

José Francisco Nunes Pereira das Neves

**SEDAÇÃO PARA COLONOSCOPIA:**

**ensaio clínico comparando propofol e fentanil associado ou não ao midazolam**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, Área de concentração: Saúde Brasileira como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Lincoln Eduardo Villela Vieira de Castro Ferreira

Juiz de Fora

2012

José Francisco Nunes Pereira das Neves

**SEDAÇÃO PARA COLONOSCOPIA:**

**ensaio clínico comparando propofol e fentanil associado ou não ao midazolam**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, Área de concentração: Saúde Brasileira como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Lincoln Eduardo Villela Ferreira de Castro – Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Profa Dra. Fátima Carneiro Fernandes  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Prof. Dr. José Mariano Soares de Moraes  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Alexandre Ferreira Oliveira  
Universidade Federal de Juiz de Fora

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecer não é uma tarefa fácil, mas chegou o momento de expressar minha gratidão a todos os que me ajudaram a chegar nessa etapa da minha vida.

Aos meus pais, que nunca mediram esforços para que eu alcançasse todos os meus objetivos.

À minha esposa, pelo apoio e incentivo em todas as fases de minha vida.

À Mariana, à Marcella e ao Rodrigo, filhos queridos, pelo carinho de sempre.

Ao meu irmão Pedro e ao meu primo Rodrigo pelo incentivo.

Ao Fernando de Paiva Araújo, meu genro, pela colaboração.

Ao Dr. Lincoln orientador da dissertação, pelo trabalho e paciência.

Ao Dr. Spartacco Bottino, pela dedicação em me ajudar a dar os primeiros passos na anesthesiologia.

Aos amigos Giovani Alves Monteiro e João Rosa de Almeida, pelo incentivo de sempre.

Aos colegas do serviço de anesthesiologia do Hospital Monte Sinai e do Hospital Universitário da UFJF, pela ajuda que permitiu a conclusão dessa pós-graduação.

Ao Dr. José Paulo Navarro, pelas inúmeras substituições que permitiram cumprir minhas obrigações na Pós graduação.

Aos professores da pós-graduação em saúde da UFJF e, em especial, à Professora Darcília, pelo apoio e ensinamentos.

Aos professores que aceitaram participar da banca examinadora, deixando suas atividades para exercer essa tarefa.

Aos médicos residentes do HU-UJFJ pela ajuda na conclusão do trabalho.

A todos, mesmo não nomeados que participaram e ajudaram durante o curso do mestrado.

## RESUMO

A Colonoscopia é um dos procedimentos mais realizados. Sedação e analgesia são fundamentais, pois diminuem ansiedade e o desconforto, minimizando riscos de complicações e proporcionando melhores condições para o exame. Em razão disso, os pacientes preferem que o exame seja realizado sob sedação e analgesia, embora não tenha sido determinada, a combinação de fármacos que possibilite condições ideais de exame com mínimo prejuízo cognitivo pós-procedimento. A combinação de benzodiazepínicos com opióides vem sendo utilizada em procedimentos de colonoscopia para aliviar a dor e o desconforto do paciente. Mais recentemente, o propofol assumiu posição de destaque. Este estudo apresenta-se como o único na literatura médica que especificamente comparou, de forma prospectiva, o uso do propofol e fentanil associado ou não ao midazolam na sedação para colonoscopia realizada por anestesiológico. Os objetivos do estudo foram avaliar os efeitos colaterais da sedação, as condições de alta da sala de recuperação pós-anestésica e a qualidade da sedação nas opiniões do endoscopista e do paciente. Além disso, buscou-se avaliar o consumo de propofol durante a colonoscopia, com ou sem o midazolam como pré-anestésico. Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, que envolveu 140 pacientes submetidos à colonoscopia, no Hospital Universitário – CAS da Universidade Federal de Juiz de Fora. Foram incluídos no projeto os pacientes com idade entre 18 e 60 anos, ASA I e II e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram excluídos os pacientes que não obedeciam aos critérios de inclusão ou que faziam uso de medicações com atuação no sistema nervoso central. Os pacientes foram divididos em dois grupos. O Grupo I recebeu, por via endovenosa, midazolam ( $0,05 \text{ mg.Kg}^{-1}$ ) como pré-anestésico, cinco

minutos antes da sedação, seguido do fentanil ( $1 \mu\text{g.Kg}^{-1}$ ) e propofol ( $1 \text{ mg. Kg}^{-1}$ ). O Grupo II recebeu, por via endovenosa, anestesia com fentanil ( $1 \mu\text{g. Kg}^{-1}$ ) e propofol ( $1 \text{ mg. Kg}^{-1}$ ). Os pacientes do Grupo II apresentaram maior incidência de reação (motora ou verbal) à introdução do colonoscópio, bradicardia ( $P < 0,04$ ), hipotensão arterial ( $P = 0,121$ ) e maior consumo total de propofol ( $P < 0,001$ ). A satisfação dos pacientes foi maior no Grupo I ( $P = 0,006$ ). De acordo com a metodologia empregada, a associação de midazolam ao propofol e fentanil para sedação em colonoscopia reduz o consumo total de propofol e cursa com maior satisfação do paciente.

Palavras-chave: Colonoscopia. Sedação. Propofol. Midazolam. Fentanil

## ABSTRACT

Colonoscopy is one of the most performed procedures. Sedation and analgesia are fundamental, since decrease anxiety and discomfort, minimizing risks of complications and providing better conditions for the exam. As a result, patients prefer the exam to be performed under sedation and analgesia. Although, the combination of drugs that provides ideal conditions for the examination with minimal post-procedure cognitive impairment has not yet been defined. The combination of benzodiazepines with opioids has been used in colonoscopy procedures to relieve the pain and discomfort of the patient. More recently, the propofol took a prominent position. Our study is unique in the literature, specifically comparing, prospectively, the use of propofol and fentanyl associated or not to midazolam on sedation for colonoscopy, performed by anesthesiologist. The objectives of the study were to evaluate the side effects of sedation, discharge conditions from the recovery room and quality of sedation in the opinion of the endoscopist and the patient. Evaluate the consumption of propofol during colonoscopy with or without the midazolam as pre anesthetic. The study was prospective, randomised, double blind and involved 140 patients submitted to colonoscopies procedures at University Hospital – CAS at the Federal University of Juiz de Fora. All the included patients in the project were between 18 and 60 years old, ASA I and II and they signed an informed consent. Some other patients were excluded because they did not attend to the criteria of inclusion or have been using medication that acts on the central nervous system. The patients were divided in two groups. The Group I received midazolam ( $0.05 \text{ mg.Kg}^{-1}$ ) intravenously as preanesthetic five minutes before the sedation, followed by the fentanyl ( $1 \mu\text{g Kg}^{-1}$ ) and propofol ( $1 \text{ mg/Kg}^{-1}$ ) (EV). The Group II received anesthesia

with fentanyl ( $1 \mu\text{g Kg}^{-1}$ ) and propofol ( $1 \text{ mg/Kg}^{-1}$ ) intravenously. The patients from Group II showed a higher incidence of reaction (motor or verbal) to the introduction of the colonoscope, bradycardia ( $P < 0.04$ ), hypotension ( $P = 0.121$ ) and a higher consumption of propofol ( $P < 0.001$ ). Patient satisfaction was higher in Group I ( $P = 0.006$ ). In accordance with the methodology, the association of midazolam to propofol and fentanyl for sedation in colonoscopy reduces the total consumption of propofol and ensure a higher patient satisfaction.

Key words: Colonoscopy. Sedation. Propofol. Midazolam. Fentanyl

## LISTA DE TABELAS

|                   |  |    |
|-------------------|--|----|
| <b>Tabela 1 –</b> | Índice de Aldrete-Kroulik modificado .....   | 24 |
| <b>Tabela 2 –</b> | Dados demográficos .....   | 25 |
| <b>Tabela 3 –</b> | Dados referentes ao exame de colonoscopia .....  | 25 |
| <b>Tabela 4 –</b> | Dados referentes as alterações cardiovasculares e da SpO <sub>2</sub> .....                                | 26 |
| <b>Tabela 5 –</b> | Dados referentes a sedação anestésica .....  | 26 |
| <b>Tabela 6 –</b> | Dados referentes a recuperação anestésica e avaliação da<br>satisfação do endoscopista e do paciente ..... | 27 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                |  |
|----------------|--|
| ASA            | The American Society of Anesthesiologists (Sociedade Americana de Anestesiologia)                        |
| ASGE           | The American Society for Gastrointestinal Endoscopy (Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal) |
| CAS            | Centro de Atenção à Saúde  |
| CCR            | Câncer colorretal  |
| EV             | Endovenosa   |
| G              | Gauge  |
| HU/CAS         | Hospital Universitário/Centro de Atenção à Saúde   |
| kg             | Quilograma   |
| m <sup>2</sup> | Metro quadrado   |
| mg             | miligramas   |
| min.           | minuto   |
| ml             | mililitro  |
| UFJF           | Universidade Federal de Juiz de Fora   |
| µg             | micrograma   |

## SUMÁRIO

|          |                                 |    |
|----------|---------------------------------|----|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO</b> .....         | 12 |
| <b>2</b> | <b>MATERIAS E MÉTODOS</b> ..... | 20 |
| 2.1      | CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....     | 20 |
| 2.2      | CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....     | 21 |
| <b>3</b> | <b>RESULTADOS</b> .....         | 25 |
| <b>4</b> | <b>DISCUSSÃO</b> .....          | 28 |
| <b>5</b> | <b>CONCLUSÃO</b> .....          | 33 |
|          | <b>REFERÊNCIAS</b> .....        | 34 |
|          | <b>APÊNDICES</b> .....          | 38 |
|          | <b>ANEXOS</b> .....             | 42 |

## 1 INTRODUÇÃO

A colonoscopia é o método de rastreamento do câncer colorretal que permite o diagnóstico e simultaneamente a remoção de pólipos.

O pólipo adenomatoso é o achado mais comum e desde 1970 esses pacientes são submetidos a programas de vigilância colonoscópica.

A colonoscopia tem como desvantagens ser um procedimento caro, invasivo, desconfortável e com riscos, apesar da pequena incidência de complicações, no preparo para o exame é necessária restrição dietética por um período de 24 horas (WINAWER et al., 2006). As complicações mais graves são: sangramento intestinal e a perfuração traumática do cólon. A colonoscopia deve atingir o ceco em 90% das vezes e deve ser completado com o mínimo de risco para o paciente e sem desconforto (WINAWER et al., 2006; WILLIAMS; LE; FAIGEL, 2011.)

O câncer colorretal (CCR) é a segunda causa de mortalidade por neoplasia nos Estados Unidos, com cerca de 55.000 mortes anualmente, sendo a colonoscopia o método mais efetivo para o seu diagnóstico (MANDEL et al., 2008; WINAWER et al., 2006). O pólipo adenomatoso é o achado mais frequente durante o rastreamento do CCR e sua remoção leva à redução do risco de neoplasias malignas (VARGO et al., 2007; WILLIAMS; LE; FAIGEL, 2011; WINAWER et al., 2006). Algumas evidências científicas sugerem que mais de três adenomas com tamanho maior que 1 cm, características vilosas, o alto grau de displasia e a história familiar de CCR estão associados ao aumento dos casos de CCR (WINAWER et al., 2006). A colite ulcerativa e a doença de Crohn também são consideradas como fatores de risco para o CCR (AHMADI; POLYAK; DRAGANOV, 2009).

A remoção de pólipos colônicos durante o rastreamento do CCR pode contribuir para a redução da mortalidade, seja através da ressecção de lesões pré-malignas ou da identificação e remoção de pólipos malignizados não invasivos (CAPPELL, 2008). A Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE – *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*), preconiza, como indicador de qualidade, que pelo menos 15% das mulheres e 25% dos homens assintomáticos, com idade superior 50 anos, apresentam adenomas diagnosticados e removidos em colonoscopias de rastreamento (CAPPELL, 2008).

Os sinais e sintomas mais comumente atribuídos aos pólipos são o sangramento retal, a dor abdominal e a mudança do hábito intestinal (CAPPELL, 2008). O colonoscopista deve atingir o ceco em mais de 90% das vezes e o procedimento deve ser realizado de forma cautelosa com risco mínimo de complicações e desconforto para o paciente (EDWARDS; NORRIS, 2004). O tempo total de procedimento pode ser dividido em dois: o primeiro até atingir o ceco e o segundo até se completar o exame. Dentre os fatores que podem afetar o tempo necessário para a realização da colonoscopia incluem-se a necessidade de biopsia e polipectomia, a experiência do colonoscopista, as características anatômicas, a qualidade do preparo e as patologias encontradas (EDWARDS; NORRIS, 2004).

A sedação e a analgesia são consideradas por muitos gastroenterologistas como componentes fundamentais para os exames endoscópicos (DE VILLIERS, 2009). A sedação é utilizada para diminuir a ansiedade e o desconforto melhorando, conseqüentemente, a tolerabilidade do procedimento e a satisfação do paciente, pois minimiza os riscos de complicações e proporciona melhores condições para o exame (DE VILLIERS, 2009; GOULSON; FRAGNETO, 2009).

A sociedade americana de anesthesiologistas define como sedação a faixa de resposta a sedativos e anestésicos que varia de acordado a anestesia geral. A sedação é comumente empregada em procedimentos endoscópicos incluindo colonoscopia e endoscopia digestiva alta. A escolha de sedativos inclui opióides e ou benzodiazepínicos, como também propofol.

A crescente participação dos anesthesiologistas nos exames endoscópicos leva ao aumento no uso de sedativos e anestésicos como o propofol, provocando aumento nos custos destes procedimentos. Nos Estados Unidos, estudos de 2007, mostraram que os custos da colonoscopia passou de \$ 1166,00 para \$ 1521,00 com a presença do anesthesiologista.

O baixo risco de complicações associado a alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de várias enfermidades do cólon fizeram da colonoscopia o método de escolha para o estudo dos cólons (AHMADI; POLYAK; DRAGANOV, 2009; BARNERT; MESSMANN, 2008; CAPPELL, 2008; EDWARDS; NORRIS, 2004; JECHART; MESSMANN, 2008; MOUM; EKBOM, 2005; PEYTREMANN-BRIDEVAUX et al., 2009; RAMSOEKH et al., 2007; TOLLIVER; REX, 2008; ULLMAN, 2005).

A dor na colonoscopia se deve às manobras de tração de mesentério, da distensão da luz cólica pela insuflação gasosa, além do frequente enovelamento do aparelho dentro do intestino, o qual exige manobras de retificação (GREILICH et al., 2001; HSIEH et al., 2009; JALOWIECKI et al., 2005; LAZARAKI et al., 2007). Por essa razão, muitos pacientes preferem que o exame seja realizado sob sedação e analgesia (SINGH et al., 2008).

O uso de sedativos, por melhorar a qualidade do procedimento, é um dos fatores que contribuem para o aumento na detecção de pólipos à colonoscopia

(GUGLIELMINOTTI et al., 2005; IMPERIALI et al., 2007; RADAELLI et al., 2008). Embora o objetivo da sedação seja facilitar a colonoscopia, os pacientes podem apresentar variados graus de prejuízo em sua função cognitiva, com conseqüente retardo em sua liberação e restrições às diversas atividades diárias. A combinação de drogas que possibilite as condições ideais do exame com o mínimo prejuízo cognitivo pós-procedimento não foi, ainda, determinada.

As técnicas anestésicas utilizadas nesses procedimentos dolorosos devem focar no efetivo alívio de dor, proporcionar segurança, impedir lembranças desagradáveis do procedimento e, finalmente, permitir a recuperação rápida do paciente com a alta precoce (HSIEH et al., 2009; JALOWIECKI et al., 2005; LAZARAKI et al., 2007; SINGH et al., 2008). A seleção dos sedativos e as doses empregadas dependem do estado emocional do paciente, da intensidade da dor, das dificuldades técnicas encontradas durante o procedimento, da opção de drogas disponíveis ao anestesiológico e das interações medicamentosas (JALOWIECKI et al., 2005; LAZARAKI et al., 2007). A experiência do endoscopista, a qualidade da preparação do cólon, as cirurgias prévias, as alterações anatômicas dos cólons e o número e as características das enfermidades encontradas durante o exame são fatores que interferem no tempo transcorrido do procedimento (EDWARDS; NORRIS, 2004).

O agente ideal deve ter o início de ação imediata e o término de ação sem prejuízo do estado mental e psicomotor, amnésia com duração limitada ao tempo do procedimento e sem efeitos colaterais. Desde 1980, a combinação de benzodiazepínicos com opióides vem sendo utilizada em procedimentos de colonoscopia para aliviar a dor e o desconforto do paciente.

O fentanil é um opióide sintético do grupo da fenilpiperidina. Sua potência analgésica é cerca de 80 a 100 vezes maior que a da morfina. Apresenta, como principal vantagem, a ausência de liberação de histamina além de conservar as características de pouca ação sobre os parâmetros hemodinâmicos. Após a administração de dose única, por via venosa, exibe um início de ação mais rápido e um efeito de duração menor que a morfina. Sua maior potência e sua maior rapidez no início de ação refletem sua maior lipossolubilidade, comparado à morfina. Essa lipossolubilidade facilita sua passagem através da barreira hemato-encefálica. A curta duração do efeito decorre da redistribuição para tecidos “inativos”, como a gordura, a musculatura esquelética e o tecido pulmonar. Se fossem administradas múltiplas doses ou infusão contínua, ocorreria a progressiva saturação nesses tecidos e a concentração plasmática de fentanil deixaria de declinar rapidamente, o que prolongaria a duração da analgesia e aumentariam os riscos de depressão respiratória (GOZZANI, 2004).

O midazolam, à semelhança do diazepam, faz parte da classe dos benzodiazepínicos, age principalmente nos receptores gabarérgicos aumentando a permeabilidade neuronal aos íons cloretos o que deixa a célula em um estado de hiperpolarização. Seus principais efeitos são a ansiólise, o relaxamento muscular, a amnésia e, em altas doses, pode causar hipnose. As principais vias de administração são a oral, a intramuscular e a endovenosa. É muito utilizado como pré-anestésico, podendo ser utilizado como agente hipnótico em anestesia geral e sedativo em procedimentos diagnósticos (GOZZANI, 2004).

Mais recentemente, o propofol assumiu uma posição de destaque (HSIEH et al., 2009; JALOWIECKI et al., 2005; LAZARAKI et al., 2007; SINGH et al., 2008). O propofol foi inicialmente desenvolvido e aprovado em 1989 como agente hipnótico

para indução e manutenção da anestesia (DE VILLIERS, 2009; GOULSON; FRAGNETO, 2009). A dose deve ser individualizada de acordo com as necessidades de cada paciente (DE VILLIERS, 2009) e pode ser combinada com pequenas doses de benzodiazepínicos e narcóticos (DE VILLIERS, 2009). Ressalta-se que vários medicamentos e suas associações vêm sendo estudadas e utilizadas na prática diária (DE VILLIERS, 2009; GASPAROVIC et al., 2003; GOULSON; FRAGNETO, 2009; LEE; KIM, 2009; LIN et al., 2007; PADMANABHAN et al., 2009; SIPE et al., 2007).

O propofol é um agente tipicamente utilizado em anestesia geral, mas em doses sub-hipnóticas produz níveis moderados de sedação. O fármaco tem meia vida curta e alta solubilidade lipídica, o que permite vantagens como a indução e a recuperação rápidas. Quando usado em procedimentos endoscópicos, a satisfação do paciente é superior ou equivalente, comparada à associação de benzodiazepínicos e ou narcóticos (HASSAN et al., 2012).

Os protocolos de uso do propofol, incluem pré-indução com opioides (fentanil 25 a 75 µg; meperidina 25 a 50 mg) e benzodiazepínicos (midazolam 0,5 a 2,5 mg), mas não existem evidências claras de que a combinação de propofol com outras drogas leva à diminuição dos efeitos colaterais (DUMONCEAU et al., 2010). O uso do propofol por não anesthesiologistas tem sido relatado, porém é necessário que o responsável pela sedação tenha recebido treinamento específico que inclua intubação traqueal e suporte avançado de vida em anestesiologia. O uso do propofol, como agente único ou em combinações como midazolam e fentanil, em sedações moderadas, mostrou que os pacientes que receberam terapia combinada obtiveram alta mais rapidamente e não se encontraram diferenças nos índices de satisfação, de sinais vitais e de saturação periférica de oxigênio (COHEN et al.,

2004; DE VILLIERS, 2009; GOULSON; FRAGNETO, 2009; HSIEH et al., 2009; LUGINBÜHL et al., 2009). O uso isolado do propofol requer doses maiores, o que pode levar ao aumento da incidência de efeitos colaterais. Entretanto, os riscos e benefícios da adição de analgésicos e sedativos ao propofol são controversos e a seleção de fármacos é um fator crucial na determinação dos resultados (PADMANABHAN et al., 2009). O propofol preserva o reflexo da tosse, o que é clinicamente relevante em pacientes ambulatoriais, porque permite a ingestão de líquidos, precocemente e de maneira segura, no pós-operatório antes da alta hospitalar (GUGLIELMINOTTI et al., 2005; QADEER et al., 2005). A colonoscopia é o procedimento mais realizado em pacientes ambulatoriais (GUGLIELMINOTTI et al., 2005).

Independente da droga a ser utilizada, a anestesia para colonoscopia está relacionada a complicações como a hipoxia, a depressão respiratória, a apneia, a hipotensão arterial e a disritmia cardíaca (EDWARDS; NORRIS, 2004; HARTLE; MALHOTRA, 2009; LAZARAKI et al., 2007; SINGH et al., 2008). O elevado número de publicações sobre os efeitos adversos na sedação para colonoscopia evidencia o alto interesse que o assunto desperta no meio acadêmico.

Baseado nos levantamentos feitos, apenas dois estudos avaliaram o uso do propofol e fentanil, associados ou não ao midazolam, na sedação para colonoscopia. Entretanto, ambos utilizaram o propofol isolado como base de comparação a outros três grupos: propofol e fentanil; propofol e midazolam; e propofol com fentanil e midazolam (VANNATTA; REX, 2006). No estudo de Padmanabhan e colaboradores (2009), embora a sedação tenha sido realizada por anestesistas, o objetivo dos autores foi o de avaliar apenas a função cognitiva dos paciente pós-sedação, sem qualquer menção aos parâmetros relacionados ao procedimento endoscópico. Por

sua vez, na pesquisa de Vannatta e Rex (2006), apesar de variáveis semelhantes às nossas terem sido avaliadas, a sedação foi realizada por enfermeiras registradas e supervisionadas por endoscopistas (VANNATTA; REX, 2006).

Este estudo apresenta-se como único na literatura que, de forma prospectiva e específica comparou o uso do propofol e fentanil, associado ou não ao midazolam, na sedação para colonoscopia, realizada por anesthesiologista.

O presente estudo tem como objetivos:

- Primário: avaliar os efeitos colaterais da sedação, as condições de alta da sala de recuperação pós-anestésica e a qualidade da sedação na opinião do endoscopista e do paciente.
- Secundários: avaliar o consumo de propofol durante sedação para colonoscopia entre dois grupos, com ou sem a utilização do midazolam como pré-anestésico.

## 2 MATERIAS E MÉTODOS

Foi realizado estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, envolvendo 140 pacientes que foram submetidos à colonoscopia no Hospital Universitário/Centro de Atenção à Saúde (HU/CAS) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), no período de agosto de 2010 a agosto de 2011.

O projeto foi submetido ao parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e aprovado pelo parecer nº 129/2010 (Anexo A).

Foram incluídos no projeto os homens e as mulheres encaminhados ao Serviço de Endoscopia Digestiva do HU/CAS da UFJF para exame de colonoscopia diagnóstica. Os pacientes convidados a participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) e os objetivos do estudo foram expostos pelo pesquisador a todos os participantes.

### 2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram adotados como critérios de inclusão:

- Pacientes com idade entre 18 e 60 anos;
- Pacientes com estado físico ASA I e II.

## 2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão adotados foram:

- Uso crônico de drogas (benzodiazepínicos, neurolépticos, anticonvulsivantes) definido pelo uso dessas medicações por mais de 30 dias;
- História de reações de hipersensibilidade aos fármacos utilizados no estudo;
- Pacientes submetidos a laparotomias abdominais;
- Pacientes que apresentavam índice de massa corporal acima de 35 kg.m<sup>2</sup>(<sup>-1</sup>);
- Pacientes psiquiátricos;
- Condições inadequadas de preparo, definido como aquela que impede ou dificulta a realização do exame;
- Pacientes com suspeita clínica de suboclusão intestinal ou tumores estenosantes de colón.
- Pacientes em uso de drogas que interferem com a frequência cardíaca;
- Pacientes que necessitavam de procedimentos terapêuticos complexos definidos durante a colonoscopia diagnóstica, tais como polipectomias de pólipos maiores, mucosectomias de lesões planas e polipectomias múltiplas (> 3).

Os pacientes foram distribuídos de forma randomizada em dois grupos, por meio de envelopes sequenciais lacrados que continham números aleatórios. Somente um terceiro médico, responsável pela randomização, preparou a seringa contendo a medicação pré-anestésica (midazolam) e o placebo (água destilada), de

forma que, tanto o endoscopista como o anestesista responsável pela sedação não tinham conhecimento sobre o grupo no qual o paciente foi incluído.

Na sala de exame os pacientes foram monitorizados com oximetria de pulso, eletrocardiograma contínuo e pressão arterial não invasiva medida a cada cinco minutos. Foi realizada venóclise com cateter 20 G e infusão de 1000 ml de soro fisiológico durante a colonoscopia.

Os grupos foram constituídos por 70 pacientes cada, denominados Grupo I e Grupo II. Os pacientes do Grupo I receberam midazolam ( $0,05 \text{ mg.Kg}^{-1}$ ), por via endovenosa (EV) como pré-anestésico, cinco minutos antes da sedação, seguido do fentanil ( $1 \text{ } \mu\text{g.Kg}^{-1}$ ) (EV) e propofol ( $1 \text{ mg.Kg}^{-1}$ ) (EV).

Os pacientes do Grupo II receberam anestesia com fentanil ( $1 \text{ } \mu\text{g. Kg}^{-1}$ ) e propofol ( $1 \text{ mg. Kg}^{-1}$ ) (EV). Em ambos os grupos, a indução da anestesia foi realizada com propofol EV, sendo a dose total de ataque administrada lentamente, em até 60 segundos ou limitada à queda da pálpebra com perda do reflexo córneo palpebral. A dose de manutenção foi de  $0,5 \text{ mg.Kg}^{-1}$ , repetida sempre que ocorriam sinais de desconforto (reação motora ou verbal, taquicardia e/ou hipertensão arterial). Em ambos os grupos foi ofertado oxigenioterapia complementar com cateter nasal a  $3 \text{ l.min}^{-1}$ .

Os exames foram realizados por dois endoscopistas experientes utilizando-se um aparelho de vídeo Fujinon 4.400 e tubos de colonoscopia da série 490.

Durante os procedimentos foram anotados:

- A idade, o peso e a altura;
- A indicação para o exame de colonoscopia;
- As reações (motora ou verbal) à introdução do colonoscópio;
- O tempo para a introdução do colonoscópio até o ceco;

- O tempo total de exame;
- A dose de indução de propofol;
- O consumo total de propofol;
- As alterações cardiovasculares: hipertensão arterial e taquicardia, definidas como elevação dos níveis de pressão arterial e frequência cardíaca maiores que 20% em relação aos níveis pré-anestésicos; e hipotensão arterial e bradicardia, definidos como queda maior que 20% em relação aos níveis pré-anestésicos.
- A alteração dos níveis de saturação da hemoglobina pelo oxigênio: nos casos onde a hipoxemia perdurou por mais de 30 segundos ou a queda atingiu níveis inferiores a 80%, foi iniciada a ventilação com máscara facial.

Depois de 30 minutos na sala de recuperação pós-anestésica, foram considerados em condição de alta os pacientes que obtiveram pontuação igual ou maior que 9, de acordo com o índice de *Aldrete-Kroulik* modificado (LIN et al., 2007) (Tabela 1). Por último, foram avaliados o grau de satisfação do endoscopista e do paciente, utilizando-se a escala analógica visual de zero a dez, atribuindo-se 0 = insatisfeito e 10 = extremamente satisfeito.

**Tabela 1 – Índice de Aldrete-Kroulik modificado**

| ITEM  | NOTA |
|---|------|
| <i>Atividade</i>                                |      |
| Move 04 membros                                 | 2    |
| Move 02 membros                                 | 1    |
| Move 0 membros                                  | 0    |
| <i>Respiração</i>                               |      |
| Profunda  | 2    |
| Limitada, dispneia                              | 1    |
| Apneia  | 0    |
| <i>Consciência</i>                              |      |
| Completamente acordado                          | 2    |
| Despertado ao chamado                           | 1    |
| Não responde ao chamado                         | 0    |
| <i>Circulação (PA)</i>                          |      |
| 20% do nível pré-anestésico                     | 2    |
| 20-49% do nível pré-anestésico                  | 1    |
| > 50% do nível pré-anestésico                   | 0    |
| <i>SpO<sub>2</sub></i>                          |      |
| Mantém SpO <sub>2</sub> > 92% em ar ambiente    | 2    |
| Mantém SpO <sub>2</sub> > 90% em O <sub>2</sub> | 1    |
| Mantém SpO <sub>2</sub> < 90% em O <sub>2</sub> | 0    |

**Legenda: SpO<sub>2</sub>: Saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio**

A análise estatística foi realizada avaliando inicialmente a normalidade dos dados pelo teste de *Kolmogorov Smirnov*. Em seguida optou-se por utilizar testes não paramétricos, tendo em vista que os dados não eram normais. Para a comparação entre as médias dos dois grupos, utilizou-se o teste Mann-Whitney e para comparação das proporções foi utilizado o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ). Todas as análises foram realizadas utilizando o software *Graph Pad Prism* versão 5.01 e foi adotado, como nível de significância, um valor de  $p < 0,05$ .

### 3 RESULTADOS

Os dados referentes ao sexo, à idade, ao peso e à altura estão relacionados na Tabela 2.

**Tabela 2 – Dados demográficos**

| Variáveis          | Grupo I     | Grupo II    | P     |
|--------------------|-------------|-------------|-------|
| N                  | 70          | 70          | –     |
| Sexo (masc./fem.)  | 35,7/64,3   | 38,5/61,4   | –     |
| Idade Média (anos) | 48,4 ± 9,7  | 48 ± 10,8   | 0,996 |
| Peso (Kg)          | 71,1 ± 13,2 | 69,8 ± 13,2 | 0,670 |
| Altura (m)         | 1,7 ± 0,1   | 1,7 ± 0,1   | 0,849 |

**Notas:** Sexo: dados expressos por percentagem  
Idade, peso e altura: dados expressos por média e desvio padrão

Todos os pacientes foram submetidos ao exame de colonoscopia. Com relação ao exame, os pacientes do Grupo II apresentaram maior incidência de reação (motora ou verbal) à introdução do colonoscópio (Tabela 3).

**Tabela 3 – Dados referentes ao exame de colonoscopia**

| Variação          | Grupo I     | Grupo II    | P      |
|-------------------|-------------|-------------|--------|
| RIC <sup>1</sup>  | 3/70 (4,3%) | 14/70 (20%) | <0,04* |
| TMIC <sup>2</sup> | 6,9 ± 3,5   | 6,3 ± 3,0   | 0,590  |
| TTE <sup>3</sup>  | 19,4 ± 6,4  | 20,2 ± 5,6  | 0,191  |

**Legenda:** <sup>1</sup>RIC: Reação a introdução do colonoscópio: N° casos/N° de pacientes (%)  
<sup>2</sup>TMIC: Tempo médio de introdução do aparelho até o ceco em minutos  
<sup>3</sup>TTE: Tempo total de exame (média em minutos)

**Nota:** Dados expressos como média e desvio padrão

Com relação às alterações cardiovasculares e de saturação da hemoglobina, não foram observadas diferenças entre os dois grupos estudados, exceto por uma

maior frequência de bradicardia nos pacientes do Grupo II, como demonstrado na Tabela 4.

**Tabela 4 – Dados referentes às alterações cardiovasculares e da SpO<sub>2</sub>**

| Variáveis            | Grupo I     | Grupo II    | P     |
|----------------------|-------------|-------------|-------|
| Hipertensão arterial | 1/70 (1,4%) | 0/70 (0%)   | 0,315 |
| Hipotensão arterial  | 14/70 (20%) | 22/70 (31%) | 0,121 |
| Taquicardia          | 0/70 (0%)   | 0/70 (0%)   | 1,000 |
| Bradicardia          | 0/70 (0%)   | 4/70 (5,6%) | 0,04* |
| SpO <sub>2</sub>     | 1/70 (1,4%) | 1/70 (1,4%) | 1,000 |

Em relação à sedação, a dose média de propofol utilizada para indução foi semelhante entre os dois grupos estudados. Entretanto, o consumo total de propofol foi maior no Grupo II, e essa diferença alcançou significância estatística (Tabela 5).

**Tabela 5 – Dados referentes a sedação anestésica**

| Variáveis             | Grupo I     | Grupo II   | P        |
|-----------------------|-------------|------------|----------|
| DMI (mg) <sup>1</sup> | 70,6 ± 13,4 | 71 ± 14,6  | 0,890    |
| CTP (mg) <sup>2</sup> | 153 ± 60,3  | 206 ± 79,2 | < 0,001* |

**Legenda:** <sup>1</sup>DMI: Dose média de indução do propofol

<sup>2</sup>CTP: Consumo total de propofol

\* Diferença significativa para CTP

**Nota:** Dados expressos como média e desvio padrão

A avaliação dos pacientes na sala de recuperação pós-anestésica pela escala de *Aldrete-Kroulik* modificada, a satisfação dos endoscopistas e dos pacientes estão expressas na Tabela 6. Quando comparadas as três variáveis, apenas a satisfação do cliente foi significativamente maior no Grupo I.

**Tabela 6** – Dados referentes à recuperação anestésica e avaliação da satisfação do endoscopista e do paciente

| Variáveis            | Grupo I      | Grupo II     | P      |
|----------------------|--------------|--------------|--------|
| IAK > 9 <sup>1</sup> | 70/70 (100%) | 70/70 (100%) | > 0,05 |
| ASE                  | 9,7 ± 0,7    | 9,6 ± 0,7    | 0,432  |
| ASP                  | 9,8 ± 0,5    | 9,4 ± 1,0    | 0,006* |

**Legenda:** <sup>1</sup>Recuperação pós-anestésica segundo índice de *Aldrete-Kroulik* (IAK) modificado (dados expressos pelo número de pacientes)  
**ASE:** avaliações de satisfação do endoscopista (média e desvio padrão)  
**ASP:** avaliações de satisfação do paciente (média e desvio padrão)

## 4 DISCUSSÃO

De acordo com os dados demográficos, os grupos foram semelhantes e o exame de colonoscopia mostrou maior incidência de reação a introdução do colonoscópio nos pacientes que não receberam o midazolam.

Com relação aos efeitos colaterais, ocorreu maior incidência de bradicardia nos pacientes do grupos II, sendo esse dado significativo do ponto de vista estatístico.

O consumo de propofol foi maior no grupo II ( $p < 0,001$ ).

Não houve diferença na avaliação do índice de *Aldrete-Kroulik* modificado após trinta minutos na sala de recuperação pós anestésica e na avaliação da satisfação do endoscopista, somente a avaliação de satisfação do paciente foi menor nos pacientes do grupo II ( $p = 0,006$ ).

A colonoscopia é um procedimento realizado frequentemente para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento de uma série de sintomas e doenças do trato digestório baixo (AHMADI; POLYAK; DRAGANOV, 2009; PADMANABHAN et al., 2009) e a sedação ou anestesia deve ser considerada como uma importante ferramenta para o aumento da sua eficácia (CAPPELL, 2008).

A sedação ou anestesia tem como finalidade a diminuição da ansiedade e do desconforto, o aumento da tolerância e da satisfação com o procedimento, a redução dos riscos de complicações e a promoção de condições satisfatórias para a realização do exame (CAPPELL, 2008; GOULSON; FRAGNETO, 2009; JALOWIECKI et al., 2005).

A dose e a profundidade da sedação devem ser individualizadas de acordo com as necessidades de cada paciente (GOULSON; FRAGNETO, 2009).

Procedimentos endoscópicos gastrointestinais são, muitas vezes, complexos e necessitam de atenção do endoscopista. A colaboração do paciente e a participação do anestesiológico ajuda na otimização do procedimento (AGOSTONI et al., 2011; GASPAROVIC et al., 2003; GOULSON; FRAGNETO, 2009), aumenta a detecção de pólipos e facilita a realização de procedimentos terapêuticos (GASPAROVIC et al., 2003; SINGH et al., 2008).

Várias técnicas de anestesia para colonoscopia estão disponíveis (GOULSON; FRAGNETO, 2009). Tradicionalmente, a combinação de narcóticos e benzodiazepínicos tem sido utilizada e, mais recentemente, o propofol vem ocupando um lugar de destaque (AGOSTONI et al., 2011; AHMADI; POLYAK; DRAGANOV, 2009; DE VILLIERS, 2009; GASPAROVIC et al., 2003; GOULSON; FRAGNETO, 2009; SINGH et al., 2008; VARGO et al., 2007). O modelo farmacocinético do propofol mostra ser este um agente seguro para colonoscopia, porque tem efeito amnésico e meia vida de quatro minutos, o que proporciona uma recuperação e um despertar rápidos, mesmo após uma administração prolongada (QADEER et al., 2005). Entretanto, a ação analgésica do propofol é limitada e são necessárias doses maiores, quando é utilizado como agente único, aumentando o risco de sedação profunda. A administração em bolus associada à meia vida curta do propofol facilita a ocorrência de “ondas de sedação”, onde os picos de sedação profunda e de depressão respiratória podem se alternar com episódios de superficialização e riscos de agitação, durante a colonoscopia (PADMANABHAN et al., 2009). O uso de bomba de infusão contínua minimiza esse problema, mas aumenta os custos do procedimento.

Deve ser ainda considerado que, por possuir uma janela terapêutica muito restrita, levando com facilidade de um estado de sedação moderada para profunda

ou anestesia geral (GOULSON; FRAGNETO, 2009), e por não possuir um agente reversor, o propofol deve ser apenas administrado por anestesista ou médicos com experiência comprovada em manutenção da via aérea (PADMANABHAN et al., 2009).

Para reduzir os riscos descritos acima, o propofol tem sua administração frequentemente associada ao fentanil e/ou ao midazolam para sedação em colonoscopia que, em pequenas doses, usualmente produzem sedação moderada (GASPAROVIC et al., 2003; HSIEH et al., 2009; VARGO et al., 2007). Alguns estudos descreveram que os pacientes que receberam a sedação combinada tiveram alta mais rapidamente e relataram maior satisfação (HSIEH et al., 2009; LUGINBÜHL et al., 2009; MANDEL et al., 2010).

Os resultados obtidos no presente estudo mostraram que os pacientes que não receberam midazolam (Grupo II) apresentaram maior frequência de reação à introdução do colonoscópio (Tabela 3). Isso leva a crer que a adição de midazolam ao propofol e fentanil, nas doses utilizadas na pesquisa (doses mínimas preconizadas), proporciona um nível de sedação mais adequado à introdução do aparelho.

A semelhança entre os dois grupos com relação ao tempo reto-ceco, e o tempo total de exame (Tabela 3), mostra que em ambos os grupos os procedimentos foram tecnicamente similares e, portanto, comparáveis.

Outro dado importante encontrado neste estudo foi o consumo total de propofol significativamente menor no Grupo I (Tabela 4). Tal achado está em consonância com a literatura onde a redução da dose de propofol está associada ao uso combinado de opioides e benzodiazepínicos (HSIEH et al., 2009; LAZARAKI et al., 2007; MANDEL et al., 2010; PADMANABHAN et al., 2009). A associação

propofol com fentanil e/ou midazolam reduz o consumo de propofol e diminui o risco de sedação profunda sem prolongar a recuperação (COHEN et al., 2004). Um menor consumo de propofol é usualmente esperado nas sedações combinadas (GASPAROVIC et al., 2003; VANNATTA; REX, 2006). Similarmente a este, outros dois estudos relataram consumo menor de propofol na associação com midazolam e fentanil (GASPAROVIC et al., 2003; VANNATTA; REX, 2006). A redução no consumo de propofol é um aspecto técnico importante, porque o fármaco não tem antídotos ou antagonistas específicos, o que pode ser considerado como fator limitante para o seu uso (AHMADI; POLYAK; DRAGANOV, 2009; QADEER et al., 2005).

A sedação pode prolongar o tempo de recuperação e alta, aumentar os custos e as possibilidades de complicações cardiopulmonares. A frequência cardíaca, a pressão arterial e a oximetria de pulso devem ser rotineiramente monitorizadas e alguns protocolos sugerem a administração suplementar de oxigênio (DE VILLIERS, 2009), porque a prática de sedação para colonoscopia, expõe o paciente ao aumento de mortalidade e de morbidade. Neste estudo, observou-se uma maior frequência de hipotensão arterial nos pacientes do Grupo II (Tabela 4). Apesar dessa diferença não ter alcançado significância estatística, a maior frequência de hipotensão arterial nos pacientes do Grupo II se deveu, provavelmente, ao maior consumo de propofol nesse grupo, sabidamente um agente hipotensor. Ainda no Grupo II, notou-se uma maior frequência de bradicardia, o que pode ser explicado pela possibilidade de depressão do miocárdio. A interação do propofol com receptores muscarínicos colinérgicos é concentração dependente e pode induzir à bradicardia (AGUERO PENA, R. E. et al., 2008).

Com relação à saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio verificou-se, em ambos os grupos, apenas um paciente com redução temporária da SpO<sub>2</sub>, sem necessidade de ventilação com máscara facial. Os dados desta pesquisa corroboram o fato de que ambas as técnicas são seguras e possuem um pequeno risco de eventos cardiopulmonares adversos, conforme relatado na literatura (GASPAROVIC et al., 2003; VANNATTA; REX, 2006).

A possibilidade de alta precoce da sala de recuperação pós-anestésica é um importante aspecto no atendimento de pacientes ambulatoriais, gerando otimização do serviço e diminuição dos custos (DE VILLIERS, 2009). Embora este estudo não tenha como foco o tempo de liberação do paciente da sala de recuperação pós-anestésica, os resultados demonstraram que, independente da técnica de sedação empregada, todos os 140 pacientes foram liberados com índice de *Aldrete-Kroulik* modificado acima de 9, após 30 minutos.

A avaliação do endoscopista não mostrou diferença entre os grupos, o que demonstra que a anestesia, independente da combinação dos fármacos utilizados, facilita o exame de colonoscopia. Os pacientes do Grupo II apresentaram maior incidência de reação à introdução do colonoscópio, o que pode estar relacionado com a diminuição da satisfação com a técnica, confirmando que a adição de midazolam melhora o conforto.

## **5 CONCLUSÃO**

De acordo com a metodologia empregada, a associação de midazolam ao propofol e fentanil para sedação em colonoscopia reduz o consumo total de propofol e cursa com maior satisfação do paciente.

## REFERÊNCIAS

- AGOSTONI, M. et al. Adverse events during monitored anesthesia care for GI endoscopy: an 8-year experience. **Gastrointestinal endoscopy**, St Louis, v. 74, n. 2, p. 266-275, Aug 2011.
- AGUERO PENA, R. E. et al. Depresión de la función miocárdica inducida por propofol: posible participación del receptor colinérgico muscarínico auricular. **Revista española de anestesiología y reanimación**, Barcelona, v. 55, n. 2, p. 81-85, Feb 2008.
- AHMADI, A.; POLYAK, S.; DRAGANOV, P. V. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: the search continues. **World journal of gastroenterology**, Beijing, v. 15, n. 1, p. 61-66, Jan 2009.
- BARNERT, J.; MESSMANN, H. Management of lower gastrointestinal tract bleeding. **Best practice & research. Clinical gastroenterology**, Amsterdam, v. 22, n. 2, p. 295-312, 2008.
- CAPPELL, M. S. Reducing the incidence and mortality of colon cancer: mass screening and colonoscopic polypectomy. **Gastroenterology clinics of North America**, Philadelphia, v. 37, n. 1, p. 129-160, Mar 2008.
- COHEN, L. B, et al. Moderate level sedation during endoscopy: a prospective study using low-dose propofol, meperidine/fentanyl, and midazolam. **Gastrointestinal endoscopy**, St Louis, v. 59, n. 7, p. 795-803, Jun 2004.
- DE VILLIERS, W. J. Anesthesiology and gastroenterology. **Anesthesiology clinics**, Philadelphia, v. 27, n. 1, p. 57-70, Mar 2009.
- DUMONCEAU, J. M. et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anaesthesiology Guideline: Non-anesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. **Endoscopy**, Stuttgart, v. 42, n. 11, p. 960-974, Nov 2010.
- EDWARDS, J. K.; NORRIS, T. E. Colonoscopy in rural communities: can family physicians perform the procedure with safe and efficacious results? **The Journal of the American Board of Family Practice**, Waltham, v. 17, n. 5, p. 353-358, Sep/Oct 2004.
- GASPAROVIC, S. et al. Comparison of colonoscopies performed under sedation with propofol or with midazolam or without sedation. **Acta medica Austriaca**, Wien, v. 30, n. 1, p. 13-16, 2003.

GOULSON, D. T.; FRAGNETO, R. Y. Anesthesia for gastrointestinal endoscopic procedures. **Anesthesiology clinics**, Philadelphia, v. 27, n. 1, p. 71-85, Mar 2009.

GOZZANI, J. L. Nova farmacotécnica para velhos agentes. **Revista brasileira de anesthesiologia**, Campinas, v. 54, n. 5, p. 623-624, Oct 2004.

GREILICH, P. E. et al. Remifentanil versus meperidine for monitored anesthesia care: a comparison study in older patients undergoing ambulatory colonoscopy. **Anesthesia and analgesia**, Baltimore, v. 92, n. 1, p. 80-84, Jan 2001.

GUGLIELMINOTTI, J. et al. Assessment of the cough reflex after propofol anaesthesia for colonoscopy. **British journal of anaesthesia**, Oxford, v. 95, n. 3, p. 406-409, Sep 2005.

HARTLE, A.; MALHOTRA, S. The safety of propofol. **BMJ**, London, v. 339, p. b4024, 2009.

HASSAN, C. et al. Endoscopist-directed propofol administration versus anesthesiologist assistance for colorectal cancer screening: a cost-effectiveness analysis. **Endoscopy**, Stuttgart, v. 44, n. 5, p. 456-464, May 2012.

HSIEH, Y. H. et al. Propofol alone versus propofol in combination with meperidine for sedation during colonoscopy. **Journal of clinical gastroenterology**, New York, v. 43, n. 8, p. 753-757, Sep 2009.

IMPERIALI, G. et al. Effectiveness of a continuous quality improvement program on colonoscopy practice. **Endoscopy**, Stuttgart, v. 39, n. 4, p. 314-318, Apr 2007.

JALOWIECKI, P. et al. Sole use of dexmedetomidine has limited utility for conscious sedation during outpatient colonoscopy. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 103, n. 2, p. 269-273, Aug 2005.

JECHART, G.; MESSMANN, H. Indications and techniques for lower intestinal endoscopy. **Best practice & research. Clinical gastroenterology**, Amsterdam, v. 22, n. 5, p. 777-788, 2008.

LAZARAKI, G. et al. Single use of fentanyl in colonoscopy is safe and effective and significantly shortens recovery time. **Surgical endoscopy**, New York, v. 21, n. 9, p. 1631-1636, Sep 2007.

LEE, H.; KIM, J. H. Superiority of split dose midazolam as conscious sedation for outpatient colonoscopy. **World journal of gastroenterology**, Beijing, v. 15, n. 30, p. 3783-3787, Aug 2009.

LIN, O. S. et al. Patient satisfaction scores for endoscopic procedures: impact of a survey-collection method. **Gastrointestinal endoscopy**, St Louis, v. 65, n. 6, p. 775-781, May 2007.

LUGINBÜHL, M. et al. Anesthesia or sedation for gastroenterologic endoscopies. **Current opinion in anaesthesiology**, Philadelphia, v. 22, n. 4, p. 524-531, Aug 2009.

MANDEL, J. E. et al. A randomized, controlled, double-blind trial of patient-controlled sedation with propofol/remifentanyl versus midazolam/fentanyl for colonoscopy. **Anesthesia and analgesia**, Baltimore, v. 106, n. 2, p. 434-439, Feb 2008.

MANDEL, J. E. et al. A prospective, randomized, comparative trial evaluating respiratory depression during patient-controlled versus anesthesiologist-administered propofol-remifentanyl sedation for elective colonoscopy. **Gastrointestinal endoscopy**, St Louis, v. 72, n. 1, p. 112-117, Jul 2010.

MOUM, B.; EKBOM, A. Ulcerative colitis, colorectal cancer and colonoscopic surveillance. **Scandinavian journal of gastroenterology**, London, v. 40, n. 8, p. 881-885, Aug 2005.

PADMANABHAN, U. et al. Early cognitive impairment after sedation for colonoscopy: the effect of adding midazolam and/or fentanyl to propofol. **Anesthesia and analgesia**, Baltimore, v. 109, n. 5, p. 1448-1455, Nov 2009.

PEYTREMANN-BRIDEVAUX, I. et al. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). Iron-deficiency anemia and hematochezia. **Endoscopy**, Stuttgart, v. 41, n. 3, p. 227-233, Mar 2009.

QADEER, M. A, et al. Propofol versus traditional sedative agents for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. **Clinical gastroenterology and hepatology**, Philadelphia, v. 3, n. 11, p. 1049-1056, Nov 2005.

RADAELLI, F. et al. Colonoscopy practice in Italy: a prospective survey on behalf of the Italian Association of Hospital Gastroenterologists. **Digestive and liver disease**, Amsterdam, v. 40, n. 11, p. 897-904, Nov 2008.

RAMSOEKH, D. et al. Review article: Detection and management of hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). **Alimentary pharmacology & therapeutics**, Oxford, v. 26, p. 101-111, Dec 2007. Supplement 2.

SINGH, H. et al. Propofol for sedation during colonoscopy. **The Cochrane database of systematic reviews**, Chichester, n. 4, 2008. CD006268.

SIPLE, B. W. et al. A prospective safety study of a low-dose propofol sedation protocol for colonoscopy. **Clinical gastroenterology and hepatology**, Philadelphia, v. 5, n. 5, p. 563-566, May 2007.

TOLLIVER, K. A.; REX, D. K. Colonoscopic polypectomy. **Gastroenterology clinics of North America**, Philadelphia, v. 37, n. 1, p. 229-251, Mar 2008.

ULLMAN, T. A. Colonoscopic surveillance in inflammatory bowel disease. **Current opinion in gastroenterology**, Philadelphia, v. 21, n. 5, p. 585-588, Sep 2005.

VANNATTA, M. E.; REX, D. K. Propofol alone titrated to deep sedation versus propofol in combination with opioids and/or benzodiazepines and titrated to moderate sedation for colonoscopy. **The American journal of gastroenterology**, London, v. 101, n. 10, p. 2209-2217, Oct 2006.

VARGO, J. J. et al. Practice efficiency and economics: the case for rapid recovery sedation agents for colonoscopy in a screening population. **Journal of clinical gastroenterology**, New York, v. 41, n. 6, p. 591-598, Jul 2007.

WILLIAMS, J. E.; LE, T. D.; FAIGEL, D. O. Polypectomy rate as a quality measure for colonoscopy. **Gastrointestinal endoscopy**, St Louis, v. 73, n. 3, p. 498-506, Mar 2011.

WINAWER, S. J. et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 130, n. 6, p. 1872-1885, May 2006.

## APÊNDICES

## APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP HU/UFJF  
JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

SERVIÇO DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFJF  
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: JOSÉ FRANCISCO NUNES PEREIRA DAS NEVES  
ENDEREÇO: SERVIÇO DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA; RUA CATULO BEVIGLIERI, S/N.  
BAIRRO: SANTA CATARINA.  
CEP: 36036-110 – JUIZ DE FORA – MG  
FONE: (32) 40095153

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa "SEDAÇÃO PARA COLONOSCOPIA: ENSAIO CLÍNICO COMPARANDO PROPOFOL E FENTANIL ASSOCIADO OU NÃO AO MIDAZOLAM". Neste estudo pretendemos avaliar duas técnicas anestésicas para realização de colonoscopia.

O objetivo dessa pesquisa é estabelecer entre duas técnicas anestésicas, a mais segura e eficaz, o que se traduz por menor desconforto e dor durante o exame. Com uma boa técnica anestésica, espera-se que haja maior satisfação do paciente levando ao aumento do número de exames realizados contribuindo para a diminuição da mortalidade por câncer de cólon.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos:

- Os pacientes que serão submetidos à colonoscopias serão divididos em dois grupos: um grupo receberá antes do início da anestesia – midazolam, que é uma medicação utilizada para tranquilizar o paciente e, que agirá em associação com as outras medicações da anestesia (Propofol e Fentanil). O outro grupo receberá apenas a anestesia padrão (Propofol e Fentanil), sem a pré medicação (midazolam).
- Independente da anestesia aplicada alguns problemas podem ocorrer durante o exame como por exemplo, a redução da taxa de oxigênio no sangue (hipoxia) ou mesmo parada temporária da respiração (apnéia), o que será controlada com ventilação artificial com oxigênio. Queda da pressão (hipotensão) e alteração do ritmo cardíaco também podem acontecer e serão controlados pelo anestesista.
- Complicações relacionadas à colonoscopia, independente da anestesia aplicada incluem: perfuração intestinal, hemorragia, dor abdominal e infecção, dependendo do tipo de procedimento realizado durante a colonoscopia, como por exemplo, uma perfuração após a retirada de um pólip.
- As complicações descritas acima são raras, e algumas vezes podem levar a internação hospitalar, sendo o risco maior que o mínimo. O pesquisador será responsável pela assistência ao paciente durante o tempo que for necessário.

  
Prof. Dr. Aquilino Martins de Sá  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
HU/CAS da UFJF



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP HU/UFJF  
JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou não desta pesquisa. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no Serviço de Anestesiologia do Hospital Universitário e a outra será fornecida a você.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos do estudo "SEDAÇÃO PARA COLONOSCOPIA: ENSAIO CLÍNICO COMPARANDO PROPOFOL E FENTANIL ASSOCIADO OU NÃO AO MIDAZOLAM", de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2010 .

| Nome | Assinatura participante | Data |
|------|-------------------------|------|
|      |                         |      |

| Nome | Assinatura pesquisador | Data |
|------|------------------------|------|
|      |                        |      |

| Nome | Assinatura testemunha | Data |
|------|-----------------------|------|
|      |                       |      |

Prof. Dr. Augusto Maria Colli
   
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
   
HU/CAS da UFJF



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP HU/UFJF  
JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar :

CEP HU - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HU/UFJF  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO UNIDADE SANTA CATARINA  
PRÉDIO DA ADMINISTRAÇÃO SALA 27  
CEP 36036-110  
E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

  
Prof.ª Dra. Angéla Maria Colucci  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
HU/CEP HU do UFJF

**ANEXOS**

## ANEXO A – Termo de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFJF



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
HOSPITAL HUNIVERSITÁRIO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF  
RUA CATULO BREVIGLIEI S/Nº - B. SANTA CATARINA  
36036-110- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Parecer nº. 129/2010

Protocolo CEP-UFJF: 0046/2010      FR: 354510      CAAE: 0046.0.420.000-10

Projeto de Pesquisa: Sedação para colonoscopia: Ensaio clínico comparando propofol e fentanil associado ou não ao midazolam.

Data : 04/08/2010

Grupo: III

Pesquisador Responsável: José Francisco Nunes Pereira das Neves

TCLE: 04/08/2010

Orientador: Lincoln Eduardo Villela Vieira de Castro Ferreira

Instituição: Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.

### Sumário/comentários do protocolo:

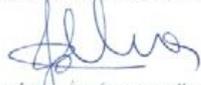
**Justificativa:** O câncer colorretal é a segunda causa de mortalidade por neoplasia nos Estados Unidos com cerca de 55000 mortes anualmente e a colonoscopia é o método mais efetivo para o diagnóstico. Baixo risco de complicações associado à alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de várias enfermidades do cólon fez da colonoscopia o método de escolha para o estudo dos cólons. Durante a colonoscopia o paciente pode queixar-se de desconforto e dor, devido a manobras de tração de mesentério e distensão da luz cólica, pela insuflação gasosa, e ao frequente envelamento do aparelho dentro do intestino, exigindo manobras de retificação. Muito pacientes preferem que o exame seja realizado sob sedação e analgesia. O agente ideal deve ter o início de ação imediata, término de ação sem prejuízo do estado mental e psicomotor, amnésia com duração limitada ao tempo do procedimento e sem efeitos colaterais. Desde 1980 a combinação de benzodiazepínicos com opióides vem sendo utilizada em procedimentos de colonoscopia para aliviar a dor e o desconforto do paciente. Mais recentemente, o propofol assumiu uma posição de destaque. Propofol sozinho ou em combinação com midazolam e/ou fentanil tem sido utilizado largamente para sedação em colonoscopia. Os riscos e os benefícios de se acrescentar sedativos e/ou analgésicos adjuvantes ao propofol são controversos. Teoricamente, essas drogas adjuvantes podem melhorar o conforto e as condições para a realização do exame, mas também podem retardar a recuperação cognitiva normal, porque excedem o tempo de ação do propofol. Poucos estudos foram publicados com relação ao uso isolado do propofol ou em combinação com outras drogas adjuvantes na sedação para colonoscopia, e, até o presente, a definição do melhor esquema de anestesia para colonoscopia permanece por ser definido.

**Objetivo:** Avaliar o consumo de propofol durante sedação para colonoscopia entre dois grupos - com ou sem a utilização do midazolam como pré-anestésico. Avaliar os efeitos colaterais da sedação; Condições de alta da sala de recuperação pós-anestésica; Qualidade da sedação na opinião do endoscopista e do paciente

**Metodologia, Características da população a estudar e Critérios de participação:** Será realizado estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, envolvendo 140 pacientes que serão submetidos à colonoscopias no Hospital Universitário – CAS da Universidade Federal de Juiz de Fora, no período de agosto de 2010 a agosto de 2011. O projeto será submetido ao parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Serão incluídos no projeto homens e mulheres encaminhados ao Serviço de Endoscopia Digestiva do HU/CAS da UFJF para exame de colonoscopia diagnóstica. Os pacientes convidados a participar da pesquisa assinarão termo de consentimento livre e esclarecido, e os objetivos do estudo serão expostos pelo pesquisador a todos os participantes.

**Critérios de Inclusão:** Pacientes com idade entre 18 e 60 anos, com estado físico ASA I e II.

**Revisão e referências:** atualizada, sustentam os objetivos do estudo.

  
Prof.ª Dra. Angela Maria Gollner  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
HU/CAS da UFJF



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
HOSPITAL HUNIVERSITÁRIO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF  
RUA CATULO BREVIGLIEI S/Nº - B. SANTA CATARINA  
36036-110- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

**Orçamento:** Para realização do projeto serão utilizados os aparelhos de anestesia e os colonoscópios do Hospital Universitário – CAS. Os gastos referentes ao projeto ficarão por conta do pesquisador. e responsável pelo financiamento da pesquisa são apresentados.

**Cronograma:** contem agenda para realização de diversas etapas de pesquisa, observando que a coleta de dados ocorrerá após aprovação do projeto pelo comitê. Início desta etapa previsto.

Identificação dos riscos e desconfortos possíveis e benefícios esperados estão discriminados adequadamente no corpo do projeto.

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** – O TCLE está em linguagem adequada, clara para compreensão dos participantes do estudo, com descrição suficiente dos procedimentos, explicitação de riscos e forma de contato com o pesquisador e demais membros da equipe.

**Pesquisador** apresenta experiência e qualificação para a coordenação do estudo. Demais membros da equipe também apresentam qualificação para atividade que desempenharão durante o estudo.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-HU/CAS da UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96 e suas complementares manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final.

**Situação:** Projeto Aprovado Ad-Referendum em 04 de agosto de 2010.  
Será apresentado na reunião ordinária de 23 de agosto de 2010.

Juiz de Fora, 04 de agosto de 2010.

Prof.ª Dra. Ângela Maria Gollner  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
HU/CAS da UFJF

RECEBI

DATA: \_\_\_/\_\_\_/2010

ASS: \_\_\_\_\_