

## ESTUDOS CLÍNICOS OU EXPERIMENTAIS

# Efeitos do remifentanil sobre despertar de pacientes sedados com propofol para endoscopia digestiva alta: estudo clínico randomizado



Gustavo Nadal Uliana <sup>a,b,\*</sup>, Elizabeth Milla Tambara<sup>c,d</sup>, Renato Tambara Filho<sup>e</sup> e Giorgio Alfredo Pedroso Baretta<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Paraná (UFPR), Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, Curitiba, PR, Brazil

<sup>b</sup> Hospitais Vita, Serviço de Anestesiologia, Curitiba, PR, Brazil

<sup>c</sup> Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

<sup>d</sup> Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Escola de Medicina, Disciplina de Anestesiologia, Curitiba, PR, Brazil

<sup>e</sup> Universidade Federal do Paraná (UFPR), Hospital de Clínicas, Curitiba, PR, Brazil

Recebido em 5 de fevereiro de 2019; aceito em 20 de março de 2020

Disponível na Internet em 12 de maio de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Sedação;  
Endoscopia digestiva  
alta diagnóstica;  
Propofol;  
Remifentanil;  
Recuperação  
anestésica

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** A sedação para procedimentos endoscópicos pretende fornecer boa qualidade de sono, menores riscos, tempo de recuperação mais curto, qualidade de recuperação superior e ausência de efeitos colaterais, buscando um elevado nível de satisfação dos pacientes. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência da associação do remifentanil ao propofol e seus efeitos durante a sedação e a recuperação em exames de endoscopia digestiva alta diagnóstica.

**Método:** Foram avaliados 105, 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  $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$  associado ao propofol. E o Grupo de Estudo 2 foi sedado com o uso de remifentanil em dose fixa de 0,3  $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$  associado ao propofol. Foram avaliadas a qualidade da sedação, comportamento hemodinâmico, incidência de hipoxemia significativa, tempo para abertura ocular espontânea, tempo de recuperação pós-anestésica, qualidade da recuperação pós-anestésica, presença de efeitos colaterais e satisfação do paciente.

**Resultado:** O Grupo de Estudo 1 apresentou melhor qualidade de sedação. Os grupos em que se associou o remifentanil apresentaram tempo para abertura ocular e tempo de recuperação anestésica mais curtos em relação ao grupo controle. Os três grupos apresentaram alterações hemodinâmicas em algum dos momentos avaliados. A incidência de hipoxemia significativa, a qualidade da recuperação pós-anestésica, a incidência de efeitos colaterais e a satisfação dos pacientes foram similares nos três grupos.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [gnuliana@hotmail.com](mailto:gnuliana@hotmail.com) (G.N. Uliana).

**KEYWORDS**

Sedation;  
Upper  
gastrointestinal  
diagnostic  
endoscopy;  
Propofol;  
Remifentanil;  
Anesthetic recovery

**Conclusão:** Conclui-se que a associação do remifentanil na dose de 0,2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  mostrou-se efetivo na melhora da qualidade da sedação, e nas doses 0,2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  e de 0,3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  reduziu o tempo de abertura ocular espontânea e o tempo de recuperação pós-anestésica dos pacientes em relação a sedação apenas com propofol.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Effects of remifentanil on awakening of propofol sedated patients submitted to upper gastrointestinal endoscopy: a randomized clinical trial****Abstract**

**Background and objectives:** Sedation for endoscopic procedures aims to provide high quality sedation, lower risks, short recovery time, superior recovery quality and absence of side effects, seeking high patient level of satisfaction. The goal of the study was to assess administration of remifentanil combined with propofol regarding the effects of the drug association during sedation and recovery for patients submitted to upper GI diagnostic endoscopy.

**Method:** One hundred and five patients were assessed, randomly divided into three groups of 35 patients. The Control Group was sedated with propofol alone. Study Group 1 was sedated with a fixed dose of 0.2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  remifentanil combined with propofol. Study Group 2 was sedated with 0.3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  remifentanil combined with propofol. We assessed the quality of sedation, hemodynamic parameters, incidence of significant hypoxemia, time for spontaneous eye opening, post-anesthetic recovery time, quality of post-anesthetic recovery, presence of side effects and patient satisfaction.

**Results:** Study Group 1 showed better quality of sedation. The groups in which remifentanil was administered combined with propofol showed shorter eye-opening time and shorter post-anesthetic recovery time compared to the control group. The three groups presented hemodynamic changes at some of the moments assessed. The incidence of significant hypoxemia, the quality of post-anesthetic recovery, the incidence of side effects and patient satisfaction were similar in the three groups.

**Conclusions:** The combination of propofol with remifentanil at a dose of 0.2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  was effective in improving the quality of sedation, and at doses of 0.2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  and 0.3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  reduced the time to spontaneous eye opening and post-anesthetic recovery in comparison to sedation with propofol administered alone.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

A utilização de equipamentos e instrumentos endoscópicos sofisticados, assim como as técnicas de sedação, sofreram mudanças ao longo dos últimos anos.<sup>1</sup> Isto fez com que procedimentos endoscópicos e terapêuticos passassem a ser mais bem tolerados e aceitos por pacientes e endoscopistas na maior parte dos centros pelo mundo. A endoscopia gastrointestinal é um procedimento desconfortável, com sensação potencial de engasgos, náuseas e sufocamento.<sup>2</sup>

A sedação está relacionada ao alívio da ansiedade e desconforto do paciente e tem se tornado rotina em pacientes submetidos à colonoscopia e endoscopia digestiva alta.<sup>3,4</sup> Nos países desenvolvidos, como Suíça,<sup>5</sup> Canadá,<sup>6</sup> Itália<sup>7</sup> e Estados Unidos,<sup>8</sup> mesmo procedimentos endoscópicos de baixo risco são atualmente realizados com alguma forma de sedação.<sup>9</sup>

A introdução de novos agentes sedativos, assim como o desejo por aumentar a satisfação e eficiência, têm mudado a prática da sedação para endoscopia.<sup>8</sup> Um grande número

de fármacos está disponível para se proceder com sucesso sedação moderada e profunda, e outras substâncias estão em estágio clínico de evolução.<sup>1</sup> A sedação moderada utilizando midazolam e um opioide representa o método de sedação padrão ou tradicional, embora o propofol venha sendo utilizado em muitos países. Acredita-se que o uso desse fármaco terá uma adesão crescente entre os endoscopistas e ele se tornará o agente sedativo preferido em um futuro próximo. Entre os endoscopistas, a satisfação com a sedação é maior entre aqueles que usam propofol do que a sedação tradicional.<sup>8</sup>

Todos os fármacos anestésicos podem ter efeitos colaterais, devendo-se considerar suas propriedades desejáveis e indesejáveis. A incidência de náuseas, na visão do paciente, trata-se do principal desfecho anestésico a ser evitado,<sup>10</sup> e na visão do anestesiológico trata-se do segundo desfecho mais frequente e o décimo mais importante a ser evitado dentre 33 pesquisados.<sup>11</sup>

Em muitos aspectos, o propofol é um agente ideal para procedimentos de curta duração em pacientes

ambulatoriais.<sup>12</sup> 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.<sup>3</sup>

Os opioides são fármacos anestésicos utilizados para prover analgesia durante procedimentos cirúrgicos e apresentam um efeito sinérgico quando associados ao uso do propofol.<sup>13</sup> Dentre os opioides mais modernos, o remifentanil tem grande destaque, pois apresenta características farmacocinéticas desejadas, com efeitos farmacodinâmicos curtos.

Para garantia de qualidade e segurança há necessidade de formação e treinamento em sedação, além de um entendimento sobre a farmacocinética e farmacodinâmica dos agentes sedativos, o que possibilita individualizar a escolha do agente anestésico e suas doses.<sup>14</sup> O foco em relação a sedação para procedimentos endoscópicos busca aumentar os esforços em fornecer uma qualidade à sedação, menores riscos, tempo de recuperação mais curto, qualidade de recuperação superior e ausência de efeitos colaterais, buscando um elevado nível de satisfação dos pacientes.

O objetivo deste estudo foi avaliar a repercussão da associação do remifentanil ao propofol sobre a qualidade da sedação, sua influência sobre os parâmetros hemodinâmicos e sobre a incidência de hipoxemia significativa durante o exame. Em relação à recuperação, avaliar os tempos para abertura ocular espontânea e de recuperação pós-anestésica, assim como a qualidade da recuperação pós-anestésica, além da satisfação dos pacientes com relação à sedação realizada e à incidência de efeitos colaterais relacionados aos fármacos e doses utilizadas durante sedação em exames de endoscopia digestiva alta diagnóstica.

## Método

Este foi um ensaio clínico controlado, randômico e duplo-cego de fase IV. O estudo foi feito após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, com casuística similar a estudo previamente publicado.<sup>15</sup> Todos os pacientes foram informados sobre o projeto e forneceram um termo de consentimento livre e esclarecido para cada estudo.

## Critérios de inclusão

Foram selecionados 105 pacientes, de ambos os sexos, estado físico ASA I ou II, submetidos a EDA diagnóstica.

## Critérios de exclusão

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.

## Avaliação e execução

Os dados: idade, peso, sexo, altura, estado físico foram coletados durante a avaliação pré-anestésica. Os pacientes foram randomicamente designados para um dos 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  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  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  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  associado ao propofol para EDA diagnóstica. Os pacientes que obedeceram aos critérios de inclusão foram monitorados com cardiocópia, oximetria de pulso e pressão não invasiva, por meio de monitor multiparamétrico Philips C3, colocação de cateter nasal tipo óculos com fluxo de  $\text{O}_2$  de 3  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$  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 GC, remifentanil 0,2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  no GE1 e remifentanil 0,3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  no GE2. Na sequência administrava-se propofol por meio de uma seringa de 20 mL, na velocidade de 1 mL, a cada 3 segundos. 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 mesmo endoscopista realizava o procedimento e graduava a qualidade da sedação, durante o exame, conforme [material suplementar anexo 1](#).

Os dados de frequência cardíaca, pressão arterial média e a saturação de oxigênio através de oximetria de pulso foram avaliados nos tempos propostos (admissão do paciente, após remifentanil/solução salina isotônica 0,9%, após propofol, durante o exame, ao despertar e no momento da alta), assim como a incidência de hipoxemia significativa ([material suplementar anexo 2](#)).

Após a verificação do momento da recuperação do paciente mediante a abertura ocular espontânea em resposta ao chamado após a interrupção do propofol, o paciente era encaminhado à sala de recuperação e acompanhado para a coleta dos demais dados propostos.

A dose total de propofol utilizada em  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , qualidade da sedação, frequência cardíaca, pressão arterial, saturação de  $\text{O}_2$  através de oximetria de pulso, presença de hipoxemia, tempo para abertura ocular espontânea foram realizados na sala de exame nos tempos propostos. O tempo de recuperação pós-anestésica, qualidade da recuperação pós-anestésica, satisfação do paciente e incidência de efeitos colaterais foram coletados em planilha específica nos tempos propostos, na sala de recuperação pós-anestésica para estudo. Tanto o endoscopista quanto o profissional que fazia a coleta dos dados não tinham controle quanto a qual grupo o paciente pertencia.

## Intervenção

Em caso de hipoxemia significativa conforme os critérios pré-determinados realizava-se a elevação do mento do

**Tabela 1** Comparação das médias da idade (anos), peso (Kg), altura (cm)

Variável	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv Pad	p <sup>a</sup>
Idade	GC	35	34,1	33,0	20,0	60,0	9,3	0,566
	GE 1	35	36,2	35,0	18,0	60,0	11,7	
	GE 2	35	33,9	35,0	20,0	52,0	8,0	
Peso	GC	35	74,0	73,0	50,0	110,0	12,2	0,233
	GE 1	35	69,2	67,0	48,0	98,0	13,2	
	GE 2	35	70,1	68,0	50,0	94,0	11,9	
Altura	GC	35	167,6	168,0	155,0	184,0	8,5	0,618
	GE 1	35	165,8	165,0	150,0	180,0	7,0	
	GE 2	35	166,3	165,0	150,0	182,0	7,9	

<sup>a</sup> ANOVA com um fator,  $p < 0,05$ .

**Tabela 2** Comparação do sexo entre os grupos analisados

Sexo	GC		GE1		GE2	
	n	%	n	%	n	%
Feminino	22	62,9%	25	71,4%	27	77,1%
Masculino	13	37,1%	10	28,6%	8	22,9%
Total	35	100,0%	35	100,0%	35	100,0%
p <sup>a</sup>	0,419					

<sup>a</sup> Teste de Qui-Quadrado,  $p < 0,05$ .

paciente e o endoscopista aguardava reestabelecimento de uma saturação acima de 92% para finalizar o exame.

### Análise estatística

Para descrição das variáveis quantitativas, foram consideradas as estatísticas de média, mediana, valor mínimo, valor máximo e desvio padrão. Variáveis qualitativas foram descritas por frequências e percentuais. A comparação dos grupos, em relação às variáveis: idade, peso, altura, dose, tempo para abertura ocular e tempo de recuperação foi realizada utilizando-se o modelo de Análise de Variância (ANOVA) com um fator. A comparação dos grupos, em relação às variáveis categóricas, foi realizada utilizando-se o teste Qui-Quadrado. Comparações dos grupos dois a dois foram feitas usando-se o teste exato de Fisher ou o modelo de Regressão Logística e teste de Wald. Para a análise das variáveis: FC, PAM e SO<sub>2</sub>, que tiveram acompanhamento dos pacientes em diferentes momentos de avaliação, a comparação desses momentos e dos grupos foi efetuada considerando-se o modelo de Análise de Variância (ANOVA) Split-Plot. No

caso de interação significativa entre grupo e momento de avaliação, os grupos foram comparados utilizando o modelo de ANOVA com um fator. As comparações múltiplas *post-hoc* foram feitas usando-se o teste LSD (*Least Significant Difference*). O nível de significância adotado foi de 0,05 sendo corrigido por Bonferroni para as comparações dos grupos dois a dois ( $p < 0,017$  indicaram significância estatística). Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

### Resultados

Os grupos foram homogêneos em relação às variáveis: idade, peso, altura, sexo e estado físico (**tabelas 1-3**).

Os grupos, na admissão, apresentaram médias homogêneas em relação aos parâmetros: frequência cardíaca, pressão arterial média e saturação de oxigênio.

A amplitude das doses de propofol utilizadas variaram de 0,51 a 3,17 mg.kg<sup>-1</sup>.

**Tabela 3** Comparação do estado físico (ASA) entre os grupos analisados

ASA	GC		GE 1		GE 2	
	n	%	n	%	n	%
1	30	85,7%	29	82,9%	24	68,6%
2	5	14,3%	6	17,1%	11	31,4%
Total	35	100,0%	35	100,0%	35	100,0%
p <sup>a</sup>	0,168					

<sup>a</sup> Teste de Qui-Quadrado,  $p < 0,05$ .

**Tabela 4** Comparação da qualidade da sedação entre os grupos analisados

Qualidade da sedação	GC		GE 1		GE 2	
	n	%	n	%	n	%
Boa	11	31,4%	1	2,9%	4	11,4%
Ótima	24	68,6%	34	97,1%	31	88,6%
Total	35	100,0%	35	100,0%	35	100,0%
$p^a$	0,003					

<sup>a</sup> Teste de Qui-Quadrado,  $p < 0,05$ .

**Tabela 5** Comparação da qualidade da sedação entre os grupos analisados dois a dois

Grupos sob comparação	$p^a$
GC × GE1	0,011
GC × GE2	0,049
GE1 × GE2	0,197

<sup>a</sup> Modelo de Regressão Logística e teste de Wald,  $p < 0,017$  (correção de Bonferroni).

### Comparação dos grupos em relação à qualidade na sedação

A qualidade adequada de sedação foi significativamente maior no GE1 em relação ao G. Não houve diferença estatística da qualidade de sedação entre o GE1 e o GE2 e também não entre o GC e o GE2 (tabelas 4 e 5). Ao usar a correção de Bonferroni sobre o nível de significância, somente valores de  $p < 0,017$  indicam significância estatística. Sendo assim, a diferença entre GC e GE2 não é significativa.

### Comparação dos grupos em relação à frequência cardíaca (FC)

Ao avaliar a interação entre o grupo e momento de avaliação para a frequência cardíaca, foi encontrada significância estatística ( $p < 0,001$ ). Sendo assim, os grupos foram comparados em cada uma das avaliações (admissão, após remifentanil, após propofol, durante o exame, ao despertar

e na alta). No caso de diferença estatística entre os grupos, estes foram comparados dois a dois.

Na tabela abaixo são apresentados às médias e os desvios padrões obtidos no estudo para cada combinação de grupo e momento de observação (tabela 6).

Não houve diferença significativa: na admissão ( $p = 0,201$ ), ao despertar ( $p = 0,141$ ) e na alta ( $p = 0,250$ ).

Houve diferença estatística entre eles em três momentos: após o remifentanil, após o propofol e durante o exame (tabela 7).

Entre o GC e o GE1 houve diferença estatística apenas após o propofol e durante o exame.

Entre o GC e o GE2 houve diferença estatística após o remifentanil e durante o exame.

Entre o GE1 e o GE2 houve diferença estatística após o remifentanil.

### Comparação dos grupos em relação à pressão arterial média (PAM)

Ao avaliar a interação entre o grupo e momento de avaliação para a pressão arterial média, foi encontrada significância estatística ( $p < 0,001$ ). Na tabela abaixo são apresentados as médias e os desvios padrões obtidos no estudo para cada combinação de grupo e momento de observação (tabela 8).

Não houve diferença significativa: na admissão ( $p = 0,902$ ), após remifentanil ( $p = 0,144$ ), após o propofol ( $p = 0,202$ ) e na alta ( $p = 0,090$ ).

Houve diferença estatística entre eles em dois momentos: durante o exame e ao despertar (tabela 9).

Entre o GC e o GE1 houve diferença estatística durante o exame e ao despertar.

**Tabela 6** Média e desvio padrão da frequência cardíaca por grupo e momento de observação

Grupos	Admissão	Após remifentanil	Após propofol	Durante o exame	Ao despertar	Na alta
GC	72,2 ± 14,1	67,6 ± 11,9	76,0 ± 9,8	75,8 ± 12,2	70,3 ± 12,2	73,6 ± 11,1
GE1	71,5 ± 9,4	67,5 ± 10,2	68,8 ± 8,6	66,4 ± 8,7	65,1 ± 8,8	69,3 ± 8,0
GE2	75,9 ± 13,9	73,9 ± 14,7	73,2 ± 12,5	69,2 ± 9,5	67,3 ± 10,5	70,8 ± 9,7

**Tabela 7** Comparação da frequência cardíaca entre os diferentes grupos analisados

Grupos sob comparação	Após remifentanil	Após propofol	Durante o exame
GC × GE1	0,957	0,006	< 0,001
GC × GE2	0,017	0,290	0,012
GE1 × GE2	0,014	0,092	0,290

Teste LSD,  $p < 0,017$  (correção de Bonferroni).



**Tabela 8** Média e desvio padrão da pressão arterial média por grupo e momento de observação

Grupos	Admissão	Após remifentanil	Após propofol	Durante o exame	Ao despertar	Na alta
GC	95 ± 13,4	94,1 ± 11,2	79,6 ± 9	84,4 ± 11,5	80,3 ± 9,7	85,6 ± 9,9
GE1	95,9 ± 9,4	91,9 ± 11,8	75,8 ± 9,8	73,6 ± 10,2	73,6 ± 8,5	83,8 ± 8,9
GE2	95,9 ± 10,1	96,5 ± 9,3	76,2 ± 7,1	75,1 ± 7,2	75,9 ± 8,3	80,6 ± 8,7

**Tabela 9** Comparação da pressão arterial média entre os diferentes grupos analisados

Grupos sob comparação	Durante o exame	Ao despertar
GC × GE1	< 0,001	0,004
GC × GE2	< 0,001	0,062
GE1 × GE2	0,534	0,315

Teste LSD,  $p < 0,017$  (correção de Bonferroni).

Entre o GC e o GE2 houve diferença estatística apenas durante o exame.

Entre o GE1 e o GE2 não houve diferença estatística em nenhum momento (tabela 9).

### Comparação dos grupos em relação à saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>)

Para a saturação não foi encontrada interação significativa entre grupo e momento da avaliação, indicando que os três grupos apresentam evolução similar ao longo dos momentos

avaliados para este parâmetro ( $p = 0,364$ ). Não houve evidência de que os grupos diferem em relação à média ao longo dos períodos de acompanhamento ( $p = 0,587$ ).

Na tabela 10 são apresentados as médias e os desvios padrões obtidos no estudo para cada combinação de grupo e momento de observação.

O momento de menor SpO<sub>2</sub> nos três grupos foi durante o exame, momento onde se espera o pico de efeito dos fármacos utilizados.

### Comparação dos grupos em relação à hipoxemia

Não houve diferença estatística em relação à incidência de hipoxemia significativa entre os três grupos de estudo (tabela 11).

### Comparação dos grupos em relação às variáveis tempo para abertura ocular e tempo de recuperação pós-anestésica

O tempo para abertura ocular foi significativamente menor nos grupos de Estudo 1 e de Estudo 2 em relação ao Grupo

**Tabela 10** Média e desvio padrão da SpO<sub>2</sub> por grupo e momento de observação

Grupos	Admissão	Após remifentanil	Após propofol	Durante o exame	Ao despertar
GC	98,8 ± 1,3	98,8 ± 1,5	98,1 ± 2,3	96,2 ± 4,1	98,5 ± 1,4
GE1	98,4 ± 1,5	98,9 ± 1,4	96,7 ± 3,6	95,9 ± 4,3	98,7 ± 1,6
GE2	98,9 ± 1,1	99,3 ± 1,3	97,1 ± 3,7	96,5 ± 3,3	98,7 ± 1,7

**Tabela 11** Comparação da presença de hipoxemia entre os grupos analisados

Hipoxemia	GC		GE1		GE2	
	n	%	n	%	n	%
Não	29	82,9%	31	88,6%	30	85,7%
Sim	6	17,1%	4	11,4%	5	14,3%
Total	35	100,0%	35	100,0%	35	100,0%
$p^a$	0,792					

<sup>a</sup> Teste de Qui-Quadrado,  $p < 0,05$ .

**Tabela 12** Comparação do tempo para abertura ocular (segundos) e tempo de recuperação pós-anestésica (segundos) entre os grupos analisados

Variável	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv Pad	$p^a$
Tempo para abertura ocular	GC	35	311,1	280,0	139,0	596,0	96,6	< 0,001
	GE1	34	189,5	175,5	86,0	305,0	59,9	
	GE 2	35	178,4	181,0	60,0	405,0	75,9	
Tempo de recuperação PA	GC	35	732,5	715,0	441,0	1196,0	184,2	< 0,001
	GE1	35	583,1	510,0	393,0	1210,0	184,3	
	GE2	35	560,3	510,0	337,0	997,0	172,9	

<sup>a</sup> ANOVA com 1 fator,  $p < 0,05$ ; PA, pós-anestésica.

**Tabela 13** Comparação das médias de tempo para abertura ocular e tempo de recuperação pós-anestésica entre os grupos analisados dois a dois: valores de *p*

Grupos sob comparação	Variável	
	Tempo para abertura ocular	Tempo de recuperação PA
GC × GE1	< 0,001	0,001
GC × GE2	< 0,001	< 0,001
GE1 × GE2	0,567	0,597

Teste LSD, *p* < 0,017 (correção de Bonferroni); PA, pós-anestésica.

Controle. Não houve diferença estatística do tempo para abertura ocular entre o Grupo de Estudo 1 e de Estudo 2 (tabelas 12 e 13).

O tempo de recuperação pós-anestésica foi significativamente menor nos grupos de Estudo 1 e de Estudo 2 em relação ao Grupo Controle (tabela 12).

### Comparação dos grupos em relação à satisfação do paciente

Não houve diferença estatística em relação à satisfação do paciente entre os três grupos de estudo (tabelas 14 e 15).

### Comparação dos grupos em relação à qualidade da recuperação pós-anestésica e incidência de efeitos colaterais

Todos os pacientes atingiram escore máximo quanto à qualidade de recuperação pós-anestésica não havendo diferença estatística entre os três grupos.

Não houve nenhum caso de efeito colateral nos três grupos, não havendo diferença estatística entre os três grupos.

### Discussão

Um grande número de estudos já revelou que o propofol oferece vantagens significativas sobre os benzodiazepínicos e opioides para sedação em procedimentos endoscópicos. Gasparović e col. indicaram que o propofol foi mais seguro e mais efetivo que midazolam e meperidina para atingir e manter um adequado nível de sedação durante endoscopia, resultando em uma melhor titulação do nível de sedação e um tempo de recuperação mais curto.<sup>16</sup>

Hendrickx e col.,<sup>17</sup> em 2008, em revisão sobre a interação entre anestésicos, classificou a interação produzida entre

**Tabela 15** Comparação da satisfação do paciente entre os grupos analisados dois a dois

Grupos sob comparação	<i>p</i> <sup>a</sup>
GC × GE1	1
GC × GE2	0,493
GE1 × GE2	0,493

<sup>a</sup> Teste exato de Fisher, *p* < 0,017 (correção de Bonferroni).

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. 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. Buscando-se justamente a potencialização dos efeitos decorrentes da interação entre propofol e opioides é que se associam estes dois fármacos.

Baseado neste sinergismo conhecido entre o propofol e o remifentanil, acreditou-se na potencialização dos seus efeitos farmacodinâmicos desejados e redução dos efeitos colaterais. Em 2006, Fidler e Kern<sup>18</sup> já notaram que o nível de interação é relativo entre o propofol e o remifentanil e propuseram um modelo de interação flexível entre fármacos para seus efeitos farmacodinâmicos, ou seja, a combinação de doses entre os dois fármacos pode ser feita de forma assimétrica dependendo do efeito desejado. Já Hayes e col.,<sup>12</sup> em 2008, encontraram que na associação de remifentanil com o propofol, a opção pelo aumento da dose de remifentanil e redução da dose de propofol aumentou a duração da apneia e diminuiu o tempo de recuperação. Com a redução da dose de remifentanil e aumento da dose de propofol, houve redução do tempo de apneia e aumento do período de recuperação.

Neste estudo optou-se por doses de remifentanil baixas em relação a estudos prévios,<sup>12,19</sup> pois ambos os fármacos são potentes depressores da ventilação.

Como citado previamente a sedação com propofol trouxe maior satisfação ao endoscopista.<sup>8,20</sup> Devido ao amplo arsenal medicamentoso que está disponível, o objetivo deste estudo foi associar um opioide para otimizar o controle ao estímulo realizado pela inserção do aparelho e manobras realizadas durante o exame. Ficou estatisticamente comprovada a melhor qualidade da sedação, com a maior satisfação do endoscopista, quando foi associado remifentanil nas doses propostas. Não houve diferença na qualidade de sedação entre os dois grupos que usaram diferentes doses de remifentanil.

**Tabela 14** Comparação da satisfação do paciente entre os grupos analisados

Satisfação do paciente	GC		GE1		GE2	
	n	%	n	%	n	%
7 e 8	0	0%	0	0%	2	5,7%
9 e 10	35	100%	35	100%	33	94,3%
Total	35	100,0%	35	100,0%	35	100,0%

Kho e col. encontraram que a associação de remifentanil, quando comparada a administração do propofol isoladamente, reduziu de forma significativa a dose de propofol necessária. Encontrou também uma redução significativa na pressão arterial quando se fez a associação com remifentanil comparada ao uso do propofol isoladamente.<sup>21</sup> Entretanto, a metodologia utilizada foi diferente quanto a forma de administração, dose de remifentanil utilizada e o momento da coleta dos dados.

Todo fármaco ou associação de fármacos anestésicos promove algum tipo de repercussão hemodinâmica ao paciente, o que também ocorre com a aplicação de um estímulo doloroso. A EDA é frequentemente acompanhada por taquicardia, sugerida pela ocorrência de resposta endócrina ao estresse provocado pelo exame.<sup>22</sup>

Na comparação entre os três grupos, observou-se que o momento com maior quantidade de parâmetros com diferença estatística ocorreu durante o exame, ou seja, quando se adiciona o estímulo doloroso no qual houve diferença estatística simultânea para os parâmetros: FC e PAM do GC tanto em relação ao GE1 quanto ao GE2. Durante o exame, o GC caracterizou-se por frequência cardíaca e pressão arterial média mais elevadas do que nos dois grupos de estudo. Entre GE1 e GE2 não houve diferença estatística em nenhum destes parâmetros. Provavelmente, mesmo que utilizado em pequenas doses, o remifentanil promoveu analgesia, bloqueio da resposta adrenérgica e contribuiu para estes resultados.

Metanálise recente demonstrou que o uso de propofol em procedimentos endoscópicos simples foi associado a uma redução do número de complicações quando comparado com agentes anestésicos que não o propofol.<sup>23</sup> Sabe-se que os opioides são potentes depressores ventilatórios, assim, um dos principais objetivos era saber a repercussão que a associação do remifentanil nas doses estudadas teria sobre a saturação de oxigênio e a incidência de hipoxemia significativa quando comparado ao uso isolado de propofol. Comprovou-se que em nenhuma das duas doses testadas houve diferenças sobre a saturação de oxigênio ou sobre a incidência de hipoxemia significativa em relação ao grupo controle. As baixas doses de remifentanil não foram suficientes para que ocorresse uma maior incidência de hipoxemia. Escolheu-se como critério de hipoxemia significativa, conforme estudo prévio,<sup>24</sup> saturação de oxigênio menor que 92% com duração acima de 15 segundos. Adicionou-se a este critério valor de saturação de oxigênio abaixo de 85%, pois, são potencialmente nocivos.<sup>25</sup> Encontramos taxas de hipoxemia significativa de 17,1% no grupo controle, de 14,3% no Grupo de Estudo 2 e de 11,4% no Grupo de Estudo 1. Li e col. utilizando metodologia diferente encontraram incidência de hipoxemia que variou de 10% a 40% em endoscopias digestivas altas sedadas apenas com propofol. A variação esteve relacionada a velocidade de infusão e a dose utilizada. Maiores velocidades de infusão e maiores doses estiveram relacionadas à maior incidência de hipoxemia e foi a complicação mais comum em seu estudo.<sup>26</sup>

O remifentanil possui efeitos farmacodinâmicos mais curtos que o propofol. Isto permitiu que tanto no GE1 quanto o GE2 houvesse um tempo de abertura ocular espontânea estatisticamente menor em relação ao GC, não tendo sido encontrada diferença significativa entre os dois grupos de estudo.

Adotou-se, para avaliar o tempo e a qualidade da recuperação pós-anestésica de uma forma prática e objetiva, a escala proposta por Salim<sup>27</sup> ([material suplementar anexo 3](#)), que avalia três parâmetros clínicos (*Airways, Behaviour, Consciousness*). O autor estabeleceu e validou uma pontuação mínima de 8 para que o paciente recebesse alta da sala de recuperação pós-anestésica.

Da mesma forma que a abertura ocular espontânea, o tempo de recuperação pós-anestésica demonstrou ser mais curto nos grupos em que se associou o remifentanil em relação ao Grupo Controle que recebeu só propofol. Este resultado é creditado também ao fato do remifentanil possuir efeitos farmacodinâmicos mais curtos.

Por ambos os fármacos possuírem características farmacocinéticas desejáveis e efeitos farmacodinâmicos muito curtos, a qualidade de recuperação anestésica mostrou-se muito boa, atingindo escore máximo em todos os pacientes.

Em todo tratamento centrado no paciente, a sua satisfação e a qualidade de recuperação são medidas fundamentais.<sup>28</sup> Comparar estratégias de manejo diferentes buscam contemplar esses dois aspectos. Um dos cuidados que procurou-se ter, através da escolha de baixas doses de remifentanil, ocorreu porque o uso de um opioide pode reduzir a qualidade do período de recuperação, podendo causar efeitos colaterais. Dentre estes efeitos colaterais amplamente relacionados ao uso de opioides, as náuseas, vômitos e prurido são os mais recorrentes, por isso foram o objeto de estudo. O propofol, por sua vez, possui efeito antiemético amplamente documentado. Em pacientes submetidos a endoscopia digestiva alta sob sedação, um aumento na taxa de efeitos colaterais pode trazer várias implicações como retardo na alta hospitalar, aumento de custos e redução da satisfação do paciente. Nenhum dos pacientes submetidos ao estudo referiu efeito colateral pós-exame durante o período proposto.

Reichheld<sup>29</sup> criou um método para avaliar o grau de satisfação do cliente com determinado produto ou serviço ([material suplementar anexo 4](#)). Demonstrou que clientes satisfeitos com o serviço prestado além de permanecerem clientes são considerados promotores, ou seja, fazem referências positivas e indicam determinado produto ou serviço para outros potenciais clientes.

Verificou-se que o grau de satisfação entre os pacientes atingiu o nível proposto mais elevado. Não houve diferença estatística entre os grupos estudados. Apenas dois pacientes no Grupo de Estudo 2, deram notas 7 e 8 em relação a sua satisfação.

Por meio do presente estudo avaliou-se todos os objetivos propostos. Possíveis diferenças nos resultados encontrados em relação a estudos prévios podem ser decorrentes de vários fatores como amostra populacional de diferente idade, estado físico diferente, velocidade de injeção diferente, doses diferentes dos fármacos ou mesmo de critérios diferentes utilizados na classificação de um determinado resultado clínico.

## Conclusões

A qualidade ideal de sedação foi estatisticamente maior no GE1 do que no GC.



Não houve diferença estatística da pressão arterial média em momento algum entre os GE1 e GE2. Houve diferença, estatisticamente significativa, da frequência cardíaca entre os dois grupos, apenas após a administração de remifentanil. O grupo controle apresentou diferenças estatísticas para a pressão arterial média e a frequência cardíaca em algum momento em relação tanto ao GE1 quanto ao GE2.

A associação de remifentanil ao propofol não determinou alteração na saturação de oxigênio e na incidência de hipoxemia.

A associação do remifentanil reduziu o tempo para abertura ocular espontânea após interrupção do propofol.

A associação do remifentanil reduziu o tempo de recuperação pós-anestésica.

A associação de remifentanil ao propofol não demonstrou diferença significativa na qualidade da recuperação pós-anestésica, no nível de satisfação dos pacientes e na incidência de efeitos colaterais.

## Financiamento

Os materiais e medicamentos não cobertos pelo sistema de saúde suplementar foram cobertos pelo pesquisador.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Apêndice. Material adicional

O material adicional para este artigo está disponível em [doi:10.1016/j.bjan.2020.03.004](https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.03.004).

## Referências

- Triantafyllidis JK, Merikas E, Nikolakis D, et al. Sedation in gastrointestinal endoscopy: Current issues. *World J Gastroenterol*. 2013;19:463–81.
- Lin OS. Sedation for routine gastrointestinal endoscopic procedures: a review on efficacy, cost and satisfaction. *Intest Res*. 2017;15:456–66.
- Lewis JR, Cohen LB. Update on colonoscopy preparation, premedication and sedation. *Expert Ver Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:77–87.
- Pambianco DJ, Vargo JJ, Pruitt RE, et al. Computer-assisted personalized sedation for upper endoscopy and colonoscopy: a comparative, multicenter randomized study. *Gastrointest Endoscopy*. 2011;73:765–72.
- Heuss LT, Froehlich F, Beglinger C. Changing patterns of sedation and monitoring practice during endoscopy: results of a Nationwide survey in Switzerland. *Endoscopy*. 2005;37:161–6.
- Porostocky P, Chiba N, Colacino P, et al. A survey of sedation practices for colonoscopy in Canada. *Can J Gastroenterol*. 2011;25:255–60.
- Fanti L, Agostoni M, Gemma M, et al. Sedation and monitoring for gastrointestinal endoscopy: a nationwide web survey in Italy. *Dig Liver Dis*. 2011;43:726–30.
- 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.
- Lichtenstein DR, Jagannath S, Baron TH, et al. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2008;68:815–26.
- Macario A, Weinger M, Carney S, et al. Which clinical anesthesia outcomes are importante to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg*. 1999;89:652–8.
- Macario A, Weinger M, Truong P, et al. Which clinical anesthesia outcomes are both common and importante to avoid? The perspective of a panel of expert anesthesiologists. *Anesth Analg*. 1999;88:1085–91.
- Hayes JA, Lopez AV, Pehora CM, et al. Coadministration of propofol and remifentanil for lumbar puncture in children. *Anesthesiology*. 2008;109:613–8.
- Minto CF, Schnider TW, Short TG, et al. Response surface model for anesthetic drug interactions. *Anesthesiology*. 2000;92:1603–16.
- Harris ZP, Liu J, Saltzman JR. Quality assurance in the endoscopy suite: sedation and monitoring. *Gastrointest Endosc Clin N Amer*. 2016;26:553–62.
- Uliana GN, Tambara EM, Baretta GAP. Use of remifentanil to reduce propofol injection pain and the required propofol dose in upper digestive tract endoscopy diagnostic tests. *Rev Bras Anesthesiol*. 2015;65:437–44.
- Gasparović S, Rustemović N, Opacić M, et al. Clinical analysis of propofol deep sedation for 1,104 patients undergoing gastrointestinal endoscopic procedures: a three year prospective study. *World J Gastroenterol*. 2006;12:327–30.
- Hendrickx JFA, Eger EI, Sonner JM, et al. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesth Analg*. 2008;107:494–506.
- Fidler M, Kern SE. Flexible interaction model for complex interactions of multiple anesthetics. *Anesthesiology*. 2006;105:286–96.
- 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.
- Zhang R, Lu Q, Wu Y. The comparison of midazolam and propofol in gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2018;28:153–8.
- Koh JC, Park J, Kim NY, et al. Effects of remifentanil with or without midazolam pretreatment on the 95% effective dose of propofol for loss of consciousness during induction. *Medicine*. 2017;96:49.
- Yetkin G, Oba S, Uludag M, et al. Effects of sedation during upper gastrointestinal endoscopy on endocrine response and cardiorespiratory function. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40:1647–52.
- Wadhwa V, Issa D, Garg S, et al. Similar risk of cardiopulmonary adverse events between propofol and traditional anesthesia for gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:194–206.
- Kauling ALC, Locks GF, Brunharo GM, et al. Conscious sedation for upper digestive endoscopy performed by endoscopists. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010;60:577–83.
- Bell GD. Premedication, preparation, and surveillance. *Endoscopy*. 2000;32:92–100.
- Li Q, Zhou Q, Xiao W, et al. Determination of the appropriate propofol infusion rate for outpatient upper gastrointestinal endoscopy - a randomized prospective study. *BMC Gastroenterology*. 2016;16:49.
- Salim M. Transfer from recovery room to ward. *Br J Anaesth*. 1988;61:241.
- Bruder N, Auquier P. Integration of satisfaction and quality of recovery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2018;32:269–76.
- Reichheld FF. The one number you need to grow. *Harv Bus Rev*. 2003;81:46–54.