-82.
35. Hayes JA, Lopez AV, Pehora CM, et al. Coadministration of propofol and remifentanil for lumbar puncture in children. *Anesthesiology.* 2008;109:613-8.
36. Wang D, Chen C, Chen J, et al. The use of propofol as a sedative agent in gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(1):e53311.
37. Scott RP, Saunders DA, Norman J. Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia.* 1988;43:492-4.
38. Tan LH, Hwang NC. The effect of mixing lidocaine with propofol on the dose of propofol required for induction of anesthesia. *Anesth Analg.* 2003;97:461-4.
39. Eriksson M, Engleson S, Horte I, et al. The anaesthetic potency of propofol in the rat is reduced by simultaneous intravenous administration of lignocaine. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16:315-9.
40. Eriksson M. Prilocaine reduces injection pain caused by propofol. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995;39:210-3.
41. Egan TD, Kern SE, Muir KT, et al. Remifentanil by bolus injection: a safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and age effect investigation in human volunteers. *Br J Anaesth.* 2004;92:335-43.
42. LaPierre CD, Johnson KB, Randall BR, et al. A simulation study of common propofol and propofol-opioid dosing regimens for upper endoscopy. *Anesthesiology.* 2012;117:252-62.
43. Drover DR, Litalien C, Wellis V, et al. Determination of the pharmacodynamic interaction of propofol and remifentanil during esophagogastroduodenoscopy in children. *Anesthesiology.* 2004;100:1382-6.
44. Jeong CW, Lee SH, Ju J, et al. The effect of priming injection of different doses of remifentanil on injection pain of microemulsion propofol premixed with lidocaine. *Korean J Anesthesiol.* 2011;60:78-82.
45. Fidler M, Kern SE. Flexible interaction model for complex interactions of multiple anesthetics. *Anesthesiology.* 2006;105:286-96.

46. Roehm KD, Piper SN, Maleck WH, et al. Prevention of propofol-induced injection pain by remifentanil: a placebo-controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia*. 2003;58:165–70.
47. Lee JR, Jung CW, Lee YW. Reduction of pain during induction with target-controlled propofol and remifentanil. *Br J Anaesth*. 2007;99(6):876–80.
48. Basaranoglu G, Erden V, Delatioglu H, et al. Reduction of pain on injection of propofol using meperidine and remifentanil. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22:890–2.
49. Iyilikci L, Balkan BK, Gokel E, et al. The effects of alfentanil or remifentanil pretreatment on propofol injection pain. *J Clin Anesth*. 2004;16:499–502.
50. Lee JY, Yang HJ, Choi SH, et al. The optimal effect-site concentration of remifentanil to attenuate the pain caused by propofol. *Korean J Anesthesiol*. 2012;63:108–12.
51. Batra YK, Al-Qattan AR, Ward VD, et al. Remifentanil pretreatment for propofol injection pain in children. *Can J Anaesth*. 2004;51:519–20.