

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA**

**SUZANA MULLER**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE SEDAÇÃO NA  
COLANGIOPANCREATOGRÁFIA ENDOSCÓPICA RETRÓGRADA  
COMPARANDO DEXMEDETOMIDINA  
COM PROPOFOL ASSOCIADO A FENTANIL**

Porto Alegre, 2008

**SUZANA MULLER**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE SEDAÇÃO NA  
COLANGIOPANCREATOGRÁFIA ENDOSCÓPICA RETRÓGRADA  
COMPARANDO DEXMEDETOMIDINA  
COM PROPOFOL ASSOCIADO A FENTANIL**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências em Gastroenterologia à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Professor Doutor Wolnei Caumo

Porto Alegre, 2008

**M958a** Müller, Suzana

Avaliação da qualidade de sedação na colangiopancreatografia endoscópica retrógrada comparando dexmedetomidina com propofol associado a fentanil / Suzana Müller ; orient. Wolnei Caumo. – 2008.

113 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências em Gastroenterologia. Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Pancreatocolangiografia retrógrada endoscópica 2. Dexmedetomidina 3. Propofol 4. Fentanil 5. Sedação consciente I. Caumo, Wolnei II. Título.

NLM: WI 141

**SUZANA MULLER**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE SEDAÇÃO NA  
COLANGIOPANCREATOGRÁFIA ENDOSCÓPICA RETRÓGRADA  
COMPARANDO DEXMEDETOMIDINA COM  
PROPOFOL ASSOCIADO A FENTANIL**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências em Gastroenterologia, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina – Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Professor Doutor Wolnei Caumo

Esta tese foi julgada adequada para obtenção do título de Doutor em Ciências em Gastroenterologia e aprovada em sua forma final, pela Banca Examinadora do Curso de Pós-Graduação.

Membros da Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Mário Reis Álvares da Silva (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

---

Profa. Dra. Helena M. Arenson Pandikow (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

---

Prof. Dr. Luiz Edmundo Mazzoleni (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Porto Alegre, abril de 2008.

Aos meus **pais** e **irmãos**, e em especial para **Geraldo**, pelo carinho, compreensão e amor.

## AGRADECIMENTOS

- À Profa. Dra. **Helena M. A. Pandikow**, chefe do Serviço de Anestesia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela oportunidade oferecida para realização desta pesquisa junto ao serviço sob sua coordenação.
- Ao Prof. Dr. **Wolnei Caumo**, meu brilhante orientador, pelos conhecimentos transmitidos, pela confiança, pelo estímulo e pela compreensão e paciência com minhas dificuldades; sua dedicação foi incansável.
- À Profa. Dra. **Maria Paz Hidalgo**, pelas sugestões durante o desenvolvimento da pesquisa.
- À Profa. Dra. **Elaine Félix Fortis**, à anestesista **Luciana Stefani** e aos **residentes** do serviço de anestesia, pela sedação dos pacientes eleitos.
- Ao Prof. **Ismael Maguilnik**, chefe do Serviço de Endoscopia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela confiança, amizade e estímulo para o crescimento das pessoas que o rodeiam.
- À Dra **Helenice P. Breyer**, endoscopista, pelo apoio durante o curso e execução dos procedimentos.
- Às Profas. enfermeiras **Érica Mallmann** e **Lia Stumpf**, à enfermeira **Oneide Stocchero**, chefe do Centro Cirúrgico Ambulatorial, e aos demais **enfermeiros** desse centro, pela colaboração e apoio ao longo do curso.
- À Profa. Dra. **Sônia Cócáro de Souza Schostack**, pelo acompanhamento e sugestões ao longo do desenvolvimento da pesquisa e por sua participação como debatedora nos Seminários de Pesquisa.
- Às estagiárias de Enfermagem: **Gabriela Soares**, **Natália Rodrigues** e **Daniela Rocha**, e às estagiárias da Farmácia: **Sílvia Borowicz** e **Camila Genro**, que desenvolveram suas tarefas com responsabilidade nas diversas etapas do estudo.

- A todos os técnicos de enfermagem do Centro Cirúrgico Ambulatorial pelo apoio ao longo da pesquisa, em especial aos que acompanham os exames de colangiopancreatografia endoscópica retrógrada: **Alcino Leffa, Miguel Braga, Mirtes Perin, Iraci Santos, Dora Gonçalves, Cristina Garcia, Fernando Pierozan, Rodrigo Pereira e Elizete Menegatti.**
- Às **colegas** da Sociedade Brasileira de Enfermagem em Endoscopia Gastrointestinal, que me acompanharam nesta busca.
- Aos **familiares**, pelo apoio e compreensão pela minha ausência.

*De tudo ficam três coisas:*

*A certeza de que estamos sempre começando...*

*A certeza de que precisamos continuar...*

*A certeza de que seremos interrompidos antes de  
terminar...*

*Portanto, devemos:*

*Fazer da interrupção um caminho novo...*

*Da queda, um passo de dança...*

*Do medo, uma escada...*

*Do sonho, uma ponte...*

*Da procura, um encontro...*

Fernando Pessoa

## RESUMO

Propofol é amplamente utilizado para sedação consciente durante a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) e a dexmedetomidina tem potenciais propriedades sedativas de eficácia equivalente.

O objetivo deste estudo foi examinar a hipótese de que dexmedetomidina é tão eficaz quanto propofol combinado com fentanil para promover sedação consciente durante a CPER.

Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, cego, *double-dummy*, que abrangeu 26 pacientes adultos, estado físico I-III de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologia.

Os pacientes foram randomizados para receber propofol (n = 14) (concentração plasmática alvo de 2 a 4  $\mu\text{g. ml}^{-1}$ ) associado a fentanil (1  $\mu\text{g. kg}^{-1}$ ) ou dexmedetomidina (n = 12) (1  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  por 10 minutos), seguida de infusão de 0,2 a 0,5  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}$ . Sedativos adicionais foram utilizados se não fosse alcançada sedação adequada com a dose máxima permitida.

Os desfechos primários foram o nível de sedação mensurado através da Escala Richmond de Agitação-Sedação e a necessidade de sedativos adicionais. Os desfechos secundários foram as variações hemodinâmicas e respiratórias aferidas pela frequência cardíaca, pressão arterial, saturação de oxigênio, pressão parcial exalada de dióxido de carbono e frequência respiratória.

Quanto à sedação, o risco relativo (RR) foi de 2,71 (IC 95%, 1,31 a 5,61) e o número de pacientes que foi necessário tratar (NNT) foi de 1,85 (IC95%, 1,19 a 4,21) para observar um paciente adicional apenas sonolento, 15 minutos após o início da sedação no grupo dexmedetomidina. Também o RR foi de 9,42 (IC95%, 1,41 a 62,80), e o NNT, de 1,42 (IC 95%, 1,0 a 2,29) para requerer analgesia adicional. Entretanto, no pós-operatório, o grupo dexmedetomidina apresentou maior redução na pressão arterial e na frequência cardíaca e sobretudo, maior nível de sedação.

Dexmedetomidina isolada não foi tão eficaz quanto propofol combinado a fentanil para promover sedação consciente durante a CPER. Além disso, foi associada com maior instabilidade hemodinâmica e tempo de recuperação prolongado.

**Palavras-chave:** Dexmedetomidina; endoscopia; colangiopancreatografia endoscópica retrógrada; sedação.

## ABSTRACT

Propofol is a widely used therapeutic for conscious sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), and dexmedetomidine has sedative properties of equivalent efficacy.

The aim of this study was to examine the hypothesis that dexmedetomidine is as effective as propofol combined with fentanyl for providing conscious sedation during ERCP.

A randomized clinical trial, blind and double-dummy, was conducted where twenty-six adults with physical status I-III according to the American Society of Anesthesiology were studied. Patients were randomized to receive propofol ( $n=14$ ) (target plasma concentration ranged from 2 to 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) combined with fentanyl (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) or dexmedetomidine ( $n=12$ ) (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  over 10 min), followed by 0.2 to 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Additional sedatives were used if adequate sedation was not achieved at the maximum dose allowed.

The main outcomes were sedation level that was assessed by the Richmond Agitation-Sedation Scale and the demand for additional sedatives. The secondary outcomes were the effects on hemodynamic and respiratory parameters, which included heart rate, blood pressure, oxygen saturation, partial pressure of exhaled carbon dioxide and respiratory rate.

In sedation, the relative risk (RR) was 2.71 (95% CI, 1.31 to 5.61) and number of patients needed to treat (NNT) was 1.85 (95% CI, 1.19 to 4.21) to observe one additional patient only drowsiness 15 minutes after beginning of sedation in the dexmedetomidine group. Also, the RR was 9.42 (95% CI, 1.41 to 62.80) and NNT 1.42 (95% CI, 1.0 to 2.29) to require additional analgesic. However, in the postoperative period, the dexmedetomidine group had a greater reduction in blood pressure and heart rate, and especially greater sedation level.

Dexmedetomidine alone was not as effective as propofol combined with fentanyl for providing conscious sedation during ERCP. Furthermore, it was associated with more hemodynamic instability and prolonged recovery.

**Key words:** Dexmedetomidine; Endoscopy; Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography; Sedation.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	Esquema da estratégia de busca da revisão bibliográfica .....	19
<b>Quadro 1</b>	Níveis de sedação de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologia .....	24
<b>Figura 2</b>	Modelo tricompartmental aberto .....	46
<b>Quadro 2</b>	Escala Richmond de Agitação-Sedação (RASS) .....	50
<b>Figura 3</b>	Inter-relações entre qualidade de sedação e potenciais fatores interferentes.....	53
<b>Quadro 3</b>	Escala de graduação de dificuldade da CPER.....	57
<b>Figura 4</b>	Posicionamento do paciente.....	57
<b>Figura 5</b>	Monitor cardíaco.....	58
<b>Figura 6</b>	Capnógrafo.....	58
<b>Figura 7</b>	Fluxo de administração dos tratamentos.....	59
<b>Figura 8</b>	Escala dos diferentes momentos de aferição das variáveis .....	60
<b>Figura 9</b>	Variação do nível de sedação nos grupos propofol (P) e dexmedetomidina (D), avaliada pela escala RASS, durante o procedimento.....	64
<b>Figura 10A-D</b>	Variação da PAM, FC, FR e SpO <sub>2</sub> nos grupos propofol e dexmedetomidina nos diferentes tempos do procedimento.....	66

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características basais dos pacientes.....	62
<b>Tabela 2</b>	Duração do exame, tipo de CPER e dose das drogas sedativas.....	63

## LISTA DE ABREVIATURAS

- ACP** – Analgesia Controlada pelo Paciente
- ASA** – Sociedade Americana de Anestesiologia
- BIS** – *Bispectral Index*
- bpm** – batimentos por minuto
- BZD** – Benzodiazepínico
- CCA** – Centro Cirúrgico Ambulatorial
- CPER** – Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada
- EGD** – Esofagogastroduodenoscopia/Endoscopia Gastroduodenal
- FC** – Frequência Cardíaca
- FR** – Frequência Respiratória
- GABA** – Ácido Gama- Amino Butírico
- HCPA** – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- mmHg** – milímetros de mercúrio
- mpm** – movimentos por minuto
- PAM** – Pressão Arterial Média
- PETCO<sub>2</sub>** – Pressão parcial exalada de dióxido de carbono
- RASS** – Escala Richmond de Agitação-Sedação
- SNC** – Sistema Nervoso Central
- SpO<sub>2</sub>** – Saturação de oxigênio na hemoglobina
- t<sub>1/2</sub>** – Meia-Vida
- TCI** – Infusão alvo-controlada
- UTI** – Unidade de Tratamento Intensivo
- UCI** – Unidade de Cuidado Intensivo

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	20
2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS .....	20
2.2 ASPECTOS CONCEITUAIS .....	22
2.2.1 Sedação .....	23
2.2.2 Consciência, memória, ansiedade e dor .....	25
2.3 SISTEMAS NEUROBIOLÓGICOS ALVO DOS FÁRMACOS SEDATIVOS .....	27
2.3.1 Sistema opióide .....	28
2.3.2 Sistema gabaérgico .....	29
2.3.3 Sistema noradrenérgico .....	30
2.4 FÁRMACOS ANALGÉSICOS E HIPNÓTICOS UTILIZADOS NO ESTUDO .....	32
2.4.1 Fentanil .....	32
2.4.2 Propofol .....	35
2.4.3 Dexmedetomidina .....	37
2.4.3.1 Farmacocinética .....	38
2.4.3.2 Farmacodinâmica .....	39
2.4.3.3 Evidências de uso experimental .....	39
2.4.3.4 Evidências de uso clínico .....	40
2.4.3.4.1 Uso em Unidade de Terapia Intensiva .....	40
2.4.3.4.2 Uso como adjuvante em anestesia .....	41
2.4.3.4.3 Efeito na função respiratória .....	42
2.4.3.4.4 Efeito na resposta hemodinâmica .....	43
2.4.3.4.5 Efeito analgésico .....	45
2.4.3.4.6 Uso em sedação para exames endoscópicos .....	45
2.5 MODO DE ADMINISTRAÇÃO DOS SEDATIVOS .....	46
2.6 MÉTODOS PARA AVALIAR O NÍVEL E A QUALIDADE DE SEDAÇÃO .....	49

<b>3 JUSTIFICATIVA</b>	51
<b>4 MARCO TEÓRICO</b>	52
<b>5 OBJETIVOS</b>	54
5.1 OBJETIVO GERAL	54
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	54
<b>6 AMOSTRAGEM E MÉTODOS</b>	55
6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	55
6.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	55
6.3 AMOSTRAGEM	55
6.3.1 Critérios de inclusão	55
6.3.2 Critérios de exclusão	55
6.4 ASPECTOS ÉTICOS	56
6.5 AVALIAÇÃO DO ESTADO CLÍNICO DO PACIENTE	56
6.6 GRAU DE DIFICULDADE DO PROCEDIMENTO	56
6.7 ENDOSCOPISTAS	57
6.8 VARIÁVEIS AFERIDAS	58
6.9 PROTOCOLO DE SEDAÇÃO	58
6.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA	60
<b>7 RESULTADOS</b>	62
7.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	62
7.2 CARACTERÍSTICAS DOS EXAMES	62
7.3 EFEITO DOS TRATAMENTOS SOBRE A SEDAÇÃO	63
7.4 EFEITO DOS TRATAMENTOS SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA	65
7.5 EFEITO DOS TRATAMENTOS SOBRE A FREQUÊNCIA CARDÍACA	65
7.6 EFEITO DOS TRATAMENTOS SOBRE A FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA E A SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO NA HEMOGLOBINA E NA PRESSÃO PARCIAL EXALADA DE DIÓXIDO DE CARBONO	65
<b>8 DISCUSSÃO</b>	67
<b>9 CONCLUSÕES</b>	71
<b>10 PERSPECTIVAS FUTURAS</b>	72
<b>REFERÊNCIAS</b>	73

<b>ANEXOS</b> .....	93
<b>ANEXO A</b> - Artigo Original .....	94
<b>ANEXO B</b> - Carta de Aceite da Gastrointestinal Endoscopy.....	104
<b>ANEXO C</b> - Consentimento Informado.....	106
<b>ANEXO D</b> - Questionário de Avaliação Clínica Pré-Exame .....	108
<b>ANEXO E</b> – Escala Richmond de Agitação – Sedação Trans Exame.....	111
<b>ANEXO F</b> - Avaliação da Sedação/Agitação Pós-Exame .....	112
<b>ANEXO G</b> - Grade do Anestesiologista .....	113

## 1 INTRODUÇÃO

Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) é um exame utilizado para visualizar os ductos biliares e pancreáticos e qual possibilita o diagnóstico, orienta a conduta terapêutica e, muitas vezes permite realizar o tratamento da obstrução das vias biliares. É um exame invasivo que produz dor e desconforto, o que torna indispensável a sedação (JOWELL; EISEN; ONKEN; BUTE; GINSBERG, 1996; KARAN; BAILEY, 2004a, 2004b). O uso de sedação na endoscopia gastrointestinal aumentou sensivelmente nos últimos treze anos, possivelmente por fatores relacionados à demanda dos procedimentos endoscópicos, aliados ao aumento de fármacos disponíveis, equipamentos eletrônicos para sua administração e pela melhora dos parâmetros de monitorização (HEUSS; FROELICH; BEGLINGER, 2005).

A sedação consciente é uma modalidade das mais amplamente utilizadas pelos endoscopistas, determinada por fármacos depressores do sistema nervoso central (SNC), em doses que permitam obter analgesia, ansiólise e manutenção da ventilação. Os fármacos com propriedades hipnótico-sedativas mais amplamente utilizados, são benzodiazepínicos, propofol e opióides. No entanto, a utilização desses agentes tem como riscos inerentes depressão das funções cognitiva, respiratória e cardiovascular (FAIGEL et al., 2002; KARAN; BAILEY, 2004b).

O sedativo ideal deveria apresentar reduzido tempo de latência, meia-vida curta, fácil administração, poucos efeitos adversos, reduzido potencial de interação medicamentosa, baixo custo, além de induzir sedação apropriada às exigências do exame com estabilidades hemodinâmica e respiratória (OSTERMANN; KEENAN; SEIFERLING; SIBBALD, 2000). Um agente sedativo com algumas dessas potenciais vantagens é a dexmedetomidina, disponibilizada para uso clínico na última década.

Tendo em conta os potenciais efeitos deletérios da sedação inadequada em exames endoscópicos, tais como dor, ansiedade, desconforto, isquemia miocárdica e depressão respiratória, tornam-se prementes estudos com metodologia apropriada para avaliar novos agentes farmacológicos e o impacto de seu efeito sobre esses desfechos clínicos. Especialmente porque os esquemas de sedação vigentes em exames invasivos têm sido mais consagrados pelo uso do que por evidências científicas de boa qualidade metodológica. É nesse cenário que se insere o presente estudo, cuja finalidade é comparar a qualidade da sedação da dexmedetomidina

com o propofol associado a fentanil durante a CPER, tendo como desfechos a qualidade de sedação avaliada pela agitação, dor, ansiedade e parâmetros hemodinâmicos e respiratórios.

Para desenvolver o tema procurou-se suporte em estudos experimentais, observacionais, ensaios clínicos randomizados, cegos ou duplo-cegos e controlados. Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: consulta às bases de dados MEDLINE® (de 1960 a 2007) (PubMed®), ao site da Livraria COCHRANE – Registro Cochrane de Ensaio Controlado (de 1977 a nov. 2006) e ao Banco de Teses da CAPES. As referências bibliográficas dos artigos identificados foram revisadas para localizar referências não contempladas na busca. Também foram utilizados livros-texto e monografias para identificar materiais relevantes.

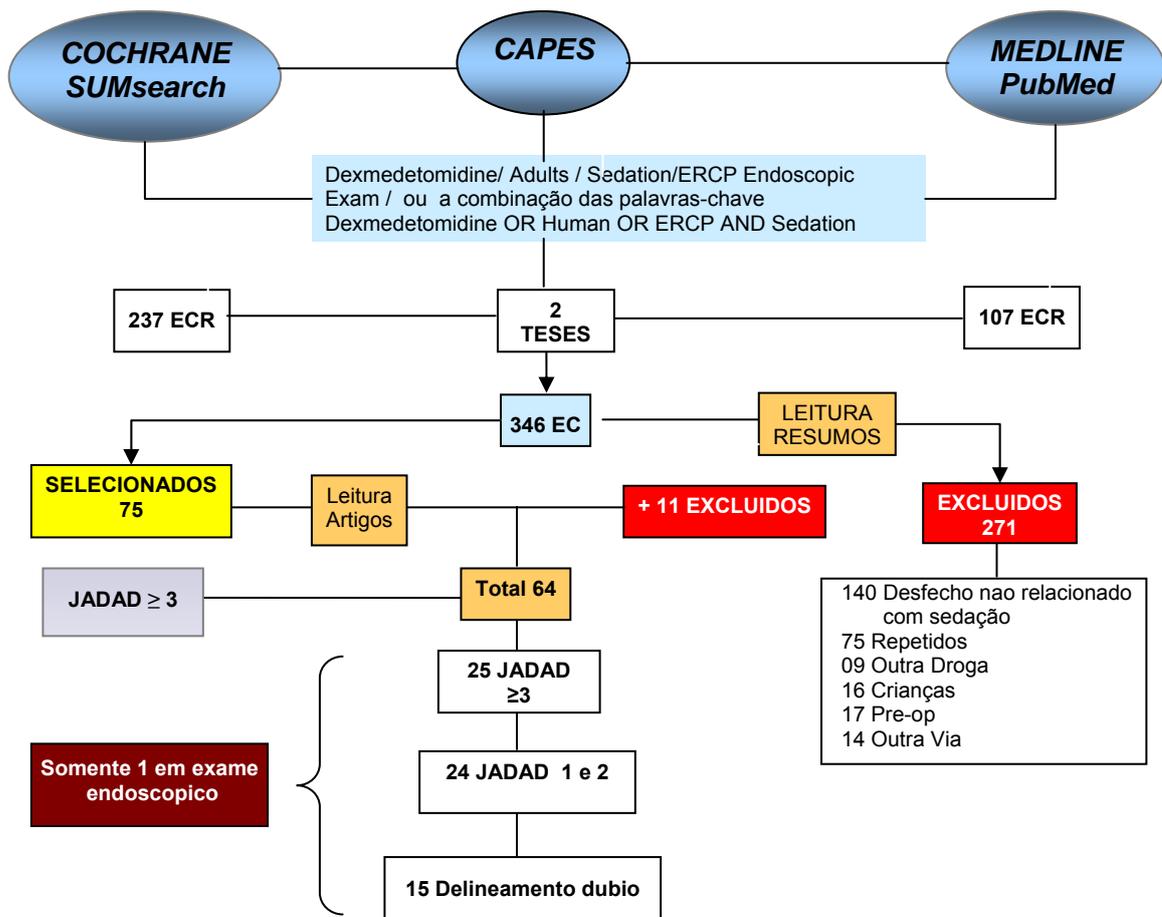
Foram incluídos na revisão, referente aos aspectos de eficácia, somente ensaios clínicos randomizados, cegos ou duplo-cegos e metanálises cujo fator tivesse sido a dexmedetomidina intravenosa, e o desfecho, sedação e/ou analgesia perioperatória ou pós-operatória ou em exames endoscópicos. Também foram incluídos estudos cujos desfechos fossem hemodinâmicos e respiratórios. Quanto à idade, os pacientes deveriam ser adultos maiores de 18 anos. Após essa avaliação inicial, os artigos foram classificados de acordo com os critérios de qualidade descritos por Jadad et al. (1996), cuja pontuação varia de zero a cinco. De acordo com os escores dessa escala, estudos com escores inferiores a 3 são considerados de pobre qualidade metodológica.

Foram selecionados artigos usando-se as seguintes palavras-chave: *dexmedetomidine, adults, sedation, ERCP, endoscopic exam* ou a combinação das palavras-chave (*dexmedetomidine OR human OR ERCP AND sedation*).

No Registro Cochrane de Ensaio Controlado (de 1977 a novembro 2007), foram localizados 237 ensaios clínicos controlados, adotando-se como indicador de busca a palavra *dexmedetomidine*, e 107 ensaios clínicos randomizados no MEDLINE® (PubMed®). No banco da CAPES foram localizadas duas teses. No total, foram localizados 346 resumos, no entanto, 271 foram excluídos, pois em 140 deles o desfecho não estava relacionado à sedação, 75 estavam repetidos nas bases de dados, 9 se relacionavam a outra droga, 16 diziam respeito a crianças, 17 avaliavam o uso da dexmedetomidina pré-operatório e 14 utilizavam vias de administração intratecal ou intramuscular. Permaneceram 75 artigos selecionados para avaliação, dos quais somente um teve como desfecho sedação em exame endoscópico

(colonoscopia). Após leitura completa dos artigos restantes, foram excluídos mais 11 artigos, por não preencherem os critérios de inclusão. Assim, o número total de estudos analisados para avaliar os parâmetros de eficácia incluídos na revisão final foi de 64. Desses, 25 alcançaram escore igual ou superior a 3 na escala de Jadad, 24 tinham escores entre 1 e 2 e 15 apresentavam delineamento dúbio.

Quando analisada a qualidade dos estudos considerando os desfechos hemodinâmica, farmacocinética e farmacodinâmica, 10 atingiram escores Jadad igual ou superior a 3, e 5, escores 1 e 2. Dos 15 estudos que haviam definido como desfecho primário a sedação, 5 alcançaram escores Jadad igual ou superior a 3, e 12, entre 1 e 2. Dentre os que avaliaram os efeitos da dexmedetomidina sobre a ventilação, 5 atingiram escores igual ou superior a 3 e, dos 10 estudos que avaliaram os efeitos analgésicos como desfecho primário, 5 alcançaram escore Jadad igual ou superior a 3, e 5, entre 1 e 2 (figura 1).



**Figura 1** - Esquema da estratégia de busca da revisão bibliográfica.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

Sedação é um estado de depressão da consciência induzido por psicofármaco ou psicotrópico. Seu uso, terapêutico e não-terapêutico, data de longo tempo, pois o conhecimento dos sedativos remonta ao emprego do etanol e do ópio. O termo sedação define uma condição que contempla desde a atenuação mínima da consciência até sua depressão completa, que caracteriza o coma. A Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) a define como um estado de depressão da consciência com ou sem analgesia, dose e agente-dependente (KEATS, 1978; ODOM-FORREN; WATSON, 2005).

A primeira descrição sobre sedativo hipnótico se relaciona ao álcool etílico, derivado do processo de fermentação natural. No curso do tempo, o uso medicinal do etanol se manteve como um ingrediente vital para a fabricação de diversas soluções contendo ópio, hioscamina e escopolamina e outras plantas utilizadas para propósitos terapêuticos (COLSON, 2005). Outro agente adotado desde os primórdios em sedações foi o ópio, que é extraído da papoula, nome popular de *Papaver somniferum*. O conhecimento sobre o ópio remonta talvez à pré-história ou, pelo menos, a períodos históricos muito distantes. A evidência mais antiga do cultivo da papoula data de 5.000 a.C. e foi deixada pelos sumérios, descrita em um ideograma como a “planta da alegria” (COHEN, 1969). Também existem registros de sua utilização no século XV a.C. no Egito e no século VII a.C. na Grécia (KRITIKOS, 1968). No entanto, as propriedades analgésicas do ópio passaram a ser reconhecidas a partir dos romanos (COLSON, 2005). Coube a Paracelso, médico suíço que viveu entre 1493 e 1591, no início do Renascimento, reintroduzir na Europa Ocidental o uso do ópio na medicina (BARAKA, 2000). A primeira injeção intravenosa de uma droga contendo ópio foi realizada por Robert Boyle e Christopher Wren em 1657, em um cão. Somente oito anos após foi aplicada a primeira injeção intravenosa de ópio com o objetivo de produzir anestesia em um paciente (CALVERLEY, 1999).

Por volta da metade do século XIX foram introduzidos como sedativo-hipnóticos os sais de brometo. O primeiro barbitúrico, o barbital, foi sintetizado em 1903, seguido pelo fenobarbital em 1912. O hexobarbital foi o primeiro barbitúrico de curta ação

administrado intravenosamente, em 1927. Os tiobarbituratos (tiopental e tiamilal) foram sintetizados em 1932 e desses o tiopental foi o primeiro a ser usado clinicamente. O meprobamato surgiu no início de 1950 como uma nova classe de tranqüilizante menor. Posteriormente, na década de 1960, surgiram os benzodiazepínicos. Desses, o clodiazepóxido foi o primeiro a ser usado clinicamente, em 1961. A classe dos benzodiazepínicos iniciou uma nova era dos sedativo-hipnóticos, com maior especificidade para ansiólise do que os outros agentes sedativos que os precederam. Nas décadas subseqüentes, outros benzodiazepínicos foram introduzidos no arsenal terapêutico, tais como o lorazepam, o diazepam e o midazolam, que têm sido amplamente usados para sedação, ansiólise, amnésia e anestesia (REVES; FRAGEN; VINIK; GREENBLATT, 1985).

Nas décadas que se sucederam à descoberta dos benzodiazepínicos, o grande avanço da indústria farmacêutica disponibilizou inúmeros agentes com distintas propriedades sedativo-hipnóticas, como a cetamina e o etomidato, em 1972. E, em 1989, o propofol foi aprovado para uso clínico nos Estados Unidos e Europa (COLSON, 2005). O último tem sido amplamente empregado em sedação e anestesia por suas atrativas propriedades farmacológicas, como: rápido início de efeito e curta duração. Em exames endoscópicos, a descrição de agentes sedativos ocorreu na década de 1970, quando a CPER surgiu como um exame diagnóstico que permitiu visualizar a árvore biliar. Os fármacos para sedação e analgesia na CPER têm sido estudados desde a introdução da técnica (ATLURI; RAVRY, 1978; HARRISON; MACKAY; SHEPHERD, 1981; WHORWELL; SMITH; FOSTER, 1976), a fim de melhorar o conforto e a segurança dos procedimentos (DANESHMEND; BELL; LOGAN, 1991; KEEFFE; O'CONNOR, 1990). Ao mesmo tempo, têm sido avaliados aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos das drogas, suas interações (MCCLUNE; MCKAY; WRIGHT; PATERSON; CLARKE, 1992) e complicações (BELL; BOWN; MORDEN; COADY; LOGAN, 1987a; BELL et al., 1987b; GRIFFIN; CHUNG; LEUNG; LI, 1990; WOODS; CHUNG; LEUNG; CHAN; LI, 1989), o tempo de permanência do paciente na unidade de endoscopia digestiva após o procedimento (FANTI et al., 2004) e seus efeitos sobre a cognição (SARASIN; GHONEIM; BLOCK, 1996).

Evidentemente que os avanços no processo diagnóstico da CPER foram paralelos aos dos exames endoscópicos de outros seguimentos do tubo digestivo, pois se sabe que o desenvolvimento técnico de diferentes endoscópios, como o

gastroscópio flexirrígido desenvolvido por Schindler e Wolf em 1932, marcou a história da endoscopia, ao permitir inspecionar a maior parte do estômago. No entanto, o uso desse aparelho foi pouco aceito pela comunidade médica até a criação do fibroscópio por Hiroshowitz em 1958, que propiciou visualizar o duodeno (SIEGEL, 1992). A CPER iniciou em 1968 com a visualização e canulação da papila de Vater por McCune, Shorb e Moscovitz (1988). O uso terapêutico desse exame ocorreu em 1974 em uma esfínterectomia (CLASSEN, 1986) e na colocação de endoprótese biliar sete anos após (HUIBREGTSE; HAVERKAMP; TYTGAT, 1981). Além desses, os procedimentos terapêuticos alcançados com a CPER abrangem extração de cálculos através de balão ou cesta, litotripsia mecânica ou eletro-hidráulica, laserterapia, drenagem por suspeita de obstrução biliar maligna, através de técnicas de perfusão como dreno nasobiliar, endopróteses, tratamento da estenose pancreática, sépsis biliar e colangiopatia da síndrome da imunodeficiência adquirida dentre outras (CHEN et al., 2005). O alcance diagnóstico da CPER abrange: canulação e colangioscopia peroral; avaliação da colestase ou pancreatite inexplicada, avaliação de pseudocistos; diagnóstico e tratamento de complicações pré e pós-operatórias biliares e realização de manometria biliar em disfunção do esfíncter de Oddi (OSTROFF, 1998; SIEGEL, 1992).

A CPER é geralmente um exame prolongado, conduzido em sala escura, com o paciente deitado em pronação. Segundo Siegel (1992), esta posição facilita a visualização radiológica do ducto pancreático e da via biliar e permite que o endoscopista posicione o endoscópio diretamente dentro do duodeno, com a mínima manipulação ou mudança de decúbito do paciente. No entanto, esse procedimento é doloroso e desconfortável, tornando a sedação parte essencial à execução do mesmo, com finalidade de diminuir os níveis de consciência, memória, ansiedade e dor.

## 2.2 ASPECTOS CONCEITUAIS

O presente estudo prioriza o estabelecimento de conceitos que compreendam o estado da sedação, com o intuito de uniformizar o significado ao longo do texto. Além disso, descreve os fármacos sedativos incluídos no escopo do trabalho e os sistemas neurobiológicos alvo dos mesmos. Apresenta também o modo de

administração, as estratégias de avaliação das respostas aos sedativos e as evidências de estudos experimentais e clínicos sobre o uso da dexmedetomidina, fármaco que motivou a execução desta investigação.

### 2 2.1 Sedação

A sedação, estado de depressão da consciência com analgesia induzido por drogas, permite ao paciente responder a estímulos verbais, acompanhados ou não pelo estímulo tátil (KEATS, 1978). A ASA estabelece três níveis de sedação, que podem variar de mínima a profunda (quadro 1). Esses estágios representam um grau progressivo de depressão do sistema nervoso central com alterações dos níveis de cognição, consciência, responsividade aos estímulos e depressão de reflexos e das funções respiratória e cardiovascular. A intensidade de resposta sedativa é dependente do fármaco, da dose e da via de administração (ODOM-FORREN; WATSON, 2005). Na **sedação mínima** há redução do medo e da ansiedade, além de leve depressão do estado cognitivo. O paciente encontra-se desperto, com reflexos preservados. Na **sedação moderada ou consciente**, existe depressão mínima do nível de consciência, com manutenção dos reflexos protetores da via aérea, como tosse e deglutição. Ainda responde apropriadamente a estímulos físicos ou verbais. Na **sedação profunda**, o paciente não é facilmente acordado, mas pode responder a estímulos verbais e dolorosos; nesse estágio a capacidade de manter a função ventilatória fica prejudicada. Na **anestesia**, o grau sedação é extremo, pois ocorre perda da consciência, sem possibilidade de o paciente despertar, mesmo com estímulos dolorosos (McCARTHY, 1984). Ressalta-se que a sedação na CPER tem como finalidade primordial atenuar a consciência, a memória, a dor, o medo e a ansiedade, mas é desejável que a função respiratória seja preservada.

**Quadro 1** - Níveis de sedação de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologia

	<b>Sedação Mínima</b>	<b>Sedação Moderada</b>	<b>Sedação profunda</b>	<b>Anestesia Geral</b>
Responsividade	Resposta normal ao estímulo verbal ou tátil; entende e responde às perguntas	Resposta a estímulo verbal ou tátil; possibilidade de amnésia	Sem resposta a comando verbal; possibilidade de resposta a estímulos dolorosos	Ausência de consciência; sem resposta a estímulo verbal
Via aérea/reflexos protetores	Não afetada	Mantida	Possível necessidade de suporte ventilatório	Ventilação geralmente prejudicada, pois há depressão do tônus muscular; geralmente necessita de suporte ventilatório ex: via nasal ou máscara
Padrão ventilatório	Não afetado	Adequado, pode necessitar de O <sub>2</sub> suplementar	Possivelmente inadequado; indicação de suplementação de oxigênio	Prejudicado, geralmente necessita de suporte na ventilação ex: pressão positiva na ventilação
Função cardiovascular	Não afetada	Estável	Estável	Pode estar prejudicada com necessidade de fluidos e vasopressor

Fonte: Adaptado de Colson (2005).

### 2.2.2 Consciência, memória, ansiedade e dor

A consciência pode ser definida como o estado de alerta de si próprio e do ambiente, ou como o somatório do estado mental que inclui o alerta, a atenção, a senso-percepção e a memória. Os estados de consciência podem variar do coma à vigília. A ativação da formação reticular ascendente tem sido reconhecida como o principal substrato da vigília. Durante a vigília, a pessoa responde a estímulos sensoriais provenientes do ambiente e apresenta comportamento ativo com intensa atividade motora e locomotora, a postura é muito dinâmica e muda constantemente, apoiada em certo tônus muscular. Em certas situações, como na sedação e na anestesia, o nível de consciência pode ser uma experiência indesejável e prejudicial. O relato de consciência transoperatória tem sido vinculado a transtornos do pânico, porém as evidências de causalidade ainda são fracas. No entanto, em situações como sedação para procedimentos dolorosos e anestesia, deve-se evitar a memória e a consciência, pelos potenciais danos decorrentes. O arsenal farmacológico disponível possibilita intervenções com bom potencial para bloquear ou atenuar esses processos, como a utilização de agentes que conhecidamente interferem nos processos da memória e aprendizagem como, por exemplo, os benzodiazepínicos.

A memória é a aquisição, a formação, a conservação e a evocação de informações. A aquisição é também chamada aprendizagem. A *evocação* é a recordação, lembrança, recuperação (IZQUIERDO, 2002). A memória pode ser classificada de acordo com a sua função, duração e conteúdo. A memória de trabalho é um tipo de memória de função, que tem como característica ser muito breve e fugaz. É usada para gerenciar a realidade e determinar o contexto de fatos e acontecimentos, não deixa traços e não produz arquivos. Seu breve e fugaz processamento parece depender fundamentalmente da atividade elétrica dos neurônios do córtex pré-frontal. Além disso, o córtex pré-frontal recebe axônios procedentes de regiões cerebrais vinculadas à regulação dos estados afetivos, da consciência e das emoções. Quanto ao tipo de conteúdo, a memória pode ser *declarativa* e *procedural*. Esse tipo de memória registra fatos, eventos ou conhecimento. As memórias *procedurais* ou *memórias de procedimentos* expressam a capacidade ou habilidade motora ou sensorial e o que habitualmente se denomina de hábitos, como dirigir, nadar, andar de bicicleta. Esse tipo de memória pode ainda ser dividido em *explícita* ou *implícita* (DANION; MEULEMANS; KAUFFMANN-MULLER; VERMAAT, 2001). A

*implícita* é adquirida de forma mais ou menos automática; a *explícita* é adquirida com plena intervenção da consciência. No momento da formação da memória, a amígdala basolateral recebe o impacto inicial de hormônios periféricos como corticosteróides e adrenalina. Essas substâncias modulam a memória no núcleo amigdaliano, que, uma vez ativado, faz com que as memórias se gravem. Quanto ao tempo, a memória pode ser classificada como: curta, longa e remota. As memórias declarativas de *longa duração* permanecem por muitos meses ou anos e costumam ser denominadas *memórias remotas*. Por outro lado, convencionou-se denominar memória de *curta duração* aquela que se mantém por poucas horas, justamente o tempo necessário para que as memórias de longa duração se consolidem.

A sedação, além de minorar a formação da memória, visa atenuar o medo e a ansiedade que antecedem exames invasivos ou cirurgias. O *medo* é um componente adaptativo frente a um estímulo conhecido, com potencial para induzir dano (MILLAN, 2003), enquanto a *ansiedade* é um conjunto de manifestações comportamentais dividido em *estado* (específica da situação) e *traço* (características de personalidade) (SPIELBERGER, 1983). A ansiedade e o medo produzem manifestações psicológicas e mudanças fisiológicas pela ativação do sistema nervoso simpático, como taquicardia, taquipnéia e aumento da pressão arterial. Às vezes isso pode ser percebido como palpitação. Ocorrem ainda tremores e sudorese, particularmente nas mãos. Também a respiração é afetada, com a sensação de falta de ar e de sufocação, acompanhada de hiperventilação. A divisão parassimpática também pode ser ativada, determinando hipersecreção gástrica, aumento da motilidade intestinal e urgência para micção e defecação (GRAEF, 1999).

Adicionalmente à ansiólise, a sedação visa reduzir a dor, que é definida como uma experiência emocional desagradável, associada ao dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tais danos (FIELDS, 1995). Essa definição galgou espaço a partir da década de 60, quando Melzack e Casey (1968) e Melzack e Wall (1965) desenvolveram um modelo para explicar como o dano tecidual concomitantemente ativa os componentes afetivo, sensorial e motivacional da dor. A partir de então, a natureza e a intensidade da dor passaram a ser consideradas conseqüências dos mecanismos sensoriais, afetivos e cognitivos derivados do dano tecidual. Sendo assim, a dor não pode ser entendida como simples fenômeno sensitivo. Reconhece-se, hoje, que a dor possui componente perceptivo-discriminativo que permite identificar o estímulo como doloroso e localizar onde a lesão ocorreu e a reação à dor.

Portanto, a dor e os sinais nociceptivos podem exercer forte influência nas funções motora e autonômica e no estado emocional. Está também claro que a percepção da dor pode ser fortemente modulada por sistemas descendentes que se originam em várias zonas do cérebro que mantêm a inibição tônica do sistema nociceptivo (STAMPFORD, 1995). Essa modulação pode levar tanto à *upregulation* quanto à *down regulation* da percepção da dor (CERVERO; LAIRD, 1996). Estudos de imagem funcional têm mostrado evidências do envolvimento de múltiplos centros na ativação do sistema nociceptivo e sua associação com áreas que controlam as funções motora e autonômica e o estado emocional. Essas regiões do cérebro abrangem o sistema límbico e áreas como a substância cinzenta periaquedutal, que fornecem substrato anatômico para as interações entre nocicepção, estado emocional e atividade autonômica (CHAPMAN, 1996). Por exemplo, o gânglio basal e a região da substância cinzenta periaquedutal tanto recebem informações nociceptivas, quanto coordenam importantes aspectos do movimento e do controle motor (CHUDLER; DONG, 1995). Então, tais evidências demonstram considerável sobreposição entre esses sistemas neurobiológicos, que são alvo dos fármacos sedativos e os sistemas neurotransmissores da dor e aqueles que controlam o estado emocional (CHUDLER; DONG, 1995).

### 2.3 SISTEMAS NEUROBIOLÓGICOS ALVO DOS FÁRMACOS SEDATIVOS

Os fármacos sedativos agem em estruturas cerebrais diversas, incluindo o sistema límbico (GRAEF, 1999; IVERSEN; KUPFERMAN; KANDEL, 2000), que foi inicialmente definido pelo conceito anatômico, incluindo hipotálamo, mesencéfalo e substância cinzenta periaqueductal. Posteriormente, ganhou conotação funcional com base em evidências experimentais e clínicas por exercer papel fundamental no controle das emoções e, mais recentemente, conotação neuroquímica, pela riqueza de neuropeptídeos do conjunto de estruturas nucleares que o constituem (IVERSEN; KUPFERMAN; KANDEL, 2000). A presente revisão, focaliza os sistemas neuroquímicos alvo da ação dos fármacos com efeito sedativo envolvidos nesta investigação, como opióide, gabaérgico e noradrenérgico.

### 2.3.1 Sistema opióide

O sistema opióide é componente importante dos sistemas moduladores descendentes inibitórios de dor. Possui receptores específicos, subclassificados em  $\mu_1$  e  $\mu_2$ ,  $\delta_1$  (espinhal) e  $\delta_2$  (supra-espinhal),  $\kappa$  e  $\sigma$  (MARTIN; EADES; THOMPSON; HUPPLER; GILBERT, 1976). Esses receptores localizam-se abundantemente no hipocampo, no núcleo magno da rafe e ventromedial, na substância cinzenta periaqueductal e na substância gelatinosa. A distribuição não é uniforme, assim como a sensibilidade aos peptídeos opióides e opióides exógenos (PASTERNAK; CHILDERS; SNYDER, 1980). Em nível espinhal, 70% dos receptores são  $\mu$ , 24%  $\delta$  e 6%  $\kappa$ . Aproximadamente 70% dos receptores  $\mu$  são pré-sinápticos. Os receptores  $\kappa$  parecem localizar-se mais em estruturas pós-sinápticas (ELDE et al., 1995). Os receptores opióides estão acoplados a proteínas-G inibitórias. A interação do opióide com o receptor ativa os canais de potássio, fecha os de cálcio ou produz ambos os efeitos, o que diminui a liberação de neurotransmissores pré-sinápticamente e, pós-sinápticamente, eleva o limiar de despolarização, inibindo a liberação do glutamato, da substância P e de outros neurotransmissores dos neurônios sensitivos (TERMAN; BONICA, 2001).

Muitos neurônios da lâmina marginal do corno dorsal da medula (lâmina I) respondem exclusivamente a estímulos nocivos, sendo denominados neurônios nociceptivos específicos. Parte dos seus sinais é modulada, na substância gelatinosa (lâmina II), por interneurônios inibitórios do sistema opióide (IRWIN; HOUDER; BENNETT; HENDERSHOT; SEEVERS, 1951; KANDEL; SCHWARTZ; JESSEL, 2000). Podem ser também modulados em outros sítios ricos em receptores opióides, como a substância cinzenta periaqueductal e a medula ventral (KANDEL; SCHWARTZ; JESSEL, 2000). Os peptídeos opióides endógenos que agem nesses receptores são encefalinas, endorfinas e dinorfinas.

As encefalinas (leucina e metionina) são pentapeptídeos. A  $\beta$ -endorfina é derivada da pró-opiomelanocortina, um polipeptídeo expresso na hipófise, que também origina o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Ambos,  $\beta$ -endorfina e ACTH, são liberados na circulação em resposta ao estresse. Os genes dos três peptídeos opióides são distribuídos diferentemente no sistema nervoso central, em regiões associadas com o processamento e modulação da nocicepção. Os corpos neuronais e os

axônios terminais da substância cinzenta periaqueductal, da medula rostroventral e do corno posterior da medula, particularmente as lâminas I e II, contêm dinorfinas e encefalinas, enquanto a  $\beta$ -endorfina está confinada primariamente aos neurônios hipotalâmicos, que enviam projeções para a substância cinzenta periaqueductal e para os núcleos noradrenérgicos do tronco cerebral (KANDEL; SCHWARTZ; JESSEL, 2000; TERMAN; BONICA, 2001).

A analgesia opióide via sistemas endógenos inibidores de dor foi demonstrada primeiramente por Irwin et al. (1951). Seu estudo foi ignorado até o início de 1970, quando Reynolds (1969) demonstrou a existência de um circuito modulador que suprimia intensamente a dor. Vários trabalhos produziram informações detalhadas sobre os circuitos envolvidos (JANAL; COLT; CLARK; GLUSMAN, 1984; MAYER; MANNING, 1995; MAYER; WOLFLE; AKIL; CARDER; LIEBESKIND, 1971; SATO; TAKAGI, 1971; TSOU; JANG, 1964). Dois importantes fatos foram paralelamente descobertos: primeiramente, a existência de grande quantidade de receptores opióides em substância cinzenta periaqueductal e periventricular (MAYER et al., 1971; TSOU; JANG, 1964); posteriormente, o efeito analgésico produzido pela estimulação cerebral e mediado por sistemas moduladores descendentes da dor (MAYER et al., 1971). Neste estudo, o fármaco cujo alvo é esse sistema, é o fentanil.

### 2.3.2 Sistema gabaérgico

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. Os neurônios gabaérgicos estão distribuídos extensivamente no cérebro (MUGNANI; OERTEL, 1985) e exercem efeitos pré-sinápticos (sinapses axônio-axônicas) ou pós-sinápticos. Os receptores GABA são compostos por duas subunidades  $\alpha$ , duas  $\beta$  e uma  $\gamma$ , e a união delas delimita um canal de cloreto (McCAULEY; GEE; YAMAMURA, 1994). Esses receptores têm complexa estrutura, com sítios de ligação para GABA, barbitúricos, picrotoxina, neuroesteróides, etanol e anestésicos gerais. O neurotransmissor liga-se a três tipos de receptores, GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> e GABA<sub>C</sub>, diferenciados pela seletividade agonista-antagonista (BORMANN, 1988; OLSEN; VENTER, 1986). Os sítios de maior densidade de receptores GABA<sub>A</sub> são o córtex, o hipotálamo, o cerebelo, o hipocampo e o núcleo estriado, mas eles também são encontrados no mesencéfalo, na ponte e na medula espinhal

(CHUDLER; DONG, 1995). Altas concentrações de GABA<sub>B</sub> são vistas nos interneurônios das lâminas I e II do corno dorsal da medula, nas quais chega grande parte da aferência nociceptiva dos aferentes primários.

A combinação do GABA com seu sítio receptor determina abertura do canal de cloro e hiperpolariza a membrana. No aferente primário, o GABA<sub>A</sub> induz hiperpolarização e diminui a liberação de aminoácidos excitatórios, como a substância P (TERMAN; BONICA, 2001). Além dos efeitos inibitórios pré-sinápticos, o GABA exerce efeitos inibitórios pós-sinápticos em receptores GABA<sub>A</sub> no corno posterior da medula (LIN; PENG; WILLIS, 1996).

Os receptores GABA<sub>A</sub> estão intimamente ligados aos transtornos de ansiedade e ao efeito de ansiolíticos (STAHL, 1998). Os receptores GABA<sub>B</sub> estão localizados particularmente no corno dorsal da medula e estão acoplados indiretamente aos canais de potássio (OLSEN; DELOREY, 1999). Quando ativados, diminuem a condutância ao cálcio e inibem a produção de adenosina monofosfato cíclico, através de mecanismos intracelulares mediados pelas proteínas G (OLSEN; VENTER, 1986; TERMAN; BONICA, 2001). Esses receptores podem produzir inibição tanto pré quanto pós-sináptica. A primeira é causada pela inibição do influxo de cálcio e, portanto, da liberação de neurotransmissores (OLSEN; DELOREY, 1999). A segunda acarreta a hiperpolarização pós-sináptica. O papel fisiológico desses receptores ainda não é bem conhecido, mas não parece estar intimamente ligado aos transtornos de ansiedade, nem aos ansiolíticos (OLSEN; DELOREY, 1999). Os receptores GABA<sub>C</sub> são farmacologicamente insensíveis à bicuculina e ao baclofeno (OLSEN; VENTER, 1986). Suas ações farmacológicas ainda não são conhecidas.

### *2.3.3 Sistema noradrenérgico*

Os neurônios noradrenérgicos compõem o sistema que usa a norepinefrina como neurotransmissor. Apresentam distintos subtipos de receptores adrenérgicos ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ) acoplados a proteínas G. Os receptores  $\beta_1$  localizam-se predominantemente no coração e no córtex, e os  $\beta_2$ , no cerebelo e nos pulmões. Os receptores  $\alpha$  situam-se no cérebro e nos tecidos periféricos. Três diferentes subtipos de receptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  são conhecidos. Os  $\alpha_{1D}$  ativam canais de cálcio, os  $\alpha_{1B}$  ativam

fosfolipases C específicas e o terceiro não tem ação bem definida. Todos os subtipos  $\alpha_2$  inibem a atividade da adenilciclase (KUHAR; COUCEYRO; LAMBERT, 1999). A proporção de neurônios noradrenérgicos assim como a de receptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ , não são uniformes nas diferentes regiões do cérebro. Os neurônios estão densamente distribuídos no tronco cerebral e na área do *locus ceruleus*, com projeções difusas para o córtex cerebral, tálamo, hipotálamo, amígdala, hipocampo, cerebelo e medula espinhal. Essa rede eferente do *locus ceruleus* pode mediar extensas respostas cognitivas, neuroendócrinas e cardiovasculares bem como respostas motoras esqueléticas que acompanham a ansiedade (CHARNEY; BREMNER; REDMOND JÚNIOR, 1995).

Os neurônios noradrenérgicos exercem efeitos pré-sináptico e pós-sinápticos. Os receptores pré-sinápticos  $\alpha_2$  funcionam como auto-receptores no corpo do neurônio noradrenérgico e, nos dendritos, regulam a liberação de norepinefrina na fenda sináptica, exercendo um efeito de *feedback* negativo. Já os receptores pós-sinápticos  $\alpha_1$  e  $\beta_1$  estão associados a uma série de efeitos nos sistemas central e periférico (KUHAR; COUCEYRO; LAMBERT, 1999).

A hiperatividade dos neurônios adrenérgicos está ligada à ansiedade. Estudos clínicos suportam a hipótese de Charney, Heninger e Breier (1984), a qual postula que, na ansiedade vinculada ao pânico, há uma hipersensibilidade da função noradrenérgica. Outros mecanismos postulados para explicar a fisiopatogenia da ansiedade são: a hipersensibilidade dos auto-receptores, o aumento da passagem de impulsos por vias excitatórias mediadas por acetilcolina ou substância P e a diminuição de atividade de vias eferentes inibitórias ligadas a peptídios opióides, serotonina e epinefrina (GALERA, 1990).

Estímulos estressantes produzem marcado aumento da função noradrenérgica cerebral. O estresse agudo está associado à diminuição da densidade de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos no hipocampo e na amígdala (BORMANN, 1988), produzindo aumento regional seletivo do *turnover* de epinefrina no *locus ceruleus*, no sistema límbico e no córtex cerebral (CHARNEY; BREMNER; REDMOND JÚNIOR, 1995). Além disso, tanto o estresse agudo quanto o crônico intensificam a expressão de *proto-oncogene c-fos* no *locus ceruleus* (CECCATELLI; VILLAR; GOLDSTEIN; HÖKFELT, 1989). A ativação do *locus ceruleus* pelo glutamato aumenta difusamente as proteínas *c-fos* nas regiões cerebrais que recebem projeções daquela estrutura,

produzindo uma somação da atividade dos neurônios noradrenérgicos (CHARNEY; BREMNER; REDMOND JÚNIOR, 1995).

Agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, como a clonidina e a dexmedetomidina, reduzem os sintomas de ansiedade. O inverso ocorre com o uso de antagonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, como a yohimbina (STAHL, 1998). Também o efeito antialgogênico da norepinefrina via sistema modulador descendente, no corno dorsal da medula, é mediado pela ação nos receptores  $\alpha_2$ . No entanto, o mecanismo da inibição nociceptiva ainda não está totalmente esclarecido (TERMAN; BONICA, 2001). O agente usado nesse estudo cujo alvo é o sistema noradrenérgico, é a dexmedetomidina.

## 2.4 FÁRMACOS ANALGÉSICOS E HIPNÓTICOS UTILIZADOS NO ESTUDO

### 2.4.1 Fentanil

O citrato de fentanil, quimicamente identificado como N-(1-fentanil-4-piperidil), é um opióide potente, largamente utilizado em anestesia. Produz analgesia, sonolência, sedação e euforia, mas não amnésia (GREENBERG; DE SOTO, 1995). Apresenta equipotência analgésica com a morfina, numa relação de 100:1. As principais ações de valor terapêutico são analgesia e sedação.

A farmacocinética do fentanil foi descrita em um modelo tri-compartimental, com tempo de distribuição de 1,7 minuto, redistribuição de 13 minutos e meia-vida de eliminação entre 185 a 219 minutos. Sua ligação às proteínas plasmáticas é de 79% a 87%. Alterações no pH podem afetar a distribuição entre plasma e SNC. Tem início de ação mais rápido e duração de ação mais curta do que a morfina, pois é mais lipossolúvel, o que facilita o alcance ao sítio efector, que é o SNC. A redução rápida do efeito deve-se à redistribuição rápida para os sítios tissulares destituídos de sítio efector (receptores), como músculo esquelético, tecido gorduroso e pulmões. O fentanil é metabolizado pela N-desmetilação até norfentanil, que tem potência analgésica menor e depende da excreção renal (STEOLTING, 1997). A meia-vida de eliminação é de 3 a 6 horas, sendo mais prolongada em idosos devido à velocidade de eliminação reduzida (TWERSKY; LEOVITS; WILLIAMS; SEXTON, 1995).

Seu início de ação é quase imediato na administração intravenosa, entretanto, o tempo de duração do efeito analgésico é de 30 a 60 minutos, e a depressão respiratória pode se prolongar por até 4 h (FDA PROFESSIONAL DRUG INFORMATION, 2007). Os sinais de depressão respiratória incluem: mudança na curva de resposta ao CO<sub>2</sub>, aumento na PETCO<sub>2</sub> e queda na SpO<sub>2</sub> (GREENBERG; DE SOTO, 1995). Dentre outros efeitos adversos citam-se: bradicardia, vômitos e rigidez torácica.

O fentanil é amplamente usado como analgésico na anestesia e na sedação, aumentando o conforto dos pacientes e a tolerabilidade a procedimentos dolorosos e desconfortáveis, incluindo os exames endoscópicos (HOLLOWAY; LOGAN, 1990; ISHIDO et al., 1992; KÜLLING; FANTIN; BIRO; BAUERFEIND; FRIED, 2001; SPOREA et al., 2005; STEPHENS; GIBSON; JAKOBOVITS; METZ; DUDLEY, 1982). Por ser destituído de propriedades hipnóticas e amnésicas específicas, usualmente é associado a outros agentes, como benzodiazepínicos, droperidol, propofol e etomidato. No entanto, os opióides podem causar espasmo do ducto biliar, impedindo o fluxo da bile o que foi demonstrado em estudo que avaliou o efeito do tramadol, da buprenorfina e da pantozocina prévios à CPER (STARITZ; PORALLA; MANNS; MEYER ZUM BUSCHENFELDE, 1986). A motilidade e a pressão do esfíncter de Oddi aumentaram somente com o uso da pantazocina, mas não com o de outros opióides. Posteriormente, na década de 1990, estudos melhor delineados avaliaram os efeitos sedativos, hemodinâmicos e respiratórios do fentanil na endoscopia alta ou baixa. Resultados favoráveis ao fentanil foram observados em pesquisa que comparou o fentanil com placebo em 84 pacientes (ISHIDO et al., 1992). A administração do fentanil aumentou a tolerância ao exame e diminuiu a resposta ao estresse. O estudo não evidenciou diferença significativa nos níveis de depressão respiratória avaliada pela saturação de oxigênio. Chokhavatia, Nguyen, Williams, Kao e Heavner (1993) compararam analgesia e sedação induzida por meperidina (50-100 mg), fentanil (50-100 µg), sufentanil (5-10 µg) e alfentanil (150-300 µg) associados ao midazolam durante endoscopia alta ou colonoscopia. Saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), frequência cardíaca (FC), náuseas e vômitos foram semelhantes entre os grupos. O tempo de recuperação foi maior nos grupos fentanil e meperidina nas endoscopias altas e maior nas colonoscopias no grupo meperidina. Um ano após, Vaselis et al. (1994) avaliaram a memória em nove voluntários hígidos que receberam fentanil nas diferentes concentrações em escala

progressiva de 1, 1,5 e 2,5 ng/ml. Nessas dosagens os efeitos do fentanil sobre a memória foi um progressivo declínio no aprendizado verbal bem como decréscimo do reconhecimento de palavras apresentadas em diferentes tempos e da lembrança espontânea de figuras mostradas durante a infusão. Concentrações de fentanil acima de 2,5 ng/ml causaram decréscimo no desempenho de 15% a 30% em relação ao basal em todos os testes psicomotores. No entanto, todos os pacientes estudados apresentaram náuseas, e quatro deles tiveram vômitos.

Em 1996, iniciam-se os estudos com analgesia controlada pelo paciente (ACP) durante exames endoscópicos. Nesse ano, Jowell et al. avaliaram essa técnica na sedação consciente durante CPER em ensaio clínico randomizado que incluiu 62 pacientes. Não foi observada diferença na qualidade de sedação entre os grupos. Já Külling et al. (2001) avaliaram a eficácia da ACP em sedação com propofol associado ao alfentanil em colonoscopias comparadas com infusão contínua e medicação por demanda administrada por enfermeira. Nesse estudo foram randomizados 150 pacientes para receber: dose em bolo de propofol de 4,8 mg e 125 µg de alfentanil, ou infusão contínua de 0,048 mg/kg/min de propofol e 0,12 µg/kg/min de alfentanil ou midazolam intravenoso na dose de 0,035 mg/kg associado à meperidina na dose de 0,35 mg/kg. O estudo não demonstrou diferença entre os grupos quanto à analgesia e ao tempo de exame. O grupo de ACP apresentou maior grau de satisfação comparado ao grupo da infusão contínua ou ao grupo que recebeu a medicação administrada por enfermeira. Sobretudo o grupo da ACP mostrou menor tempo de recuperação.

Ensaio clínico randomizado envolvendo 100 pacientes submetidos à colonoscopia avaliou o nível de sedação consciente em pacientes que receberam remifentanil e propofol (grupo sedação) *versus* fentanil, midazolam e propofol (grupo anestesia) (RUDNER et al., 2003). No grupo que foi anestesiado houve maiores variações na pressão arterial (PA), na FC e sinais de depressão respiratória, além de demanda de maior tempo para recuperação. O estudo concluiu que a sedação com propofol associado a remifentanil é segura, produz analgesia suficiente e recuperação mais rápida do que a anestesia geral. Em 2006, outro ensaio clínico randomizado que envolveu 200 pacientes submetidos à colonoscopia evidenciou que o uso titulado de propofol associado a fentanil ou de fentanil associado a midazolam pode produzir níveis moderados de sedação, sem perda substancial da satisfação e sem prolongar o tempo de recuperação, quando comparado ao uso titulado e isolado do

propofol para sedação profunda (VANNATTA; REX, 2006). Em 2006, el-Bitar e Sfeir propuseram a substituição de fentanil nas CPERs por remifentanil, por ser um opióide potente, de ação ultracurta e destituído de efeito residual. Os autores randomizaram 35 pacientes para receber midazolam associado a fentanil ou midazolam associado a remifentanil. O nível de sedação, satisfação do paciente e quantidade de midazolam utilizado foi menor no grupo de remifentanil.

#### *2.4.2 Propofol*

O propofol ou 2-6-diisopropilfenol é um agente hipnótico-sedativo de ação ultra-rápida. Tem rápido início de ação, curta duração (AMERICAN SOCIETY OF GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY [ASGE], 2001) e reduz o tempo de permanência na unidade de endoscopia (KHANNA; TOBIN; KHARE; VIJ; KUMAR, 2003; SIPE et al., 2002). No entanto, a inexistência de antagonista e a possibilidade de aprofundamento rápido do nível da sedação associam-se ao risco de depressão respiratória grave, o que exige dos profissionais que o utilizem, treino para manejo de via aérea e de suporte ventilatório, pois o grau de depressão é tanto dose quanto velocidade de administração dependente.

O propofol é um agente hipnótico-sedativo comumente utilizado em CPER. Sua fórmula consiste em propofol a 1% ou a 2%, 10% óleo de soja, 2,25% de glicerol, 1,2% de fosfatídeo de ovo e metabisulfito adicionado para retardar o crescimento de bactérias ou fungos. Possui como efeitos adversos dor no local da injeção e reações de hipersensibilidade. Para sedação em unidades de terapia intensiva é recomendada a infusão de 0,3 mg a 4 mg/kg/h. A dose de sedação em procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos varia de 0,5mg a 1 mg/kg durante 1 a 5 minutos e de 1,5 mg a 4,5 mg/kg para manutenção (ASGE, 2001).

Sua farmacocinética foi descrita em um modelo tricompartmental, após dose única em bolo, observando-se duas fases de distribuição. A primeira com duração de 2 a 4 minutos, e a segunda, de 30 a 60 minutos. Pode induzir hipnose em 30-60 segundos a partir da administração intravenosa, com efeito hipnótico dose-dependente. A recuperação é rápida mesmo após o uso prolongado (ASGE, 2001). O término do efeito após dose intravenosa, em bolo ou por infusão, deve-se à redistribuição no

cérebro para os compartimentos periféricos e também a depuração metabólica. A eliminação ocorre por metabolismo hepático, formando conjugados excretados na urina. Pacientes idosos apresentam concentrações sanguíneas significativamente mais elevadas, provavelmente pelo menor volume de distribuição, redução do débito cardíaco e diminuição do fluxo sanguíneo hepático (WHITE, 1988).

A teoria mais aceita sobre o mecanismo de ação do propofol é que seus efeitos sejam mediados pelo sistema gabaérgico, o principal sistema inibitório do SNC. Age sobre o receptor-GABA, um complexo constituído por cinco subunidades de glicoproteínas, duas  $\alpha$ , duas  $\beta$  e uma  $\gamma$ . O propofol ativa diretamente os receptores GABA<sub>A</sub>. Quando o receptor GABA é ativado, a condutância do cloro transmembrana aumenta, resultando em hiperpolarização da membrana celular pós-sináptica e inibição celular do neurônio pós-sináptico. Além disso, inibe o receptor N-Metil-D-Aspartato e modula o influxo de cálcio através dos canais lentos de cálcio. Diminui o consumo de oxigênio cerebral, reduz a pressão intracraniana e tem potentes propriedades anticonvulsivantes. É um potente antioxidante com propriedades antiinflamatórias e broncodilatadores (MARIK, 2004). Tem como indicação a indução e manutenção de anestesia geral ou sedação. Exerce efeito depressor miocárdico direto e diminui a resistência vascular sistêmica.

Ensaio clínicos randomizados mostraram melhor relação custo/efetividade na sedação com propofol comparado a midazolam em procedimentos colonoscópicos (SIPE et al., 2002) ou CPER (VARGO et al., 2002). O propofol reduziu o tempo de permanência na unidade de endoscopia após exame colonoscópico (KHANNA et al., 2003). Apesar disso, a ausência de um antagonista é considerado um fator limitante ao seu uso, pois facilmente o nível de sedação pode passar de leve para profundo (DUBOIS; BALATONI; PEETERS; BAUDOUX, 1988). No entanto, as evidências sobre o maior risco de complicações cardiopulmonares com o uso de propofol comparado a midazolam e opióides são pouco consistentes. Quando o propofol é administrado isoladamente em sedação, são necessárias doses relativamente maiores para alcançar o conforto do paciente. Às vezes, essas altas doses podem ultrapassar a estreita janela terapêutica da droga, resultando em hipotensão e/ou depressão respiratória (COHEN; DUBOVSKY; AISENBERG; MILLER, 2003). Comparado a midazolam, propofol produz excelente efeito sedativo em exames endoscópicos, com curto tempo de recuperação (JUNG; HOFMANN; KIESSLICH; BRACKERTZ, 2000; KRUGLIAK et al., 2000; MORROW et al., 2000;

ULMER et al., 2003; VARGO et al., 2002; WEHRMANN; KOKABPICK; LEMBCKE; CASPARY; SEIFERT, 1999), melhor desempenho neurocognitivo (COHEN; HIGHTOWER; WOOD; MILLER; AISENBERG, 2004; RIPHAUS; GSTETTENBAUER; FRENZ; WEHRMANN, 2006) e retorno mais rápido às atividades diárias (CHEN et al., 2005; KHANNA et al., 2003). Os estudos concluem, que apesar da exigência de profissionais treinados para seu uso, propofol apresenta melhor perfil de custo efetividade quando comparado a midazolam em exames endoscópicos (ULMER et al., 2003). No entanto, o maior risco de depressão respiratória do propofol em sedação não foi confirmado em metanálise recente (QADEER; VARGO; KHANDWALA; LOPEZ; ZUCCARO, 2005) e revisão sistemática (REX et al., 2002; WALKER et al., 2003), possivelmente pela existência de erro  $\beta$  quando comparado com outros agentes como midazolam, fentanil e meperidina em endoscopias gastrointestinais (CARLSSON; GRATTIDGE, 1995; GASPAROVIC; RUSTEMOVIC; OPACIC; BATES; PETRIVECKI, 2003; HEUSS et al., 2004; KOSHY; NAIR; NORKUS; HERTAN; PITCHUMONI, 2000; KRUGLIAK et al., 2000; KÜLLING et al., 2001; MOERMAN et al., 2003; NG; KONG; NYAM, 2001; PATTERSON; CASEY; MURRAY; O'BOYLE; CUNNINGHAM, 1991; SIPE et al., 2002; WEHRMANN et al., 1999; WESTON et al., 2003), mas pode-se inferir também que o uso adequado desse agente é seguro. As evidências atuais, contudo, não permitem estabelecer conclusões fortes sobre o impacto da possível diferença na incidência de complicações determinadas pelo uso de propofol em sedação comparada ao de outros agentes.

#### *2.4.3 Dexmedetomidina*

A dexmedetomidina é um agonista  $\alpha_2$  seletivo com propriedades analgésicas e sedativas e tem sido usada em sedações transoperatórias e em unidades de terapia intensiva. Tem como potenciais vantagens, em relação aos demais agentes sedativos, propriedades intrínsecas de induzir analgesia, sedação e ansiólise sem deprimir acentuadamente a ventilação (VILLELLA; NASCIMENTO JÚNIOR, 2003). Além disso, pode reduzir o tremor pós-exame e a incidência de eventos cardiovasculares por seu efeito simpaticolítico.

A dexmedetomidina é um agonista  $\alpha_2$  de uso clínico recente. Embora os primeiros fármacos dessa classe tenham sido sintetizados no início da década de 1960 e tenham sido usados como descongestionantes nasais e como anti-hipertensivos (STÄHLE, 2000), estudos subseqüentes mostraram que esse grupo farmacológico também apresentava atividade analgésica, sedativa, ansiolítica e simpatolítica, surgindo daí o interesse pelo seu emprego em anestesia (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000) devido à possibilidade de reduzir o consumo de anestésicos e opióides, bem como pela profilaxia e tratamento da isquemia miocárdica no período perioperatório (MCSPi EUROPE RESEARCH GROUP, 1997; OLIVER; GOLDMAN; JULIAN; HOLME, 1999). Dexmedetomidina, o enantiômero dextrógiro da medetomidina, é um agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico superseletivo, apresentando relação de seletividade entre os receptores  $\alpha_2:\alpha_1$  de 1600:1, com importante ação sedativa e analgésica, diminuindo em até 95% a concentração alveolar mínima do halotano em estudo experimental (VICKERY; SHERIDAN; SEGAL; MAZE, 1988). Age em receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos classificados em  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  e  $\alpha_{2C}$ , subclassificados conforme sua ação farmacológica e em  $\alpha_{2C10}$ ,  $\alpha_{2C2}$ ,  $\alpha_{2C4}$ , de acordo com a localização cromossômica dos genes que os codificam e correspondem, respectivamente, aos,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  e  $\alpha_{2C}$  (STANKO; VANDEL; BOSE; SMYTH, 1990). Os receptores  $\alpha_2$  pré-juncionais são principalmente os  $\alpha_{2A}$ , embora também possam estar presentes os  $\alpha_{2C}$ , que inibem a liberação de noradrenalina das terminações nervosas simpáticas e dos neurônios noradrenérgicos do SNC. O  $\alpha_2$ -adrenérgico é um receptor transmembrana, e sua ação pré-juncional ocorre principalmente por inibição dos canais de cálcio, ativação dos canais de potássio pré-sinápticos e modulação direta de componentes do aparato de liberação vesicular de noradrenalina na terminação nervosa. A dexmedetomidina liga-se também aos receptores imidazolínicos, que são classificados em I1, localizados no cérebro, e I2, localizados no cérebro, rins e pâncreas.

#### 2.4.3.1 Farmacocinética

A meia-vida de distribuição da dexmedetomidina é bifásica com  $t_{1/2}$  inicial de aproximadamente 6 a 9 minutos, e um segundo tempo de aproximadamente 2 a 2,25 horas. A droga tem elevada ligação protéica (94%) e grande volume de

distribuição (BHANA; GOA; MCCLELLAN, 2000). É metabolizada no fígado após metilação e glicoronidação pelo sistema enzimático do citocromo P-450 (CYP-450), sistema responsável pela oxirredução e essencial para sua eliminação renal (MANTZ, 1999). Tem meia-vida alongada e depuração diminuída em pacientes com insuficiência hepática. Noventa e cinco por cento dela é excretada como metabólitos inativos na urina e 5% nas fezes. Estudos sobre farmacocinética não indicam a necessidade de ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal (MAZE; SCARFINI; CAVALIERE, 2001).

#### 2.4.3.2 Farmacodinâmica

A dexmedetomidina é um agonista  $\alpha_2$  que modula a atuação simpática em nível central em distintos subtipos de receptores ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ) que estão acoplados a proteínas G. Os receptores  $\beta_1$  localizam-se predominantemente no coração e no córtex, e os  $\beta_2$ , no cerebelo e nos pulmões. O efeito simpaticolítico desse agente é dose-dependente, com resposta hemodinâmica distinta de acordo com a dose utilizada. Altas doses ou o uso em bolo podem determinar leve aumento da pressão arterial (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000), e quando administrado em infusão contínua costuma produzir hipotensão. O mecanismo que explica o leve aumento da pressão ainda não é bem conhecido, mas, possivelmente, deva-se ao efeito vasoconstritor por ativação direta do receptor vascular  $\alpha_{2B}$  pós-sináptico (INGERSOLL-WENG; MANECKE JÚNIOR; THISTLETHWAITE, 2004), enquanto a hipotensão, provavelmente, seja secundária à vasodilatação por ação simpaticolítica central (INGERSOLL-WENG; MANECKE JÚNIOR; THISTLETHWAITE, 2004; KAMIBAYASHI; MAZE, 2000). Outros efeitos adversos relacionados ao uso da dexmedetomidina são bradicardia e arritmias cardíacas (SZUMITA; BAROLETTI; ANGER; WECHSLER, 2007).

#### 2.4.3.3 Evidências de uso experimental

Estudos experimentais desenvolvidos paralelamente a pesquisas em seres humanos permitiram compreender com maior profundidade as propriedades

farmacocinéticas e farmacodinâmicas da dexmedetomidina e seus efeitos na analgesia e sedação. Em 2000, Kuusela et al. avaliaram seu efeito analgésico em cães da raça *beagle*, tendo sido demonstrado que a dexmedetomidina teve maior efeito analgésico do que os outros agonistas  $\alpha_2$  como a medetomidina e a levomedetomidina. Pascoe, Raekallio, Kuusela, Mckusick e Granholm (2006) verificaram que o uso da dexmedetomidina diminuiu a necessidade de isoflurano intra-operatório e que poderia ser útil no manejo de cães submetidos a cirurgias. Selmi, Mendes, Lins, Figueiredo e Barbudo-Selmi (2003), observaram que a administração da dexmedetomidina combinada com butorfanol ou quetamina produziu melhor qualidade de sedação em gatos do que o uso isolado da mesma.

#### 2.4.3.4 Evidências de uso clínico

##### 2.4.3.4.1 Uso em Unidade de Terapia Intensiva

A dexmedetomidina é um agente alternativo para sedação em unidades de terapia intensiva (UTI). Nos estudos de Herr, Sum-Ping e England (2003), Martin, Ramsay, Mantz e Sum-Ping (2003) e Venn et al. (1999) realizados em UTI (Jadad 4 e 5), a droga foi comparada com propofol e placebo em pacientes submetidos a *bypass* coronariano que necessitavam permanecer no mínimo 6 horas sob ventilação assistida. Além disso, foi permitida analgesia com morfina. O tempo de infusão da dose de carga da dexmedetomidina variou de 10 a 20 minutos previamente à aferição do desfecho. Esses estudos envolveram 814 pacientes, e o desfecho foi aferido pela Escala de Sedação de Ramsay. Os resultados demonstraram que a dexmedetomidina reduz significativamente a necessidade da medicação de resgate e do analgésico pós-operatório quando utilizada por mais de 24 horas. A infusão contínua manteve o paciente confortável e cooperativo sem comprometimento clinicamente significativo dos parâmetros respiratórios. Em outro ensaio clínico, Venn, Newman e Grounds (2003), avaliando o uso da dexmedetomidina na sedação em UTI de pacientes críticos não-cirúrgicos que necessitaram de sedação por mais de 7 dias, observou que a dose para sedação foi maior do que a dose para pacientes em pós-operatório.

#### 2.4.3.4.2 Uso como adjuvante em anestesia

O uso da dexmedetomidina como adjuvante na sedação de cirurgias com anestesia local foi estudado por Bekker et al. (2004) em um grupo de 66 pacientes que realizaram endarterectomia de carótida. Os pacientes foram randomizados para receber dexmedetomidina ou midazolam/propofol/fentanil, e o desfecho foi avaliado pela Escala do Observador de Avaliação Alerta/Sedação, cujos itens avaliam o nível de sedação. Os pacientes do grupo da dexmedetomidina receberam por infusão contínua uma dose de 0,5 a 4 µg/mL durante 15 minutos, e a dose de manutenção foi de 0,3 µg/kg/h. Os pacientes tratados com dexmedetomidina apresentaram menor nível de ansiedade do que os do grupo controle.

Alhashemi e Kaki (2004) compararam o efeito sedativo da dexmedetomidina com o do midazolam em 44 pacientes submetidos a cirurgia de catarata com anestesia peribulbar. Os pacientes receberam dexmedetomidina na dose 1 µg/kg durante 10 minutos ou midazolam na dose de 20 µg/kg. O nível de sedação foi avaliado pela escala Ramsay, tendo sido demonstrado que o grupo dexmedetomidina apresentou discreta superioridade no nível de satisfação com a sedação comparado com os pacientes do grupo midazolam. Corbett et al. (2005) avaliaram 89 pacientes pós-enxerto de *bypass* coronariano com tempo de intubação inferior a 24h. A percepção dos pacientes foi avaliada na UTI após ventilação mecânica. Os pacientes foram questionados quanto às lembranças de consciência, memória, conforto geral, nível de dor, habilidade de interagir com o profissional de saúde e família, sentimentos de agitação e ansiedade, facilidade para proceder à extubação, habilidade de dormir e descansar e satisfação com a experiência na UTI. Nos integrantes do grupo dexmedetomidina o tempo para extubação foi menor. Nível de sedação e habilidade para descansar e dormir foram maiores no grupo que recebeu propofol. Os níveis de consciência e amnésia não diferiram entre os grupos. No entanto, os pacientes da dexmedetomidina expressaram maior desconforto, dor e dificuldade para dormir. Os resultados do estudo apontam potenciais desvantagens da dexmedetomidina comparada ao propofol para aprofundar o nível de sedação, embora ambos tenham sido similares para promover amnésia.

O efeito da dexmedetomidina como adjuvante na anestesia local, foi conflitante em três ensaios clínicos randomizados. O estudo de McCutcheon, Orme, Scott, Davies e Mcglade (2006) comparou dexmedetomidina (0,5 µg/kg – dose infundida

em bolo durante 10 minutos e após infusão de 0,2 µg/kg/h) com fentanil (infusão em bolo de 40 µg/kg e 1 mg de midazolam). Esse estudo envolveu 54 pacientes submetidos a endarterectomia de carótida sob anestesia regional. Não houve diferença entre os grupos quanto ao nível de sedação avaliado pela escala de Ramsay.

#### 2.4.3.4.3 Efeito na função respiratória

O efeito da dexmedetomidina sobre a função respiratória foi avaliado nos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, de Venn, Hell e Grounds (2000) e Guler et al. (2005), cujos escores na escala de Jadad variaram entre 3 e 4. Esses estudos foram realizados em pacientes cirúrgicos em UTI, cujo desfecho foi o tempo para extubação pós-operatória. O efeito da dexmedetomidina foi comparado com placebo, mas os pacientes poderiam receber doses suplementares de midazolam e morfina. Foram avaliados 93 pacientes, e os resultados foram favoráveis para dexmedetomidina, pois o tempo de extubação foi menor, houve redução da tosse e ausência de depressão respiratória. Não observaram diferenças entre os grupos nos níveis de SpO<sub>2</sub>, FR, pH arterial, PaCO<sub>2</sub>.

No estudo de Ebert, Hall, Barney, Uhrich e Colinco (2000), que avaliou a função respiratória usando critérios clínicos, a função respiratória permaneceu estável mesmo com doses altas de dexmedetomidina (8,0 ng/ml). A oxigenação arterial não foi significativamente alterada em qualquer das doses testadas. Houve decréscimo no pH estatisticamente significativo com o aumento das doses-alvo, mas a diferença não foi clinicamente relevante. No entanto, a FR aumentou gradualmente de 14 para 23 mpm. Os valores do bicarbonato basal variaram de 26,29 ± 1,61 mm e não diminuíram significativamente durante as infusões de dexmedetomidina. Resultados similares foram encontrados por Nociti, Serzedo, Zuccolotto, Sebben e Gonzales (2003) que compararam dexmedetomidina com propofol para cirurgia plástica em 40 pacientes. No entanto, a dexmedetomidina em doses acima de 2 µg/kg produziu tendência a leve depressão respiratória, mas não estatisticamente significativa em relação ao placebo (YILDIZ et al., 2006). Outra pesquisa também demonstrou que ocorreu respiração irregular e curtos episódios de apnéia nos dois primeiros minutos subsequentes à infusão de dexmedetomidina na dose de 2 µg/kg (BELLEVILLE; WARD; BLOOR; MAZE, 1992).

#### 2.4.3.4.4 Efeito na resposta hemodinâmica

Três estudos bem delineados, cujo escore na escala de Jadad variou entre 4 e 5 (BEKKER et al., 2004; JALONEN et al., 1997; MCCUTCHEON et al., 2006), avaliaram a resposta hemodinâmica à dexmedetomidina em cirurgias de endarterectomia ou *bypass* coronariano. Nesses artigos foram envolvidos 206 pacientes para receber dexmedetomidina associada a midazolam ou propofol associado a fentanil *versus* placebo mais midazolam e fentanil. A dexmedetomidina diminuiu a concentração plasmática de norepinefrina em 90%, atenuou o aumento da pressão sangüínea durante a anestesia e a cirurgia, mas aumentou levemente a necessidade de hidratação intravenosa e induziu maior hipotensão. Também diminuiu a incidência de taquicardia trans e pós-operatória.

Os efeitos hemodinâmicos da dexmedetomidina foram confirmados em vários estudos prévios em voluntários (BLOOR et al., 1989; EBERT et al., 2000), em pacientes anestesiados (JALONEN et al., 1997) ou sedados em UTI (VENN et al., 1999). Eles incluem queda da PAM e bradicardia durante os dez minutos seguintes ao início da infusão. Isto pode ser explicado pela redução da resistência vascular sistêmica devido à estimulação dos adrenorreceptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos, o que produz um decréscimo na liberação da norepinefrina. No estudo de Hall, Uhrich, Barney, Arain e Ebert (2000), foi descrita uma resposta cardiovascular bifásica quando a dexmedetomidina foi administrada por via intravenosa em bolo. A dose de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  em bolo produziu aumento transitório de PA e diminuição na FC. O aumento da pressão sangüínea iniciou 1 minuto após a injeção em bolo e é atribuído à estimulação dos  $\alpha_2$  adrenorreceptor do músculo liso vascular, com conseqüente vasoconstrição. Após o aumento transitório, ocorre queda da PA, presumivelmente causada pela inibição do fluxo simpático. Abdulatif, Hamed, El-Borolossy e Teima (2004) não observaram esse efeito quando a dose inicial da dexmedetomidina foi infundida por mais de 10 minutos.

O nível de sangramento durante a cirurgia de timpanoplastia ou septoplastia foi avaliado por Durmus et al. (2007) em 40 pacientes que receberam dexmedetomidina intravenosa na dose de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  durante 10 minutos e de 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  na manutenção *versus* placebo. O estudo mostrou que no grupo dexmedetomidina o sangramento foi significativamente menor durante e após a cirurgia, diminuindo também o consumo de anestésicos e o tempo para recuperação pós-operatória.

O uso da dexmedetomidina prévio à intubação traqueal na dose de 0,6 a 1,2 µg/kg por 20 minutos atenuou a resposta cardiovascular à intubação endotraqueal (SCHEININ; LINDGREN; RANDELL; SCHEININ; SCHEININ, 1992; TALKE et al., 2000). No estudo de Scheinin et al., o grupo controle apresentou aumento no intervalo QT durante a indução anestésica, achado atribuído ao aumento de noradrenalina plasmática. A redução das concentrações da norepinefrina plasmática e normetanepinefrina urinária sugere que esse efeito hemodinâmico foi, pelo menos em parte, mediado pelas propriedades simpaticolíticas da dexmedetomidina (TALKE et al., 2000).

#### 2.4.3.4.5 Efeito analgésico

O efeito analgésico da dexmedetomidina foi avaliado em diferentes estudos, incluindo voluntários submetidos a estímulos dolorosos por calor (CORTINEZ et al., 2004) ou estímulo doloroso isquêmico (JAAKOLA et al., 1991), tratamento de litotripsia extracorpórea (ALHASHEMI; KAKI, 2004), cirurgia torácica (WAHLANDER et al., 2005), cirurgia ginecológica (AANTAA; KANTO; SCHEININ; KALLIO; SCHEININ, 1990; AHO; ERKOLA; SCHEININ; LEHTINEN; KORTILLA, 1991; GURBET et al., 2006), hernioplastia inguinal (DEL ANGEL GARCÍA; CASTELLANOS; MUNGUÍA, 2006) e cirurgia bariátrica (FELD; HOFFMAN; STECHERT; HOFFMAN; ANANDA, 2006), num total de 401 pacientes. A média de tempo para aferição das variáveis após o início da administração da droga variou de 10 a 20 minutos. A dor foi avaliada pela escala análogo-visual em todos os estudos e a medicação resgate foi administrada se os valores iguais ou superiores a 3. A dexmedetomidina foi comparada em doses de bolo que variaram de 0,2 a 0,4 – 1 µg/kg<sup>-1</sup>, seguidas de infusão contínua de 0,5 µg/kg. Os tratamentos suplementares à dexmedetomidina nesse *pool* de estudos foram diversos, tais como: diclofenaco de sódio (250 µg/ kg), oxicodona (60 µg/kg), morfina 2 mg em bolo e/ou infusão de 2 mg/h<sup>-1</sup>, tramadol em administração controlada pelo paciente, remifentanil ou fentanil em bolo ou infusão. Na maioria dos estudos a dexmedetomidina proporcionou algum grau de analgesia pós-operatória, evidenciada pela redução da necessidade de analgésico suplementar. Além disso, outros estudos demonstraram o efeito analgésico da dexmedetomidina, ao reduzir o consumo de opióides em pacientes sob ventilação mecânica em UTIs (ABDULATIF et al., 2004; ARAIN; RUEHLOW; UHRICH; EBERT, 2004; HERR; SUM-

PING; ENGLAND, 2003; VENN et al., 1999; VENN, HELL, GROUNDS, 2000; TRILTSCH et al., 2002). Venn et al., (1999) demonstraram redução de até 50% no consumo de morfina quando associada a dexmedetomidina.

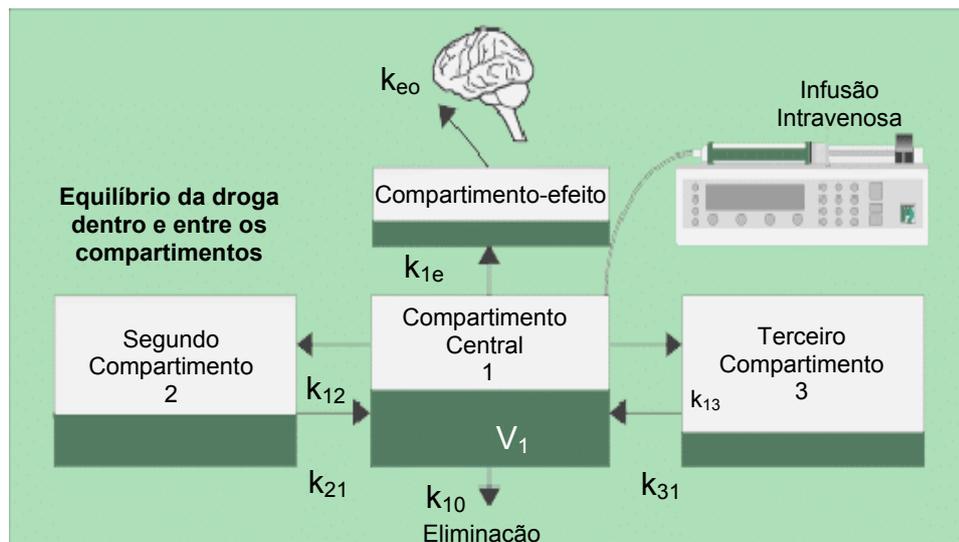
#### 2.4.3.4.6 Uso em sedação para exames endoscópicos

Foram localizados somente dois estudos sobre o uso da dexmedetomidina em exames endoscópicos. O primeiro, de Jalowiecki et al. (2005), editado quando o protocolo deste estudo estava em curso, comparou o uso de dexmedetomidina com midazolam associado a meperidina ou fentanil em 66 pacientes submetidos a colonoscopia. Dexmedetomidina foi administrada na dose de 1 µg/kg por 15 minutos seguida da infusão de 0,2 µg/kg/h, meperidina na dose de 1 mg/kg associada a midazolam na dose de 0,05 mg/kg e o fentanil na dose de 0,1 – 0,2 mg por via intravenosa. No grupo dexmedetomidina foi observada queda significativa da frequência cardíaca e da pressão arterial durante e após o exame. A pressão arterial média no período pós-exame foi em média 26% mais baixa que o basal no grupo da dexmedetomidina *versus* 14% no grupo midazolam e 3% no grupo fentanil. Hipotensão e bradicardia que demandou intervenção ocorreram em 3 dos 19 pacientes do grupo dexmedetomidina, fato que fez com que os autores interrompessem o estudo. Embora o nível de sedação fosse similar entre os grupos na Escala do Observador de Avaliação Alerta/Sedação, o tempo para recuperação e de alta para o domicílio foi maior no grupo dexmedetomidina em comparação com os demais. Também 47% dos pacientes do grupo da dexmedetomidina necessitaram suplementação da sedação com fentanil.

O segundo ensaio clínico, publicado em 2007, de Demiraran et al., comparou o uso de dexmedetomidina com midazolam para sedação em endoscopia alta. Parâmetros hemodinâmicos, tempo de recuperação, desconforto do paciente, náuseas, ansiedade e satisfação dos pacientes foram similares entre os grupos de tratamento. Mas houve maior satisfação do endoscopista na sedação com dexmedetomidina e menor incidência de náuseas durante o exame. Embora os resultados não tenham demonstrado efeitos mais favoráveis da dexmedetomidina em relação aos outros tratamentos, os autores concluíram que dexmedetomidina parece ser uma alternativa ao midazolam em sedação para endoscopia digestiva alta.

## 2.5 MODO DE ADMINISTRAÇÃO DOS SEDATIVOS

O avanço tecnológico no modo de administração dos fármacos ocorreu paralelamente à evolução da farmacologia. A bomba de infusão alvo-controlada (*target controlled infusion-TCI*) é uma das técnicas desenvolvidas para melhorar e controlar o modo de administração de fármacos em sedação e anestesia. O princípio básico desse método é permitir o ajuste da concentração-alvo de acordo com a profundidade planejada da sedação ou da anestesia. A taxa de infusão se altera automaticamente de acordo com o peso, o gênero e a idade a partir de um modelo farmacocinético previamente estabelecido. O decréscimo da droga na concentração sanguínea após a dose em bolo ou ao término da infusão do propofol pode ser previsto. Esse modelo para infusão do propofol foi estabelecido a partir de um sistema tri-compartimental aberto conforme apresentado na figura 2.



Fonte: (DIPRIFUSOR: target controlled infusion..., 1999).

O compartimento central representa sangue ou plasma. O segundo compartimento representa os tecidos muito perfundidos (coração, cérebro). O terceiro compartimento representa os tecidos pouco perfundidos (tecido adiposo, ossos).

$k_{21}$ ,  $k_{12}$ ,  $k_{31}$ ,  $k_{13}$  e  $k_{1e}$  são taxas constantes de distribuição (ex.: proporções da droga distribuída entre os compartimentos por unidade de tempo).  $k_{10}$  é a taxa de eliminação constante do compartimento central.  $k_{eo}$  é a taxa constante que descreve a eliminação da droga do local de efeito.

**Figura 2** - Modelo tricompartmental aberto.

Nesse modelo, o fármaco se move de um para outro compartimento baseado nas taxas constantes de distribuição intercompartimental. Essas taxas constantes são calculadas para prever as concentrações plasmáticas e cerebrais (FRÖLICH; DENNIS; SHUSTER; MELKER, 2005). Baseado nos parâmetros farmacocinéticos específicos do fármaco, um microprocessador calcula a mudança de distribuição e eliminação da droga e a quantidade necessária para alcançar e manter a concentração plasmática desejada.

O propofol possui características farmacocinéticas que predispõem ao acúmulo, pois o seu volume de distribuição no terceiro compartimento é muito grande. Os sistemas alvo-controlados têm a possibilidade de gerenciar a infusão de modo a impedir este acúmulo. Cada vez que a dose é mantida constante por um tempo determinado, a bomba freia o seu acúmulo, diminuindo a taxa de infusão através do seu algoritmo de gerenciamento, que possui as informações das suas propriedades farmacocinéticas. Doses de bolo de 2 a 2,5 mg/kg fornecem picos plasmáticos ao redor de 10 µg/ml, o que gera muitos para-efeitos, uma vez que 90% dos pacientes apresentam hipnose com 5 µg/ml.

A meia-vida de eliminação é o parâmetro farmacocinético utilizado para descrever a duração da ação farmacológica. As meias-vidas representam o tempo para que a concentração plasmática da droga seja reduzida à metade (SCHRAAG; MOHL; HIRSCH; STOLBERG; GEORGIEFF, 1998; YOUNGS; SHAFER, 2001). O tempo necessário para que a concentração da droga caia 50% no sítio efetor (cérebro) após o fim da infusão é designado meia-vida contexto-dependente. Hughes, Glass e Jacobs (1992) desenvolveram simulações com modelos farmacocinéticos multicompartmentais para seis drogas anestésicas intravenosas. Os modelos tinham meias-vidas de eliminação que variavam de 111 a 577 minutos. O início de cada simulação foi um regime de infusão desenhado para manter a concentração plasmática da droga para durações variando de 1 minuto a 8 h até obter o estado de equilíbrio. As meias-vidas contexto-dependente foram significativamente diferentes de suas respectivas meias-vidas de eliminação e variaram de 1 a 306 minutos. Em seus resultados se observou que a meia-vida contexto-dependente é um conceito útil para compreender a resposta da cinética dos fármacos no compartimento central pós-infusão.

A farmacocinética dos opióides e do propofol – medicamentos habitualmente usados em associação – é descrita por um modelo tricompartmental (REZENDE, 2003). A partir da curva de concentração plasmática pode-se definir uma meia-vida

de distribuição rápida, uma meia-vida de distribuição lenta, e uma meia-vida de eliminação. A meia-vida de eliminação do fentanil é de 2-4 h (VIDEIRA; CRUZ, 2004). Como a meia-vida terminal desconsidera as fases em que predominam as distribuições rápida e lenta, na prática ela é maior que o tempo necessário para a diminuição da concentração plasmática à metade, após administração em bolo ou infusão, mas, quanto mais longa a infusão, mais esse tempo se aproxima da vida de eliminação. Considerando infusões de durações variadas, Hughes, Glass e Jacobs (1992) e White (1988) estudaram os tempos necessários para que a concentração plasmática decaísse a 50% após infusão mantenedora de concentração plasmática constante, designando-os pelo termo “meia-vida contexto-dependente” – onde a palavra “contexto” aplica-se à duração da infusão. Em princípio, drogas com meia-vida (terminal) mais longa e infusões mais prolongadas (isto é: maiores meias-vidas contexto-dependentes) tendem a apresentar efeitos mais duradouros, mas não existe uma relação simples entre meia-vida e duração do efeito, pois esta também depende da dose utilizada. A dose é calculada tendo em vista a chamada *janela terapêutica*, isto é, a faixa de concentrações plasmáticas em que a droga exerceria seus efeitos desejáveis. Acima dessa *janela terapêutica*, os efeitos nocivos prevalecem; abaixo, os efeitos desejados tendem a desaparecer. No caso do propofol, abaixo da janela terapêutica, há o retorno da consciência; no caso dos opióides, há redução da ação analgésica, bem como das ações indesejáveis que os acompanham, como a depressão respiratória. As publicações de Vianna (2000) e Vuyk (1997) demonstraram que o uso da técnica de infusão contínua permitiu obter uma anestesia mais estável do que pelo método de bolo repetido. Com base nesses estudos foram construídas tabelas para facilitar ao anestesiológico o cálculo das velocidades de infusão de opióides e propofol, conforme o peso do paciente e o tipo de cirurgia. A partir dos dados desses estudos, recomenda-se a interrupção da infusão do opióide 20 a 30 minutos antes do momento desejado para a recuperação. Vianna (2000) e Videira e Cruz (2004) sugerem o uso do remifentanil em infusão contínua de  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , após uma dose em bolo inicial de  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , associado a um hipnótico. Por ser metabolizado por esterases inespecíficas do sangue, o remifentanil promove ventilação espontânea em até 7 minutos após a interrupção da infusão. No final da anestesia, a ação do propofol (e/ou do halogenado) pode regredir mais rapidamente do que a do opióide, permitindo que o paciente recupere a consciência. Assim, o paciente mantém uma concentração plasmática que produza analgesia residual. A depressão respiratória,

se ocorrer, será leve e evitará a retenção de CO<sub>2</sub>, propiciando boa saturação arterial mediante oferta de oxigênio por máscara ou cateter nasal (REZENDE, 2003).

## 2.6 MÉTODOS PARA AVALIAR O NÍVEL E A QUALIDADE DA SEDAÇÃO

A existência de diferentes instrumentos para avaliação do nível de sedação desenvolvidos e validados induziu-nos a selecionar um método simples, mas que permite avaliar as flutuações dos níveis de sedação desde o estado de alerta completo até a sedação profunda. A Escala Richmond de Agitação-Sedação (ELY et al., 2003) proporciona detalhes da sedação e analgesia que podem variar em 5 níveis para a sedação e em 4 para a agitação, partindo do neutro (quadro 2).

Essa escala foi desenvolvida por uma equipe multidisciplinar na Universidade da Virgínia, em Richmond, e permite avaliar rapidamente os níveis de sedação e agitação. Diferente de outros instrumentos validados (*Motor Activity Assessment Scale, Sedation-Agitation Scale*), a Escala Richmond de Agitação-Sedação avalia separadamente a resposta ao estímulo verbal do físico. Ely et al. (2003) demonstraram que essa escala foi de fácil aplicação e que houve boa concordância quando aplicada por profissionais de saúde. Turkmen, Altan, Turgut, Vatansever e Gokkaya (2006) confirmaram a correlação entre a Escala Richmond de Agitação-Sedação e o *Bispectral Index* durante a sedação com dexmedetomidina em pacientes de UTI e concluíram que o uso combinado dos dois métodos pode ser vantajoso na monitorização da sedação.

**Quadro 2 - Escala Richmond de Agitação-Sedação (RASS)**

Nota	Terminologia	Descrição
+4	Combativo	Extremamente combativo, violento, perigo imediato para a equipe.
+3	Muito agitado	Puxa ou remove tubos ou cateteres; agressivo.
+2	Agitado	Movimento não intencional freqüente, briga com o ventilador.
+1	Inquieto	Ansioso, mas os movimentos não são agressivos ou fortes.
0	Alerta e calmo	
-1	Sonolento	Não completamente alerta, mas consegue se manter acordado (abertura dos olhos/contato nos olhos) ao ser chamado (> 10 segundos).
-2	Sedação leve	Acorda rapidamente com contato nos olhos ao ser chamado (< 10 segundos).
-3	Sedação moderada	Movimento ou abertura dos olhos ao ser chamado (mas sem contato nos olhos).
-4	Sedação profunda	Sem resposta ao estímulo verbal, mas com movimento ou abertura dos olhos ao estímulo físico.
-5	Não responde	Nenhuma resposta ao estímulo físico ou verbal.
<b>TOTAL</b>		

Procedimento para avaliação Escala Richmond de Agitação-Sedação	Escore
Observe o paciente	
O paciente está alerta, sonolento ou agitado	0 a +4
Se não estiver alerta, chame o paciente pelo nome e peça para abrir os olhos e olhar para o avaliador	
Paciente acorda, mantém os olhos abertos e contato visual	-1
Paciente acorda, abre os olhos, mantém contato visual, mas não o sustenta	-2
Paciente tem algum movimento em resposta aos estímulos verbais, mas sem contato visual	-3
Quando não apresenta resposta ao estímulo verbal, estimulado fisicamente sacudindo o ombro e/ou friccionando o esterno.	
Paciente faz algum movimento ao estímulo físico	-4
Paciente não apresenta resposta a qualquer estímulo	-5

Fonte: Ely et al. (2003).

### **3 JUSTIFICATIVA**

CPER é um exame invasivo e que produz dor e desconforto, sendo indispensáveis, portanto, sedação e analgesia. A seleção e as doses dos sedativos e analgésicos dependem do estado emocional do paciente, da intensidade da dor durante o procedimento, das dificuldades técnicas previsíveis, da experiência do endoscopista, da presença ou ausência de anestesiológico e das especificidades do procedimento (KARAN; BAILEY, 2004b).

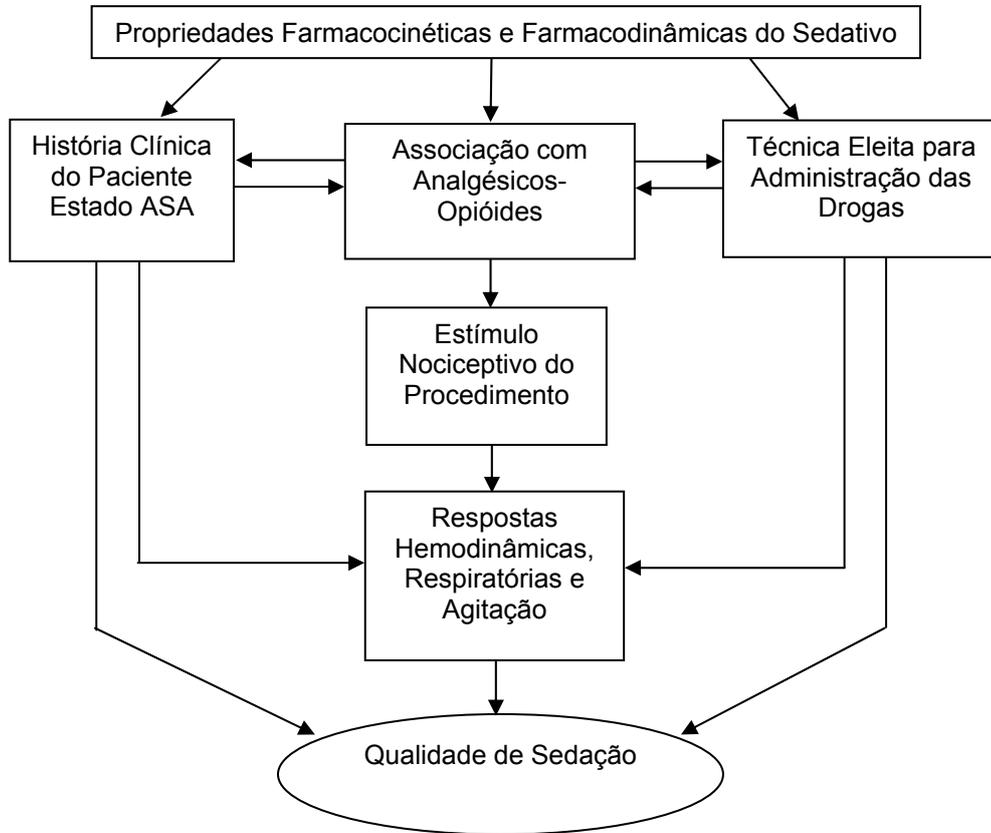
Considerando que a CPER é o mais invasivo dos exames endoscópicos e que o objetivo da sedação nesse procedimento é manter o paciente calmo e sem dor, sem causar efeitos adversos e alterações hemodinâmicas e respiratórias, impõe-se a necessidade de se avaliarem as propriedades sedativas de fármacos como a dexmedetomidina nesse contexto. É nesse âmbito que se insere a presente investigação, pois a introdução de novos agentes farmacológicos na prática clínica, alternativos aos já existentes, deve ser feita a partir de estudos bem delineados e estabelecida em desfechos de real impacto clínico.

#### **4 MARCO TEÓRICO**

A qualidade de sedação durante e após a CPER depende das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do sedativo eleito para o procedimento. Além disso, a resposta clínica relaciona-se com idade, história clínica progressiva, estado de saúde presente e nível de estímulo nociceptivo determinado pelo procedimento.

A escolha do fármaco é influenciada pela duração do procedimento, pelas propriedades sedativas do agente, que incluem: latência (tempo até o pico de efeito máximo), estabilidade da sedação, meia-vida e efeito analgésico. Na seleção, deve-se cotejar eficácia (qualidade da sedação) e efetividade. A última envolve potencial de interação, efeitos adversos, facilidade de administração e custo. Além disso, deve-se levar em consideração a satisfação do paciente com o tipo de sedação realizada. Portanto, tendo-se em conta tais aspectos, nesta pesquisa o evento de interesse é a qualidade de sedação em CPER avaliada pela Escala Richmond de Agitação-Sedação e pelas variações hemodinâmicas e respiratórias. O modelo conceitual que fundamentou o estudo está apresentado na figura 3.

### Modelo Conceitual



**Figura 3** - Inter-relações entre qualidade de sedação e potenciais fatores interferentes.

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GERAL

- Comparar a eficácia da dexmedetomidina à do propofol associado ao fentanil para sedação durante a CPER.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar o nível de sedação e analgesia entre os tratamentos através da Escala de Sedação de Richmond.
- Comparar, entre os tratamentos, a estabilidade hemodinâmica através das variações da pressão arterial e da frequência cardíaca.
- Comparar, entre os tratamentos, a estabilidade respiratória através da saturação de oxigênio, da frequência respiratória e da concentração de CO<sub>2</sub> exalado.

## 6 AMOSTRAGEM E MÉTODOS

### 6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Ensaio clínico, randomizado, em paralelo, *double-dummy*, com avaliador cego para o tratamento.

### 6.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado nas seguintes Unidades do Hospital de Clínicas de Porto Alegre: Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia e Centro Cirúrgico Ambulatorial. A coleta de dados ocorreu no período de janeiro a abril de 2006.

### 6.3 AMOSTRAGEM

A amostra foi de conveniência, envolvendo os pacientes que realizaram CPER terapêutica ou diagnóstica na Unidade de Endoscopia Digestiva do HCPA no período do estudo, até alcançar o número estipulado de pacientes, conforme descrito na seção 6.10: sobre análise estatística.

#### 6.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes a partir de 18 anos de idade que deram seu consentimento escrito para participar do estudo.

#### 6.3.2 Critérios de exclusão

Pacientes com estado físico ASA IV/V ou submetidos a CPER de urgência, aqueles sem condições de compreender ou de responder aos questionários e os com

história de alergia a qualquer um dos fármacos sedativos ou de reação paradoxal ao midazolam. Também foram excluídos pacientes com índice de massa corporal acima de  $36 \text{ kg/m}^2$ , analfabetos, grávidas, dependentes de álcool avaliados pelo questionário CAGE (MASUR; MONTEIRO, 1983).

#### 6.4 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tendo sido obtido consentimento informado de todos os participantes.

#### 6.5 AVALIAÇÃO DO ESTADO CLÍNICO DO PACIENTE

Foram selecionados 26 pacientes, ASA I-III, com idade entre 20 e 78 anos. Todos eles responderam um questionário estruturado para coleta de informação de características demográficas e dados clínicos. A gravidade das comorbidades foi graduada de acordo com o critério da Sociedade Americana de Anestesiologia para o estado físico (KEATS, 1978).

#### 6.6 GRAU DE DIFICULDADE DO PROCEDIMENTO

Para avaliar o grau de dificuldade (GD) dos procedimentos, foi utilizada a escala de Schutz e Abbott (2000). Os procedimentos de CPER foram graduados de 1 para um simples exame diagnóstico a 5 para um exame avançado de CPER conforme quadro 3.

**Quadro 3 - Escala de graduação de dificuldade da CPER**

Grau	Definição	Procedimento Biliar	Procedimento Pancreático
1	CPER diagnóstica simples	Colangiograma diagnóstico padrão	Pancreatograma diagnóstico padrão
2	CPER terapêutica simples	Esfínterotomia biliar padrão; remoção de 1-2 cálculos pequenos do ducto comum ( $\leq 1$ cm); colocação de dreno nasobiliar	Não se aplica
3	CPER diagnóstica complexa	Colangiograma diagnóstico, anatomia Billroth II; citologia biliar	Pancreatograma diagnóstico, anatomia Billroth II; canulação da papila menor; citologia pancreática
4	CPER terapêutica complexa	Múltiplos cálculos ( $\geq 3$ ) ou grande ( $> 1$ cm) no canal comum; remoção de cálculos do ducto cístico ou vesícula; dilatação do ducto comum; colocação de <i>stent</i> (plástico ou metálico)	Não se aplica
5	CPER muito avançada	Pré-corte; esfínterotomia biliar; remoção de cálculo com litotripsia (qualquer tipo); remoção de cálculo intra-hepático; dilatação de estrutura intra-hepática; terapia biliar; anatomia Billroth II; colangioscopia	Todas as terapias pancreáticas (esfínterotomia pancreática, <i>stent</i> , dilatação de estrutura; ou remoção de cálculo, qualquer terapia na papila menor); qualquer drenagem de pseudocisto (transpapilar, transgástrica, transduodenal); pancreatoscopia

## 6.7 ENDOSCOPISTAS

Todos os exames foram realizados por dois endoscopistas experientes os quais realizaram mais de 1.000 CPER utilizando técnicas padrão, com o paciente sempre posicionado em pronação com a cabeça lateralizada para a direita (figura 4).

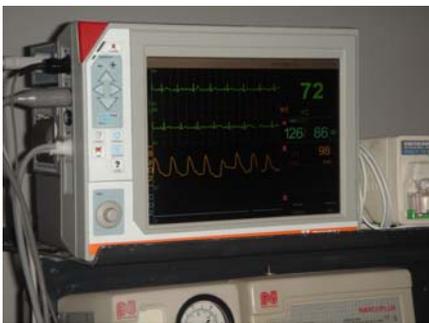


Fonte: Arquivo de fotos da Unidade de Endoscopia do HCPA.

**Figura 4 - Posicionamento do paciente.**

## 6.8 VARIÁVEIS AFERIDAS

A FC foi aferida a cada minuto, e a PAS, a cada 5 minutos através do monitor cardíaco Dixtal 2010 (Biomédica Ind. Com. Ltda. Brasil) (figura 5). A FR, a SpO<sub>2</sub> e a PETCO<sub>2</sub> foram aferidas a cada minuto, através do capnógrafo Ohmeda 4700 Oxicap® (Ohmeda Inc. USA) (figura 6) e o nível de sedação pela Escala Richmond de Agitação/Sedação (quadro 2) (ELY et al., 2003) a cada 5 minutos, e foram continuamente monitorados ao longo de todo o exame. Os pacientes respiravam espontaneamente e, se a SpO<sub>2</sub> permanecesse abaixo de 90% apesar dos estímulos verbais e físicos, era instalado oxigênio suplementar via cânula nasal.



**Figura 5** - Monitor cardíaco.

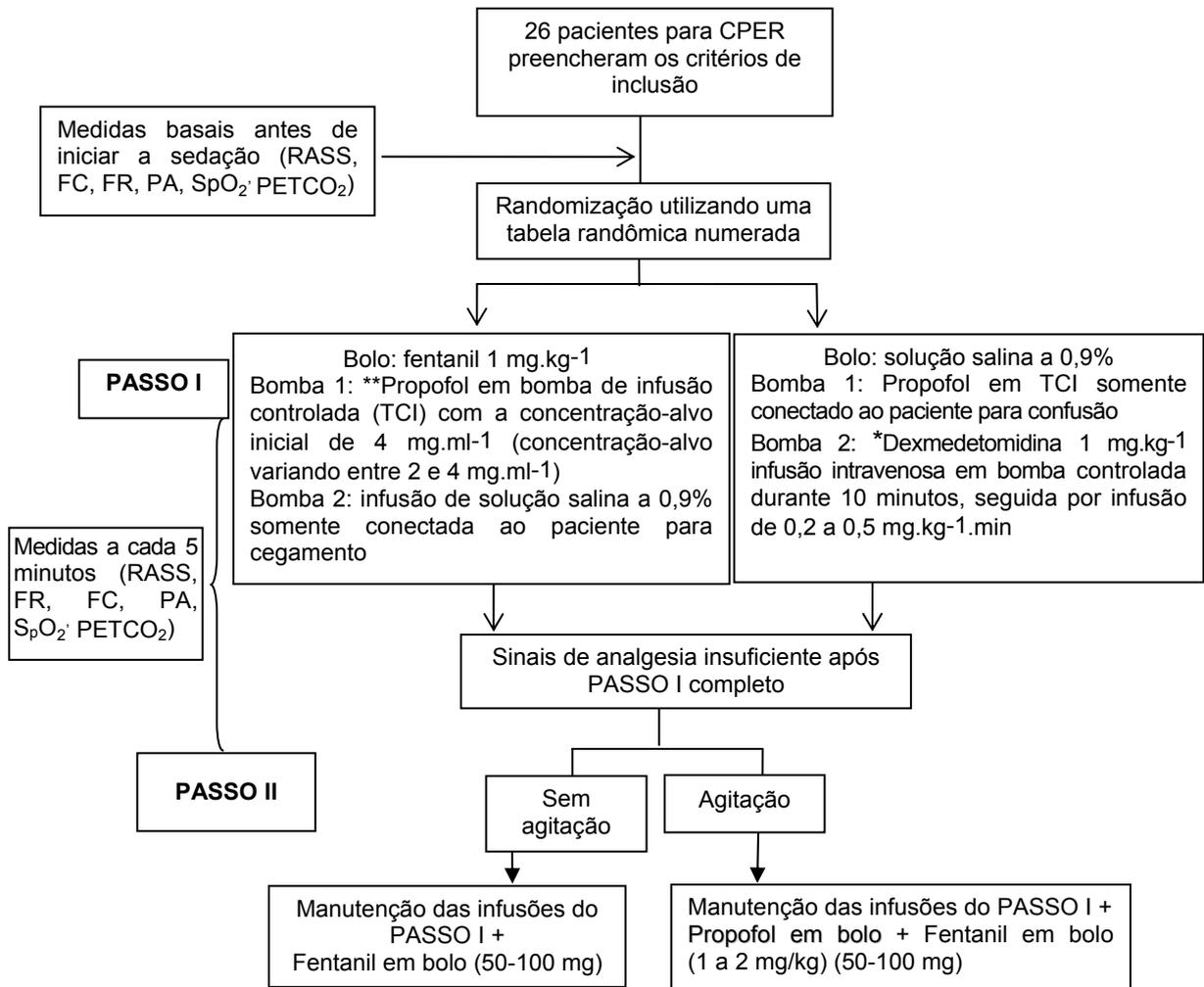


**Figura 6** - Capnógrafo.

## 6.9 PROTOCOLO DE SEDAÇÃO

O protocolo de sedação (figura 7) foi planejado para alcançar um escore de sedação RASS igual ou inferior a -2 (quadro 2). Além disso, os pacientes não poderiam apresentar sinais de analgesia insuficiente ou agitação na introdução do endoscópio durante o exame. Sinais de analgesia insuficiente incluem contrações faciais, movimentos de braços e pernas, aumento repentino da frequência cardíaca e da pressão arterial e queixas espontâneas de desconforto ou dor. No **Passo I**, o objetivo foi alcançar nível de sedação no escore RASS igual ou inferior a -2. Se esse nível de sedação não fosse alcançado até a concentração-alvo máxima permitida ou se o paciente apresentasse sinais de analgesia insuficiente, agitação ou ambos, o anestesiológista passaria para o **Passo II**, no qual os sedativos eram administrados em bolo. As infusões das drogas eram interrompidas se um dos seguintes eventos

adversos fosse observado: instabilidade hemodinâmica e/ou respiratória, por exemplo, hipotensão (redução da pressão arterial média de 30% de seu valor inicial), apnéia por mais de 30 segundos ou dessaturação de oxigênio abaixo de 85%.



\*Diprivan®. Propofol 1% (10 mg/ml) seringa 50 ml, AstraZeneca-Milão-Itália

\*\*Precedex® 200 µg/20ml, Laboratórios Abbot, Abbot Park, IL

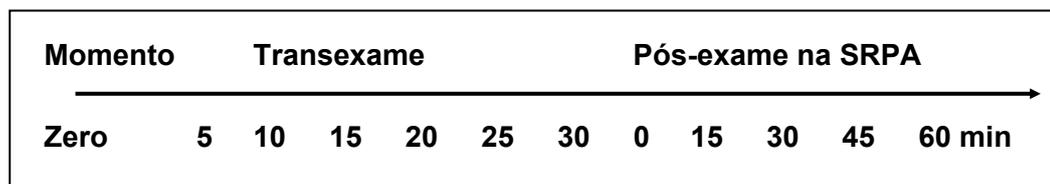
**Figura 7 - Fluxo de administração dos tratamentos.**

O desfecho primário foi definido como o nível de sedação registrado pela escala RASS e a necessidade de sedativos ou analgésicos adicionais demonstrados por sinais de analgesia insuficiente (quadro 2).

O nível de sedação foi julgado adequado quando o escore RASS fosse igual ou inferior a -2, se o paciente tolerou a introdução do endoscópio sem a presença de dor, desconforto ou agitação.

O desfecho secundário foi a manutenção do padrão respiratório, que foi medido pela SpO<sub>2</sub>, pela FR, PETCO<sub>2</sub> e pelo uso de oxigênio suplementar. A PAS e FC foram medidas pelo método oscilográfico automático, e a SpO<sub>2</sub> foi monitorada continuamente pelo sensor de dedo. Para assegurar o cegamento, as verificações intra e pós-procedimento foram realizadas por diferentes pesquisadores.

Os dados registrados foram analisados nos seguintes intervalos: basal; no mínimo 5 minutos antes da administração da droga e na média de medidas obtidas a cada minuto a partir do início da sedação. Essas médias cumulativas foram resumidas para cada um dos seguintes intervalos: 6 a 10 minutos e 11 a 15 minutos após o início da administração das drogas. Os dados obtidos a partir dos 15 minutos do início da administração das drogas foram analisados como média cumulativa do registro obtido até o final da CPER. Os registros após o término da CPER na sala de recuperação pós-anestésica foram feitos nos seguintes tempos: imediatamente após a chegada do paciente e após 15, 30, 45 e 60 minutos (figura 8).



**Figura 8** - Escala dos diferentes momentos de aferição das variáveis.

## 6.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A equivalência da dexmedetomidina isolada comparada com propofol combinado com fentanil como sedativo para induzir sedação consciente na CPER seria demonstrada se a diferença no risco relativo de um escore RASS igual ou inferior a -2 e se a necessidade de analgesia adicional não excedesse 30% (RR = 1,3) (O'BRIEN, 1979; WHIT, 1998). A ultrapassagem desses limites significaria ausência de equivalência quanto à eficácia entre os grupos de tratamento.

O cálculo do poder deste estudo foi planejado como parte do seu delineamento. Uma análise interina por dois pesquisadores independentes foi planejada após a admissão dos primeiros 24 pacientes. De acordo com o critério de O'Brien e Fleming

(1979), o protocolo especificou que o ensaio seria interrompido se ocorresse uma diferença significativa na proporção dos desfechos primários entre dexmedetomidina e propofol ( $P = 0,001$ ), pois indicaria superioridade de um tratamento. A análise do poder deste estudo para definir que a dexmedetomidina isolada não foi equivalente ao propofol combinado com fentanil para induzir sedação satisfatória durante a CPER, sem necessidade de analgesia adicional, medida pelo RR = 2,71, foi estipulada em 90% (com nível  $\alpha$  bicaudal de 0,05) (BROWNER; BLACK; NEWMAN; HULLEY, 1988).

As diferenças entre os grupos para a análise dos dados contínuos foram examinadas pelo teste  $t$  para amostras independentes, e dados categóricos foram examinados pelo teste  $\chi^2$  ou pelo teste exato de Fisher. Após verificar a suposição de normalidade para as medidas dos desfechos pelos testes *Skewness e Kurtosis*, os grupos (dexmedetomidina e propofol) foram comparados para as diferenças. Análise de medidas repetidas de variância (ANOVA) de uma via foi utilizada para testar diferenças entre os grupos quanto a FC, PAM, FR e SpO<sub>2</sub> e PETCO<sub>2</sub>. Correção com testes *post hoc* pelo método de Bonferroni foi utilizado para identificar diferenças entre os grupos a cada intervalo de tempo. Os níveis de sedação na RASS não apresentaram distribuição normal e foram então analisados pelos testes não-paramétricos ANOVA de Friedman seguida do teste-U de Mann-Whitney (ALTMAN, 1991).

O nível de significância para todos os testes foi estipulado  $\alpha$  0.05, bicaudal. Os dados foram analisados pelo programa SPSS versão 12.0 e pelo Sigma – plot versão 10.0 (NORUSIS, 1986; SYSTAT SOFTWARE, 2002).

A magnitude da diferença clínica entre os grupos de tratamento nos desfechos foi demonstrada pelo número de pacientes que necessitam ser tratados (NNT) (SACKETT; STRAUSS; RICHARDSON; ROSENBERG; HAYNES, 2000) para obter sedação consciente (score RASS igual ou inferior a -2) e pela ausência de agitação durante o exame. Escores acima de -2 indicavam sonolência, e escores iguais ou abaixo de -2, sedação leve a grave (VENN, HELL, GROUNDS, 2000). Escores iguais ou superiores a +2 indicavam paciente agitado a combativo, e escores inferiores a +2, paciente calmo a sedado.

## 7 RESULTADOS

### 7.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Vinte e seis pacientes foram randomizados para os dois grupos. As características basais estão resumidas na tabela 1.

**Tabela 1** - Características basais dos pacientes

Parâmetros	Grupos		P
	Propofol (n = 14)	Dexmedetomidina (n = 12)	
Gênero <sup>‡</sup>			
Masculino/ Feminino	2/12	5/7	0,2
Estado físico ASA <sup>‡</sup>			
I /II /III	0/9/5	0/7/5	0,53
Número de doenças crônicas <sup>†</sup>	1,92 ± 0,82	2,10 ± 0,05	0,63
Idade (anos) <sup>†</sup>	56,6 ± 15,6	57,3 ± 15	0,26
Índice massa corporal <sup>†</sup>	26,11 ± 4,66	25,56 ± 2,32	0,58
Nível de sedação RASS <sup>†</sup>	0	0	–

Os valores estão expressos em média (DP) ou frequência (n = 26)

† = Teste-t não-pareado para comparar médias ± desvio padrão

‡ = Teste exato de Fisher para comparar frequências

P < 0,05

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de randomização em termos de variáveis clínicas basais e demográficas. Nesta amostra, todas as CPERs foram classificadas em grau de dificuldade I e II.

### 7.2 CARACTERÍSTICAS DOS EXAMES

A duração do exame, o tipo de CPER, a demanda de drogas sedativas e a dose de propofol e fentanil estão apresentadas na tabela 2.

**Tabela 2** - Duração do exame, tipo de CPER e dose das drogas sedativas

Parâmetros	Grupos		P
	Propofol (n = 14)	Dexmedetomidina (n = 12)	
Tempo de duração do exame (min) <sup>†</sup>	19,85 ± 5,90	24,25 ± 6,96	0,19
Grau de dificuldade da CPER <sup>‡</sup>			
GD1/ GD2	3/11	3/9	0,59
Protocolo de sedação passo necessita de sedativos adicionais <sup>‡</sup>			
I/ II	11/3	1/11	0,00*
Dose total de propofol mg/kg <sup>†</sup>	2,59 ± 0,71	1,54 ± 0,88	0,00*
Dose total de fentanil µg/kg <sup>†</sup>	1,54 ± 0,88	1,00 ± 0,23	0,00*

Os valores estão expressos em média (DP) ou freqüência (n = 26)

† = Teste-t não-pareado para comparar médias ± desvio padrão

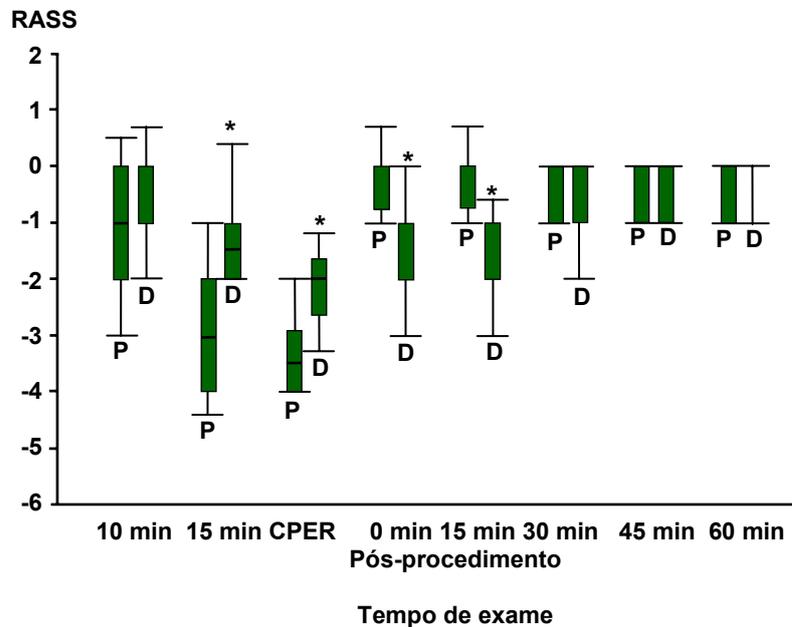
‡ = Teste exato de Fisher para comparar freqüências

\*P < 0,05

### 7.3 EFEITO DOS TRATAMENTOS SOBRE A SEDAÇÃO

Houve efeito significativo do grupo dexmedetomidina no nível de sedação avaliado pela RASS durante o período de exame até os primeiros 15 minutos após a chegada na sala de recuperação pós-anestésica (ANOVA de Friedman,  $P = 0,00$ ) como pode ser observado na figura 9. Quinze minutos após o início da sedação houve um decréscimo no escore RASS para uma mediana de -3 [intervalo interquartil (IQ) -4 a -2] comparado com -1,5 (IQ -2 a -0,25) para dexmedetomidina, um efeito estatisticamente significativo (Test-U de Mann-Whitney  $P < 0,05$ ). O efeito do tratamento sobre a sedação durante a CPER também foi estatisticamente significativo, como observado pela mediana e intervalo IQ sobre a RASS nos grupos propofol e dexmedetomidina de -3,5 (-3,97 a -3) e -2 (-2,65 a -1,65), respectivamente (figura 9). No grupo dexmedetomidina, 15 minutos após iniciar a sedação, 83,3% (10/12) tiveram escore na escala RASS acima de -2, dor, desconforto ou agitação quando o endoscópio foi introduzido, comparado a 21,4% (3/14) no grupo propofol. No grupo dexmedetomidina o RR foi de 2,71 (IC 95%, 1,31 a 5,61), e o NNT, de 1,85 (IC 95%, 1,19 a 4,21) para observar um paciente adicional somente sonolento aos 15 minutos após o início da sedação. Entretanto, no período pós-exame, o grupo

dexmedetomidina mostrou escores RASS mais baixos, indicando que os pacientes foram significativamente mais sedados (figura 9).



O nível de sedação pela RASS representa as medidas dos grupos propofol (P) e dexmedetomidina (D), seguindo os tempos estipulados: 10 e 15 minutos após o início da sedação e a média cumulativa obtida a cada 5 min até o término da CPER. Pós-procedimento inclui a chegada na sala de recuperação, 15, 30, 45 e 60 minutos. Os dados são apresentados como medianas e intervalos interquartis. Asteriscos posicionados sobre os símbolos indicam diferenças significativas ( $P < 0,05$ ) nos tempos estipulados entre os grupos comparados pelo Teste-*U* de Mann-Whitney.

**Figura 9** - Variação do nível de sedação nos grupos propofol (P) e dexmedetomidina (D), avaliada pela escala RASS durante o procedimento.

Durante o exame, 33,3% dos pacientes no grupo dexmedetomidina e 0,0% no grupo propofol necessitaram de propofol adicional para controlar a agitação. No grupo dexmedetomidina, o RR foi de 2,75 (IC 95%, 1,58 a 4,78) e o NNT de 3 (IC 95%, 1,70 a 12,80) para demonstrar queixas de dor e agitação pelo menos uma vez durante a CPER. Adicionalmente, no grupo dexmedetomidina, 91,7% (11/12) dos pacientes necessitaram analgesia suplementar comparada a 21,4 % (3/11) no grupo propofol. O grupo dexmedetomidina mostrou RR de 9,42 (IC 95%, 1,41 a 62,80) e NNT de 1,42 (IC 95%, 1,0 a 2,29) para requerer analgésicos adicionais.

#### 7.4 EFEITO DOS TRATAMENTOS SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA

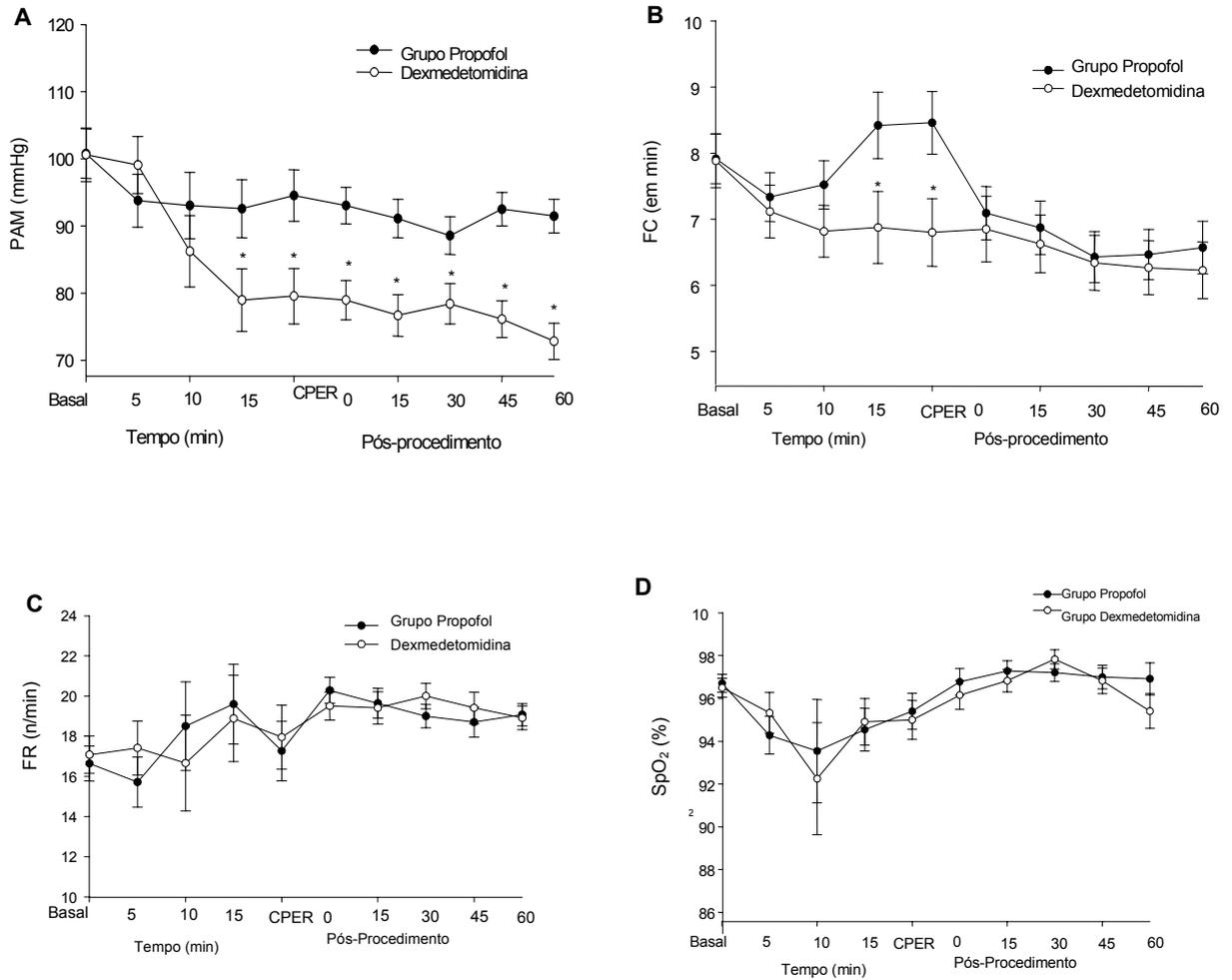
Houve um efeito significativo da dexmedetomidina sobre a PAM [( $F(1,24) = 6,27, P = 0,018$ )] conforme mostra a figura 10A. Entretanto, não houve efeito sobre o tempo [( $F(1,24) = 0,061, P = 0,81$ )] nem interação entre os fatores [( $F(1,24) = 0,31, P = 0,58$ )]. O NNT com dexmedetomidina foi de 2 (IC 95%, 1,29 a 4,41) para observar decréscimos de pelo menos 21% na PAM durante e após a CPER. Nesse grupo, a PAM 15 minutos após o início da infusão foi em média 21% mais baixa que o basal *versus* 8% no grupo propofol.

#### 7.5 EFEITO DOS TRATAMENTOS SOBRE A FREQUÊNCIA CARDÍACA

Semelhantemente à variável anterior, no grupo dexmedetomidina, a média da FC durante o exame foi 13% mais baixa quando comparada com os valores do pré-procedimento conforme mostra a figura 10B.

#### 7.6 EFEITO DOS TRATAMENTOS SOBRE A FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA E A SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO NA HEMOGLOBINA E NA PRESSÃO PARCIAL EXALADA DE DIÓXIDO DE CARBONO

Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada na frequência respiratória e na  $SpO_2$  entre os grupos, nem durante a CPER nem após o procedimento (figuras 10C e 10D). A necessidade de oxigênio suplementar foi estatisticamente diferente entre os grupos propofol (média =  $1,81 \pm 2,81$ ) e dexmedetomidina ( $0,95 \pm 1,23; t = 2,71, P = 0,02$ ).



(PAM, em mmHg), FC (em bpm), FR (em rpm), SpO<sub>2</sub> (%). Os tempos estipulados após a CPER incluem a chegada na sala de recuperação pós-anestésica (tempo zero), 15, 30, 45 e 60 minutos. Os dados foram apresentados como médias  $\pm$  EP (erro padrão). Asteriscos posicionados acima dos símbolos indicam diferença significativa ( $P < 0,05$ ) nos tempos estipulados na comparação pelo ANOVA uma via, seguida pelo teste de comparações *post-hoc* de Bonferroni.

**Figura 10 A-D** - Variação da PAM, FC, FR e SpO<sub>2</sub> nos grupos propofol e dexmedetomidina nos diferentes tempos do procedimento.

## 8 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que a dexmedetomidina isolada tem eficácia limitada para induzir sedação consciente satisfatória durante a CPER e que a dexmedetomidina não foi equivalente ao propofol combinado com fentanil para produzir sedação adequada para realização do exame, pois 83,3% dos pacientes tratados com a droga estavam somente sonolentos 15 minutos após o início da sedação. Também, 91,7% dos pacientes do grupo dexmedetomidina apresentaram episódios de dor e agitação que demandaram sedação complementar.

O impacto da sedação insatisfatória no grupo dexmedetomidina foi clinicamente significativo, uma vez que um em dois pacientes estava acordado ou sonolento 15 minutos após o início da sedação. Também, um em dois pacientes teve pelo menos um episódio de queixas de dor ou agitação durante o exame, achado que explica por que 91% necessitaram de analgesia adicional. A não-equivalência entre os tratamentos para induzir sedação consciente durante a CPER foi contrária à hipótese inicial de que dexmedetomidina isolada poderia ser equivalente a propofol combinado a fentanil para promover sedação consciente durante a CPER com o mínimo de depressão respiratória (ARAIN et al., 2004; VENN, HELL, GROUNDS, 2000).

O efeito limitado da dexmedetomidina isolada como sedativo determinou a interrupção do estudo após a análise interina que demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento nos desfechos primários. Entretanto, de acordo com informações disponíveis, esta foi a primeira investigação a adicionar dados à literatura que ofereceu evidência sobre o efeito sedativo da dexmedetomidina na CPER.

Pacientes do grupo propofol necessitaram significativamente mais fentanil do que os do grupo dexmedetomidina (tabela 2). Este é um resultado esperado e que está de acordo com pesquisas prévias (JALOWIECKI et al., 2005; MACLAREN; FORREST; KISER, 2007; SACKETT et al., 2000). Entretanto, é importante enfatizar que, mesmo nos pacientes que receberam infusão contínua de dexmedetomidina com a possibilidade de analgesia suplementar e/ou hipnótico por demanda devido a aumento da agitação ou dor, a qualidade de sedação para realizar o exame foi mais instável. A magnitude dessa diferença do efeito sobre a sedação foi clinicamente relevante, já que o NNT relativo à dexmedetomidina para um paciente adicional demonstrar queixas de dor com agitação pelo menos uma vez durante a CPER foi

de 3. Uma hipótese para explicar este achado é a prolongada latência da dexmedetomidina para alcançar os níveis-alvo de sedação (ARAIN; EBERT, 2002). Além disso, não pode ser excluído que as propriedades analgésica e sedativa da dexmedetomidina isolada não são suficientes para induzir sedação com analgesia em procedimentos invasivos que apresentam variações súbitas nos estímulos dolorosos. A última hipótese é baseada em evidências experimentais, nas quais esse efeito analgésico ocorreu somente com concentrações plasmáticas elevadas, quando os reflexos de deglutição eram perdidos (BOL; VOGELAAR; MANDEMA, 1999).

Contudo, é importante enfatizar que as doses de dexmedetomidina utilizadas nesta investigação estão dentro da média mais largamente empregadas em estudos prévios para induzir sedação em unidades de cuidado intensivo e em pacientes submetidos a anestesia (BHANA; GOA; MCCLELLAN, 2000; GURBET et al., 2006; HALL et al., 2000; MARKSIMOW et al., 2007; TASKANEN; KYTTÄ RANDELL; AANTAA, 2006). Também deve ser lembrado que o objetivo da presente investigação foi testar as propriedades sedativas da dexmedetomidina isolada em sedação consciente, razão pela qual a dose utilizada não foi tão alta quanto aquelas observadas em publicações recentes nas quais foi usada como um adjuvante em pacientes em ventilação mecânica (LEE; WONG; HUNG, 2007; TASKANEN; KYTTÄ RANDELL; AANTAA, 2006). Além disso, é necessário considerar que a CPER é um exame de curta duração, não sendo, conseqüentemente, sensato utilizar doses que determinariam maior tempo de recuperação. Por outro lado, pode-se levantar a hipótese de que dexmedetomidina isolada mesmo em altas doses não seria apropriada para bloquear mudanças rápidas no nível de estímulos ou reflexos nociceptivos que ocorrem durante a CPER (TASKANEN; KYTTÄ RANDELL; AANTAA, 2006). Esta hipótese pode ser sustentada por recente estudo publicado quando este protocolo estava em andamento, no qual, mesmo com altas doses de dexmedetomidina (concentração-alvo plasmática de 3,2 mg/ml), os pacientes podiam ser acordados com estímulo verbal e físico (MARKSIMOW et al., 2007). Faz sentido supor, portanto, que a magnitude do efeito clínico aumentaria se a infusão da dexmedetomidina tivesse sido mantida por maior tempo ou se a dose de fármaco tivesse sido aumentada. Entretanto, os presentes achados, em consonância com as evidências da literatura (JALOWIECKI et al., 2005; LEE; WONG; HUNG, 2007; MACLAREN; FORREST; KISER, 2007; TASKANEN; KYTTÄ RANDELL; AANTAA, 2006), sugerem que a dexmedetomidina isolada demonstra perfil custo-efetivo

limitado para induzir sedação consciente quando há reflexo ou estímulo doloroso de alta intensidade ou quando esses parâmetros mudam repentinamente.

No presente estudo, embora o grupo dexmedetomidina tivesse sedação mais leve do que a do grupo propofol durante o exame, mostrou maior sedação na sala de recuperação (figura 9). Este grupo apresentou também decréscimos significativos na PAM e FC (figuras 10A e 10B). A sedação mais elevada no pós-exame é possivelmente explicada pela meia-vida de eliminação da dexmedetomidina, que é de aproximadamente 2 horas (BHANA; GOA; MCCLELLAN, 2000). Porém os efeitos hemodinâmicos observados nesta pesquisa são sustentados por estudos prévios nos quais foi utilizada em sedação em unidade de cuidado intensivo (BEKKER et al., 2004; VENN, NEWMAN, GROUNDS, 2003) e em exame de colonoscopia (JALOWIECKI et al., 2005) e durante cirurgia (LEE; WONG; HUNG, 2007). Embora tais efeitos hemodinâmicos possam limitar seu uso em alguns pacientes, sua propriedade simpaticolítica poderia ser utilizada em outros, como um adjuvante, na presença de alto risco de depressão respiratória ou quando o betabloqueador é contra indicado para prevenir isquemia miocárdica. Na pesquisa ora desenvolvida, mesmo durante o estímulo determinado pelo exame endoscópico, o grupo dexmedetomidina teve menor flutuação na frequência cardíaca (figura 10B). Entretanto, ensaios clínicos futuros devem explorar se o potencial efeito protetor cardíaco observado com clonidina (ARAIN et al., 2004) será confirmado com o uso de dexmedetomidina em pacientes com alto risco cardíaco.

Várias questões referentes ao delineamento de presente estudo devem ser citadas. Primeiro, o anesthesiologista assistente conhecia qual intervenção estava sendo administrada. No entanto, para reduzir a possibilidade de viés de co-intervenções, o anesthesiologista desconhecia a hipótese do estudo. Além disso, o grupo de tratamento foi designado por processo de randomização independente, e as co-intervenções foram determinadas por um protocolo padrão, em vista do fato de que é mandatário dispor de uma droga adicional para complementar a sedação, já que se sabe que pode ocorrer algum desvio do nível de sedação, mudança no nível de estímulo ou dificuldade de manter a sedação no nível desejado. Segundo, foi adotada a técnica *double-dummy* e a colocação de um campo para prevenir que o paciente e os membros da equipe observassem o procedimento de sedação, controlando um possível viés de aferição. Entretanto, algum viés de co-intervenção pode ter ocorrido, mas é improvável que isso mudasse a direção da conclusão, pois

o NNT demonstrou que dexmedetomidina isolada foi indubitavelmente inferior a propofol combinado com fentanil para produzir sedação durante a CPER. Este achado é importante, porque demonstra que a aplicação de novas terapêuticas deve ser avaliada para cada contexto em particular, para determinar eventuais vantagens sobre as já existentes (STEVENS; BURRI; TRAMÈR, 2003). Terceiro, o grupo dexmedetomidina precisou de menor demanda de oxigênio suplementar, o que corrobora achados prévios, que demonstraram que dexmedetomidina isolada não causa depressão respiratória grave (KOROGLU et al., 2006). Quarto, deve-se enfatizar que os resultados deste estudo são relevantes somente para a população de pacientes investigada, pois as características dos procedimentos invasivos podem mudar a qualidade da sedação observada. Finalmente, o desfecho primário avaliado foi pela RASS, uma escala validada que detecta mudanças no estado de sedação em unidade de cuidado intensivo e tem alto coeficiente de correlação com o nível de sedação produzido com as doses de dexmedetomidina (TURKMEN et al., 2006).

## **9 CONCLUSÕES**

Este estudo demonstrou que o efeito da dexmedetomidina isolada foi inferior ao do propofol combinado com fentanil para promover sedação satisfatória na CPER avaliada pela escala RASS, pois a maioria dos pacientes necessitou de analgesia e sedação adicional para alcançar um nível de sedação que permitisse realizar o procedimento.

Além disso, dexmedetomidina causou maior instabilidade hemodinâmica com decréscimos significativos na PAM e na FC.

O presente estudo não mostrou diferença significativa entre os grupos quanto à estabilidade respiratória, mas evidenciou uma recuperação mais prolongada no grupo dexmedetomidina.

## **10 PERSPECTIVAS FUTURAS**

O progresso no diagnóstico de doenças do aparelho digestivo foi diretamente influenciado pelos avanços alcançados na endoscopia. A CPER tem evoluído continuamente com as mais diferentes possibilidades terapêuticas, acarretando, porém, maior manipulação, causa de dor e desconforto para o paciente.

A sedação moderada é um método amplamente utilizado por profissionais que não apenas anestesiólogistas, constituindo-se na única opção na ausência de anestesiólogista, fato que limita a utilização de drogas com melhor perfil sedativo devido ao risco de aprofundamento indesejado. Além disso, o posicionamento do paciente em pronação dificulta a monitorização da ventilação.

A busca por drogas sedativas que proporcionem sedação de qualidade, sem causar alterações respiratórias e hemodinâmicas, deve ser cada vez mais intensificada. Devem ser levados em consideração também a relação custo-benefício e seu impacto na qualidade do exame e satisfação do paciente.

As diferentes áreas de atuação junto ao paciente devem participar desta busca, aprimorando os conhecimentos e contribuindo para um melhor cuidado ao paciente.

## REFERÊNCIAS

AANTAA, R.; KANTO, J.; SCHEININ, M.; KALLIO, A.; SCHEININ, H. Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 73, p. 230-235, 1990.

ABDULATIF, M.; HAMED, H. M.; EL-BOROLOSSY, K.; TEIMA, D. O. A comparative study of the use of dexmedetomidine and propofol as sedatives for mechanically ventilated patients in ICU. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, Cairo, v. 20, p. 437-442, 2004.

AHO, M. S.; ERKOLA, O. A.; SCHEININ, H.; LEHTINEN, A. M.; KORTILLA, K. T. Effect of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. *Anesthesia and Analgesia*, Cleveland, v. 73, p. 112-118, 1991.

ALHASHEMI, J. A.; KAKI, A. M. Dexmedetomidine in combination with morphine PCA provides superior analgesia for shockwave lithotripsy. *Canadian Journal of Anaesthesia*, Ontario, v. 51, p. 342-347, 2004.

ALTMAN, D. G. *Practical statistic for medical research*. London: Chapman & Hall, 1991.

AMERICAN SOCIETY OF GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY. Propofol use during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, Denver, v. 53, p. 876-879, 2001.

ARAIN, S. R.; EBERT, T. J. The efficacy, side effects and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesthesia and Analgesia*, Cleveland, v. 95, p. 461-466, 2002.

ARAIN, S. R.; RUEHLOW, R. M.; UHRICH, T. D.; EBERT, T. J. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesthesia and Analgesia*, Cleveland, v. 98, p. 153-158, 2004.

ATLURI, R.; RAVRY, M. J. R. Effects of intravenous diazepam on arterial oxygen saturation levels during esophagogastro-duodenoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, Denver, v. 24, p. 191, 1978.

BARAKA, A. Historical aspects of opium. *Middle East Journal of Anesthesiology*, Beirut, v. 15, p. 423-436, 2000.

BEKKER, A. Y.; BASILE, J.; GOLD, M.; RILES, T.; ADELMAN, M.; CUFF, G.; MATHEW, J. P.; GOLDBERG, J. D. Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: efficacy, hemodynamic profile, and side effects. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, New York, v. 16, p. 126-135, 2004.

BELL, G. D.; BOWN, S.; MORDEN, A.; COADY, T.; LOGAN, R. F. Prevention of hypoxaemia during upper-gastrointestinal endoscopy by means of oxygen via nasal cannulae. *Lancet*, London, v. 1, p. 1022-1024, 1987a.

BELL, G. D.; REEVE, P. A.; MOSHIRI, M.; MORDEN, A.; COADY, T.; STAPLETON, P. J.; LOGAN, R. F. Intravenous Midazolam: a study of the degree of oxygen desaturation occurring during upper gastrointestinal endoscopy. *British Journal of Clinical Pharmacology*, London, v. 23, p. 703-708, 1987b.

BELLEVILLE, J. P.; WARD, D. S.; BLOOR, B. C.; MAZE, M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 77, p. 1125-1133, 1992.

BHANA, N.; GOA, K. L.; MCCLELLAN, K. J. Dexmedetomidine. *Drugs*, New York, v. 59, p. 263-268, 2000.

BLOOR, B. C.; ABDUL-RASOOL, I.; TEMP, J.; JENKINS, S.; VALCKE, C.; WARD, D. S. The effects of medetomidine, an alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonist, on ventilatory drive in the dog. *Acta Veterinaria Scandinavica - Supplementum*, Copenhagen, v. 85, p. 65-70, 1989.

BOL, C. J. J. G.; VOGELAAR, J. P. W.; MANDEMA, J. W. Anesthetic profile of dexmedetomidine identified by stimulus-response and continuous measurements in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Baltimore, v. 291, p. 153-160, 1999.

BORMANN, J. Electrophysiology of GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> receptor subtypes. *Trends in Neurosciences*, Cambridge, v. 11, p. 112-116, 1988.

BROWNER, W. S.; BLACK, D.; NEWMAN, T. B.; HULLEY, S. B. Estimating sample size and power. In: HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R. (Eds.). *Designing clinical research*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1988, p. 139-158.

CALVERLEY, R. K. Anesthesia as a specialty: past, present, and future. In: BARASH, P. G.; CULLEN, B. F.; STOELTING, R. K. *Clinical anesthesia*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999, p. 3-25.

CARLSSON, U.; GRATTIDGE, P. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study of propofol and midazolam. *Endoscopy*, Stuttgart, v. 27, p. 240-243, 1995.

CECCATELLI, S.; VILLAR, M. J.; GOLDSTEIN, M.; HÖKFELT, T. Expression of *c-Fos* immunoreactivity in transmitter-characterized neurons after stress. *The Proceedings of the National Academy of Sciences Online (US)*, Philadelphia, v. 86, p. 9569-9573, 1989.

CERVERO, F.; LAIRD, J. M. A. From acute to chronic pain: mechanisms and hypotheses. *Progress in Brain Research*, Amsterdam, v. 110, p. 3-15, 1996.

CHAPMAN, C. R. Limbic processes and the affective dimensions of pain. *Progress in Brain Research*, Amsterdam, v. 110, p. 63-81, 1996.

CHARNEY, D. S.; BREMNER, J. D.; REDMOND JÚNIOR, D. E. The pharmacotherapy of acute anxiety. A mini-update. In: BLOOM, F. E.; KUPFER, D. J. *Psychopharmacology*. 4<sup>th</sup> ed. New York: Raven Press, 1995, p. 387-395.

CHARNEY, D. S.; HENINGER, G. R.; BREIER, A. Noradrenergic function in panic anxiety. Effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, Chicago, v. 41, p. 751-763, 1984.

CHEN, W. X.; LIN, H. J.; ZHANG, W. F.; GU, Q.; ZHONG, X. Q.; YU, C. H.; LI, Y. M.; GU, Z. Y. Sedation and safety of propofol for therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, Pequim, v. 4, p. 437-440, 2005.

CHOKHAVATIA, S.; NGUYEN, L.; WILLIAMS, R.; KAO, J.; HEAVNER, J. E. Sedation and analgesia for gastrointestinal endoscopy. *American Journal of Gastroenterology*, New York, v. 88, p. 393-396, 1993.

CHUDLER, E. H.; DONG, W. K. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*, Amsterdam, v. 60, p. 3-38, 1995.

CLASSEN, M. Endoscopic papillotomy - new indications, short- and long- term results. *Clinics in Gastroenterology*, London, v. 15, p. 457-469, 1986.

COHEN, L. B.; DUBOVSKY, A. N.; AISENBERG, J.; MILLER, K. M. Propofol for endoscopic sedation: a protocol for safe and effective administration by the gastroenterologist. *Gastrointestinal Endoscopy*, Denver, v. 58, p. 725-732, 2003.

COHEN, L. B.; HIGHTOWER, C. D.; WOOD, D. A.; MILLER, K. M.; AISENBERG, J. Moderate level sedation during endoscopy: a prospective study using low-dose propofol, meperidine/fentanyl, and midazolam. *Gastrointestinal Endoscopy*, Denver, v. 59, p. 795-803, 2004.

COHEN, M. M. The history of opium and opiates. *Texas Medicine*, Austin, v. 65, p. 76-85, 1969.

COLSON, J. D. The pharmacology of sedation. *Pain Physician*, San Diego, v. 8, p. 297-308, 2005.

CORBETT, S. M.; REBUCK, J. A.; GREENE, C. M.; CALLAS, P. W.; NEALE, B. W.; HEALEY, M. A.; LEAVITT, B. J. Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation. *Critical Care Medicine*, New York, v. 33, p. 940-945, 2005.

CORTINEZ, L. I.; HSU, Y. W.; SUM-PING, S. T.; YOUNG, C.; KEIFER, J. C.; MACLEOD, D.; ROBERTSON, K. M.; WRIGHT, D. R.; MORETTI, E. W.; SOMMA, J. Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part II - crossover comparison of the analgesic effect of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 101, p. 1077-1083, 2004.

DANESHMEND, T. K.; BELL, G. D.; LOGAN, R. F. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: results of a nationwide survey. *Gut*, London, v. 32, p. 12-15, 1991.

DANION, J. M.; MEULEMANS, T.; KAUFFMANN-MULLER, F.; VERMAAT, H. Intact implicit learning in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, Arlington, v. 158, p. 944-948, 2001.

DEL ANGEL GARCÍA, R.; CASTELLANOS, O. A.; MUNGUÍA, M. C. Analgesia preventiva postoperatoria com dexmedetomidina em hernioplastia inguinal. *Gaceta Médica de México*, México, v. 142, p. 9-12, 2006.

DEMIRARAN, Y.; KORKUT, E.; TAMER, A.; YORULMAZ, I.; KOCAMAN, B.; SEZEN, G.; AKCAN, Y. The comparison of dexmedetomidine and midazolam used for sedation of patients during upper endoscopy: A prospective, randomized study. *Canadian Journal of Gastroenterology*, Oakville, v. 21, p. 25-29, 2007.

DIPRIFUSOR: target controlled infusion (TCI) in anesthetic practice. London: Astrazeneca, 1999. 74 telas. Disponível em: <<http://www.astrazeneca.no/pdf/dipmon99.pdf>>. Acesso em: 05 fev. 2008.

DUBOIS, A.; BALATONI, E.; PEETERS, J. P.; BAUDOUX, M. Use of propofol for sedation during gastrointestinal endoscopies. *Anesthesia*, Minneapolis, v. 43, p. 75-80, 1988.

DURMUS, M.; BUT, A. K.; DOGAN, Z.; YUCEL, A.; MIMAN, M. C.; ERSOY, M. O. Effect of dexmedetomidine on bleeding during tympanoplasty or septorhinoplasty. *European Journal of Anaesthesiology*, Oxford, v. 24, p. 447-453, 2007.

EBERT, T. J.; HALL, J. E.; BARNEY, J. A.; UHRICH, T. D.; COLINCO, M. D. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 93, p. 382-394, 2000.

EL-BITAR, N.; SFEIR, S. Evaluation of remifentanil in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Middle East Journal of Anesthesiology*, Beirut, v. 18, p. 1209-1216, 2006.

ELDE, R.; ARVIDSSON, U.; RIEDL, M.; VULCHANOVA, L.; LEE, J. H.; DADO, R.; NAKANO, A.; CHARKRABARTI, S.; ZHANG, X.; LOH, H. H. Distribution of neuropeptide receptors. New views of peptidergic neurotransmission made possible by antibodies to opioid receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences*, New York, v. 757, p. 390-404, 1995.

ELY, E. W.; TRUMAN, B.; SHINTANI, A.; THOMASON, J. W.; WHEELER, A. P.; GORDON, S.; FRANCIS, J.; SPEROFF, T.; GAUTAM, S.; MARGOLIN, R.; SESSLER, C. N.; DITTUS, R. S.; BERNARD, G. R. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*, Chicago, v. 289, p. 2983-2991, 2003.

FAIGEL, D. O.; BARON, T. H.; GOLSTEIN, J. L.; HIROTA, W. K.; JACOBSON, B. C.; JOHNSON, J. F. Guidelines for the use of deep sedation and anesthesia for GI endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, Denver, v. 56, p. 613-617, 2002.

FANTI, L.; AGOSTONI, M.; CASATI, A. S.; GUSLANDI, M.; GIOLLO, P.; TORRI, G.; TESTONI, P. A. Target-controlled propofol infusion during monitored anesthesia in patients undergoing ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy*, Denver, v. 60, p. 361-366, 2004.

FDA PROFESSIONAL DRUG INFORMATION. *Fentanyl official FDA information, side effects and uses*. 7 telas. Disponível em: <<http://www.drugs.com/pro/fentanyl.html>>. Acesso em: 29 jun. 2007.

FELD, J. M.; HOFFMAN, W. E.; STECHERT, M. M.; HOFFMAN, I. W.; ANANDA, R. C. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*, Stoneham, v. 18, p. 24-28, 2006.

FIELDS, H. L. (Ed.). *Core curriculum for professional education in pain*. 2. ed. Seattle: International Association for the Study of Pain, 1995, p. 123.

FRÖLICH, M. A.; DENNIS, D. M.; SHUSTER, J. A.; MELKER, R. J. Precision and bias of target controlled propofol infusion for sedation. *British Journal of Anaesthesia*, Altrincham, v. 94, p. 434-437, 2005.

GALERA, A. G. Neurobiologia de la ansiedad. In: SILVA, H. J.; CARVAJAL, C. A. (Ed.). *Progresos en Psiquiatría Biológica*. Santiago: Universidad Católica de Chile, 1990, p. 41-51.

GASPAROVIC, S.; RUSTEMOVIC, N.; OPACIC, M.; BATES, M.; PETRIVECKI, M. Comparison of colonoscopies performed under sedation with propofol or with midazolam or without sedation. *Acta Medica Austriaca*, Wien, v. 30, p. 13-16, 2003.

GRAEF, F. G. Medicamentos ansiolíticos. In: GRAEF, F. G.; GUIMARÃES, F. S. (Eds.). *Fundamentos de Psicofarmacologia*. Atheneu: São Paulo, 1999, p. 123-160.

GREENBERG, C. P.; DE SOTO, H. Sedation Techniques. In: TWERSKY, R. S. *The ambulatory anesthesia handbook*. St Louis: Mosby, 1995, p. 301-46.

GRIFFIN, S. M.; CHUNG, S. C.; LEUNG, J. W.; LI, A. K. Effect of intranasal oxygen on hypoxia and tachycardia during endoscopic cholangiopancreatography. *British Medical Journal*, London, v. 300, p. 83-84, 1990.

GULER, G.; AKIN, A.; TOSUN, Z.; ESKITASCOGLU, E.; MIZRAK, A.; BOYACI, A. Single-dose of dexmedetomidine attenuates airway and circulatory reflexes during extubation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, Copenhagen, v. 49, p. 1088-1091, 2005.

GURBET, A.; BASAGAN-MOGOL, E.; TURKER, G.; UGUN, F.; KAYA, F. N.; OZCAN, B. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Canadian Journal of Anaesthesia*, Ontario, v. 53, p. 646-652, 2006.

HALL, J. E.; UHRICH, T. D.; BARNEY, J. A.; ARAIN, S. R.; EBERT, T. J. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesthesia and Analgesia*, Cleveland, v. 90, p. 699-705, 2000.

HARRISON, R. N.; MACKAY, A. D.; SHEPHERD, H. A. Fibre-optic gastroscopy and intravenous diazepam: their combined effect on arterial oxygen saturation. *Pharmatherapeutica*, London, v. 2, p. 565-567, 1981.

HERR, D. L.; SUM-PING, S. T.; ENGLAND, M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, London, v. 17, p. 576-584, 2003.

HEUSS, L. T.; DREWE, J.; SCHNIEPER, P.; TAPPARELLI, C. B.; PFLIMLIN, E.; BEGLINGER, C. Patient-controlled versus nurse-administered sedation with propofol during colonoscopy. A prospective randomized trial. *American Journal of Gastroenterology*, New York, v. 99, p. 511-518, 2004.

HEUSS, L. T.; FROELICH, F.; BEGLINGER, C. Changing patterns of sedation and monitoring practice during endoscopy: results of nationwide survey in Switzerland. *Endoscopy*, Stuttgart, v. 37, p. 161-166, 2005.

HOLLOWAY, A. M.; LOGAN, D. A. Pain relief for outpatient colonoscopy: comparison of alfentanil with fentanyl. *Anaesthesia and Intensive Care*, Edgecliff, v. 18, p. 210-213, 1990.

HUGHES, M. A.; GLASS, P. S.; JACOBS, J. R. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 76, p. 334-341, 1992.

HUIBREGTSE, K.; HAVERKAMP, H. J.; TYTGAT, G. N. Transpapillary positioning of a large 3.2mm biliary endoprosthesis. *Endoscopy*, Stuttgart, v. 13, p. 217-219, 1981.

INGERSOLL-WENG, E.; MANECKE JÚNIOR, G. R.; THISTLETHWAITE, P. A. Dexmedetomidine and cardiac arrest. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 100, p. 738-739, 2004.

IRWIN, S.; HOUDER, R. W.; BENNETT, D. R.; HENDERSHOT, L. C.; SEEVERS, M. H. The effects of morphine, methadone and meperidine on some reflex responses of spinal animals to nociceptive stimulation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Baltimore, v. 101, p. 132-143, 1951.

ISHIDO, S.; KINOSHITA, Y.; KITAJIMA, N.; ITOH, T.; NISHIYAMA, K.; TOJO, M.; YANO, T.; INATOME, T.; FUKUZAKI, H.; CHIBA, T. Fentanyl for sedation during upper gastrointestinal endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, Denver, v. 38, p. 689-692, 1992.

IVERSEN, S.; KUPFERMAN, I.; KANDEL, E. R. *Emotional states and feelings. Principles of Neural Science*. 4<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2000, p. 982-996.

IZQUIERDO, I. *Memória*. São Paulo: Artmed, 2002.

JAAKOLA, M. L.; SALONEN, M.; LEHTINEN, R.; SCHEININ, H. The analgesic action of dexmedetomidine- a novel alpha 2-adrenoceptor agonist- in healthy volunteers. *Pain*, Amsterdam, v. 46, p. 281-285, 1991.

JADAD, A. R.; MOORE, R. A.; CARROLL, D.; JENKINSON, C.; REYNOLDS, D. J.; GAVAGHAN, D. J.; MCQUAY, H. J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, New York, v. 17, p. 1-12, 1996.

JALONEN, J.; HYNYNEN, M.; KUITUNEN, A.; HEIKKILÄ, H.; PERTTILÄ, J.; SALMENPERÄ, M.; VALTONEN, M.; AANTAA, R.; KALLIO, A. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 86, p. 331-345, 1997.

JALOWIECKI, P.; RUDNER, R.; GONCIARZ, M.; KAWECKI, P.; PETELENZ, M.; DZIURDZIK, P. Sole use of dexmedetomidine has limited utility for conscious sedation during outpatient colonoscopy. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 103, p. 269-273, 2005.

JANAL, M. N.; COLT, E. W.; CLARK, W. C.; GLUSMAN, M. Pain sensitivity, mood and plasma endocrine levels in mans following long-distance running: effects of naloxone. *Pain*, Amsterdam, v. 19, p. 13-25, 1984.

JOWELL, P. S.; EISEN, G.; ONKEN, J.; BUTE, B. P.; GINSBERG, B. Patient-controlled analgesia for conscious sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy*, Denver, v. 43, p. 490-494, 1996.

JUNG, M.; HOFMANN, C.; KIESSLICH, R.; BRACKERTZ, A. Improved sedation in diagnostic and therapeutic ERCP: propofol is an alternative to midazolam. *Endoscopy*, Stuttgart, v. 32, p. 233-238, 2000.

KAMIBAYASHI, T.; MAZE, M. Clinical uses of alfa<sub>2</sub>-adrenergic agonists. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 93, p.1345-1349, 2000.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. Synaptic integration. In: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. (Eds.). *Principles of Neural Science*. 4<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2000, p. 207-228.

KARAN, S.; BAILEY, P. L. Practical aspects of sedation and analgesia: the anesthesiologist's perspective. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, Oxford, v. 6, n. 2, p. 46-54, 2004a.

KARAN, S. B.; BAILEY, P. L. Update and review of moderate and deep sedation. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, Philadelphia, v. 14, p. 289-312, 2004b.

KEATS, A. S. The ASA classification of physical status: a recapitulation. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 49, p. 233-236, 1978.

KEEFFE, E. B.; O'CONNOR, K. W. 1989 ASGE survey of endoscopic sedation and monitoring practices. *Gastrointestinal Endoscopy*, Denver, v. 36, p. S13-18, 1990.

KHANNA, S.; TOBIN, R.; KHARE, S.; VIJ, J.; KUMAR, A. Propofol, a safe and effective sedative for endoscopy. *Indian Journal of Gastroenterology*, Bombay, v. 22, p. 56-58, 2003.

KOROGLU, A.; TEKSAN, H.; SAGIR, O.; YUCEL, A.; TOPRAK, H. I.; ERSOY, O. M. A comparison of the sedative, hemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. *Anesthesia and Analgesia*, Cleveland, v. 103, p. 63-67, 2006.

KOSHY, G.; NAIR, S.; NORKUS, E. P.; HERTAN, H. I.; PITCHUMONI, C. S. Propofol versus midazolam and meperidine for conscious sedation in GI endoscopy. *American Journal of Gastroenterology*, New York, v. 95, p. 1476-1479, 2000.

KRITIKOS, P. G. The history of opium in antiquity. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, Washington, v. 8, p. 446-447, 1968.

KRUGLIAK, P.; ZIFF, B.; RUSABROV, Y.; ROSENTHAL, A.; FICH, A.; GURMAN, G. M. Propofol versus midazolam for conscious sedation guided by processed EEG during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective, randomized, double-blind study. *Endoscopy*, Stuttgart, v. 32, p. 677-682, 2000.

KÜLLING, D.; FANTIN, A. C.; BIRO, P.; BAUERFEIND, P.; FRIED, M. Safer colonoscopy with patient-controlled analgesia and sedation with propofol and alfentanil. *Gastrointestinal Endoscopy*, Denver, v. 54, p. 1-7, 2001.

KUHAR, M. J.; COUCEYRO, P. R.; LAMBERT, P. D. Catecholamines. In: SIEGE, G. J.; AGRANOFF, B. W.; ALBERS, R. W.; FISHER, S. K.; ULHER, M. D. *Basic neurochemistry, molecular, cellular and medical aspects*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999, p. 243-261.

KUUSELA, E.; RAEKALLIO, M.; ANTTILA, M.; FALCK, I.; MÖLSÄ, S.; VAINIO, O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Oxford, v. 23, p. 15-20, 2000.

LEE, Y. Y.; WONG, S. M.; HUNG, C. T. Dexmedetomidine infusions as a supplement to isoflurane anesthesia for vitreoretinal surgery. *British Journal of Anaesthesia*, Altrincham, v. 98, p. 477-483, 2007.

LIN, Q.; PENG, Y. B.; WILLIS, W. D. Role of GABA receptor subtypes in inhibition of primate spinothalamic tract neurons: difference between spinal and periaqueductal gray inhibition. *Journal of Neurophysiology*, Bethesda, v. 75, p. 109-123, 1996.

MACLAREN, R.; FORREST, L. K.; KISER, T. H. Adjunctive dexmedetomidine therapy in the intensive care unit: a retrospective assessment of impact on sedative and analgesic requirements, levels of sedation and analgesia, and ventilatory and hemodynamic parameters. *Pharmacotherapy*, Carlisle, v. 27, p. 351-359, 2007.

MANTZ, J. Dexmedetomidine. *Drugs Today*, Barcelona, v. 35, p. 151-157, 1999.

MARIK, P. E. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Current Pharmaceutical Design*, San Francisco, v. 10, p. 3639-3649, 2004.

MARKSIMOW, A. S.; SNAPIR, A.; SARKELA, M.; KENTALA, E.; KOSKENVUO, J.; POSTI, J.; JÄÄSKELAINEN, S.; HINKA-YLI-SALOÄKI, S.; SHEININ, M.; SHEININ, H. Assessing the depth of dexmedetomidine-induced sedation with electroencephalogram (EEG)-based spectral entropy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, Copenhagen, v. 51, p. 22-30, 2007.

MARTIN, E.; RAMSAY, G.; MANTZ, J.; SUM-PING, S. T. The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *Journal of Intensive Care Medicine*, Cambridge, v. 18, v. 29-41, 2003.

MARTIN, W. R.; EADES, C. G.; THOMPSON, J. A.; HUPPLER, R. E.; GILBERT, P. E. The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Baltimore, v. 197, p. 517-532, 1976.

MASUR, J.; MONTEIRO, M. G. Validation of the "CAGE" alcoholism screening test in a Brazilian Psychiatric inpatient hospital setting. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, Ribeirão Preto, v. 16, n. 3, p. 215-218, 1983.

MAYER, D. J.; MANNING, B. H. The role of opioid peptides in environmentally-induced analgesia. In: TSEG, L. F. (Ed.). *The pharmacology of opioid peptides*. Chur, Switzerland: Harwood, 1995, p. 345-395.

MAYER, D. J.; WOLFLE, T. L.; AKIL, H.; CARDER, B.; LIEBESKIND, J. C. Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat. *Science*, Washington, v. 174, p. 1351-1354, 1971.

MAZE, M.; SCARFINI, C.; CAVALIERE, F. New agents for sedation in the intensive care unit. *Critical Care Clinics*, Philadelphia, v. 17, p. 881-897, 2001.

MCCARTHY, F. M. Conscious sedation: benefits and risks. *JAMA*, Chicago, v. 109, p. 546-557, 1984.

MCCAULEY, L. D.; GEE, K. W.; YAMAMURA, H. I. Basic pharmacology of benzodiazepines. In: BROWDLIE, A.; HORITA, A.; KHARASCH, E. D. (Eds.). *The Pharmacology basis of Anesthesiology*. New York: Churchill Livingstone, 1994, p. 239-269.

MCCLUNE, S.; MCKAY, A. C.; WRIGHT, P. M.; PATERSON, C. C.; CLARKE, R. S. Synergistic interaction between midazolam and propofol. *British Journal of Anaesthesia*, Altrincham, v. 69, p. 240-245, 1992.

MCCUNE, W. S.; SHORB, P. E.; MOSCOVITZ, H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater. *Gastrointestinal Endoscopy*, Denver, v. 34, p. 278-280, 1988.

MCCUTCHEON, C. A.; ORME, R. M.; SCOTT, D. A.; DAVIES, M. J.; MCGLADE, D. P. A comparison of dexmedetomidine versus conventional therapy for sedation and hemodynamic control during carotid endarterectomy performed under regional anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*, Cleveland, v. 102, p. 668-675, 2006.

MCSPi EUROPE RESEARCH GROUP. *Perioperative sympatholysis: beneficial effects of the alpha-2 adrenoceptor agonist mivazerol on hemodynamic stability and myocardial ischemia*. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 86, p. 346-63, 1997.

MELZACK, R.; CASEY, L. Motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: KENSHALO, D. L. (Ed.). *The Skin Senses*. Springfield, Illinois: CC Thomas, 1968, p. 423.

MELZACK, R.; WALL, P. D. Pain and mechanisms: a new theory. *Science*, Washington, v. 150, p. 971-979, 1965.

MILLAN, M. J. The neurobiology and control of anxious states. *Progress in Neurobiology*, Oxford, v. 70, p. 83- 244, 2003.

MOERMAN, A. T.; FOUBERT, L. A.; HERREGODS, L. L.; STRUYS, M. M.; DE WOLF, D. J.; DE LOOZE, D. A.; DE VOS, M. M.; MORTIER, E. P. Propofol versus remifentanyl for monitored anesthesia care during colonoscopy. *European Journal of Anaesthesiology*, Oxford, v. 20, p. 461-466, 2003.

MORROW, J. B.; ZUCCARO JR., G.; CONWELL, D. L.; VARGO 2<sup>ND</sup>, J. J.; DUMOT, J. A.; KARAFKA, M.; SHAY, S. S. Sedation for colonoscopy using a single bolus is safe, effective and efficient: a prospective, randomized, double-blind trial. *American Journal of Gastroenterology*, New York, v. 95, p. 2242-2247, 2000.

MUGNANI, E.; OERTEL, W. H. An atlas of the distribution of GABAergic neurons and terminals in the rat CNS as revealed by GAD immunohistochemistry. In: BJORKLUND, A.; HOKFEL, T. (Eds.). *Handbook of chemical Neuroanatomy*. Amsterdam: Elsevier, 1985, p. 436.

NG, J. M.; KONG, C. F.; NYAM, D. Patient-controlled sedation with propofol for colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, Denver, v. 54, p. 8-13, 2001.

NOCITI, J. R.; SERZEDO, P. S. M.; ZUCCOLOTTO, E. B.; SEBEN, F.; GONZALES, R. F. Dexmedetomidina associada a propofol em sedação durante anestesia local para cirurgia plástica. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Rio de Janeiro, v. 53, p. 198-208, 2003.

NORUSIS, M. *SPSS-12.0: advanced statistics guide*. Chicago: McGraw Hill Book, 1986.

O'BRIEN, P. C.; FLEMING, T. R. A multiple testing procedure for clinical trial. *Biometrics*, Washington, v. 35, p. 549-556, 1979.

ODOM-FORREN, J.; WATSON, D. History of moderate sedation. In: ODOM-FORREN, J.; WATSON, D. *Practical guide to moderate sedation/analgesia*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Mosby, 2005, p 1-19.

OLIVER, M. F.; GOLDMAN, L.; JULIAN, D.; HOLME, I. Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: the European Mivazerol Trial (EMIT). *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 91, p. 951-961, 1999.

OLSEN, R. W.; DELOREY, T. M. GABA and glycine. In: SIEGE, G. J.; AGRANOFF, B. W.; ALBERS, R. W.; FISHER, S. K.; ULHER, M. D. *Basic Neurochemistry, molecular, cellular and medical aspects*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999, p. 335-346.

OLSEN, R. W.; VENTER, J. C. Benzodiazepine/GABA receptors and chloride channels: structural and functional properties. In: OLSEN, R. W.; VENTER, J. C. (Eds.). *Receptor biochemistry and methodology*. New York: Alan R. Liss, 1986.

OSTERMANN, M. E.; KEENAN, S. P.; SEIFERLING, R. A.; SIBBALD, W. J. Sedation in the intensive care unit: a systematic review. *JAMA*, Chicago, v. 283, 1451-1459, 2000.

OSTROFF, J. W. The use of ERCP in pancreatic and biliary tract disease. In: JACOBSON, I. M. *ERCP and applications*. Philadelphia: Lippincott – Rave, 1998, p. 3-24.

PASCOE, P. J.; RAEKALLIO, M.; KUUSELA, E.; MCKUSICK, B.; GRANHOLM, M. Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, Oxford, v. 33, p. 97-103, 2006.

PASTERNAK, G. W.; CHILDERS, S. R.; SNYDER, S. H. Opioid analgesia: evidence for mediation by a subpopulation of opiate receptors. *Science*, Washington, v. 208, p. 514-516, 1980.

PATTERSON, K. W.; CASEY, P. B.; MURRAY, J. P.; O'BOYLE, C. A.; CUNNINGHAM, A. J. Propofol sedation for outpatient upper gastrointestinal endoscopy: comparison with midazolam. *British Journal of Anaesthesia*, Altrincham, v. 67, p. 108-111, 1991.

QADEER, M. A.; VARGO, J. J.; KHANDWALA, F.; LOPEZ, R.; ZUCCARO, G. Propofol versus traditional sedative agents for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *Clinical of Gastroenterology and Hepatology*, London, v. 3, p. 1049-1056, 2005.

REVES, J. G.; FRAGEN, R. J.; VINIK, H. R.; GREENBLATT, D. J. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 62, p. 310-324, 1985.

REX, D. K.; OVERLEY, C.; KINSER, K.; COATES, M.; LEE, A.; GOODWINE, B. W.; STRAHL, E.; LEMLER, S.; SIPE, B.; RAHMANI, E.; HELPER, D. Safety of propofol administered by registered nurses with gastroenterologist supervision in 2000 endoscopic cases. *American Journal of Gastroenterology*, New York, v. 97, p. 1159-1163, 2002.

REYNOLDS, D. V. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*, Washington, v. 164, p. 444-445, 1969.

REZENDE, J. M. Apnéia na sala de recuperação pós-anestésica. Relato de caso. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Rio de Janeiro, v. 53, n. 3, 2003.

RIPHAUS, A.; GSTETTENBAUER, T.; FRENZ, M. B.; WEHRMANN, T. Quality of psychomotor recovery after propofol sedation for routine endoscopy: a randomized and controlled study. *Endoscopy*, Stuttgart, v. 38, p. 677-683, 2006.

RUDNER, R.; JALOWIECKI, P.; KAWECKI, P.; GONCIARZ, M.; MULARCZYK, A.; PETELENZ, M. Conscious analgesia/sedation with remifentanyl and propofol versus total intravenous anesthesia with fentanyl, midazolam, and propofol for outpatient colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, Denver, v. 57, p. 657-663, 2003.

SACKETT, D. L.; STRAUSS, S. E.; RICHARDSON, W. S.; ROSENBERG, W.; HAYNES, R. B. Therapy. In: SACKETT, D. L.; STRAUSS, S. E.; RICHARDSON, W. S.; ROSENBERG, W.; HAYNES, R. B. *Evidence-base Medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Churchill Livingstone, 2000, p. 105-153.

SARASIN, D. S.; GHONEIM, M. M.; BLOCK, R. I. Effects of sedation with midazolam or propofol on cognition and psychomotor functions. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Philadelphia, v. 54, p. 1187-1193, 1996.

SATO, M.; TAKAGI, H. Effect of morphine on the pre- and postsynaptic inhibitions in the spinal cord. *European Journal of Pharmacology*, Amsterdam, v. 14, p. 150-154, 1971.

SCHEININ, B.; LINDGREN, L.; RANDELL, T.; SCHEININ, H.; SCHEININ, M. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and preoperative fentanyl. *British Journal of Anaesthesia*, Altrincham, v. 68, p. 126-131, 1992.

SCHRAAG, S.; MOHL, U.; HIRSCH, M.; STOLBERG, E.; GEORGIEFF, M. Recovery from opioid anesthesia: the clinical implication of context-sensitive half-times. *Anesthesia and Analgesia*, Cleveland, v. 86, p. 184-190, 1998.

SCHUTZ, S. M.; ABBOT, R. M. Grading ERCPs by degree of difficulty: a new concept to produce more meaningful outcome data. *Gastrointestinal Endoscopy*, Denver, v. 51, p. 535-539, 2000.

SELMI, A. L.; MENDES, G. M.; LINS, B. T.; FIGUEIREDO, J. P.; BARBUDO-SELMI, G. R. Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Chicago, v. 222, p. 37-41, 2003.

SIEGEL, J. H. *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography*. Technique, diagnosis and therapy. New York: Raven Press, 1992.

SYSTAT SOFTWARE. *Sigma-plot 10.0*. San Jose: Systat Software, 2002.

SIPE, B. W.; REX, D. K.; LATINOVICH, D.; OVERLEY, C.; KINSER, K.; BRATCHER, L.; KAREKEN, D. Propofol versus midazolam/meperidine for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Gastrointestinal Endoscopy*, Denver, v. 55, p. 815-825, 2002.

SPIELBERGER, C. D. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI: Form Y)*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1983.

SPOREA, I.; POPESCU, A.; SANDESC, D.; SALHA, C. A.; SIRLI, R.; DANILA, M. Sedation during colonoscopy. *Journal of Gastroenterology*, Tokyo, v. 14, p. 15-18, 2005.

STAHL, S. M. *Psicofarmacologia: bases científicas e aplicações clínicas*. Rio de Janeiro: MEDSI, 1998.

STÄHLE, H. A historical perspective: development of clonidine. *Baillière's Clinical Anesthesiology*, New York, v. 14, p. 237-246, 2000.

STAMPFORD, J. A. Descending control of pain. *British Journal of Anaesthesia*, Altrincham, v. 75, p. 217-227, 1995.

STANKO, C. K.; VANDEL, M. I.; BOSE, R.; SMYTH, D. D. Characterization of alpha 2- adrenoceptors in the rat: proximal tubule, renal membrane and whole kidney studies. *European Journal of Pharmacology*, Amsterdam, v. 175, p. 13-20, 1990.

STARITZ, M.; PORALLA, T.; MANNS, M.; MEYER ZUM BUSCHENFELDE, K. H. Effect of modern analgesic drugs (tramadol, pentazocine, and buprenorphine) on the bile duct sphincter in man. *Gut*, London, v. 27, p. 567-569, 1986.

STEOLTING, R. K. Agonistas e antagonistas opióides. In: STOELTING, R. K. *Manual de Farmacologia e Fisiologia na prática anestésica*. Tradução: Arneth Ribeiro Porto Alegre: Artes Médicas, 1997, p. 53-68.

STEPHENS, M. J.; GIBSON, P. R.; JAKOBOVITS, A. W.; METZ, G. L.; DUDLEY, F. J. Fentanyl and diazepam in endoscopy of upper gastrointestinal tract. *Medical Journal of Australia*, Sydney, v. 1, p. 419-420, 1982.

STEVENS, R. D.; BURRI, H.; TRAMÈR, M. R. Pharmacological myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesthesia and Analgesia*, Cleveland, v. 97, p. 623-633, 2003.

SZUMITA, P. M.; BAROLETTI, S. A.; ANGER, K. E.; WECHSLER, M. E. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. *American Journal of Health-System Pharmacy*, Bethesda, v. 64, p. 37-44, 2007.

TALKE, P.; CHEN, R.; THOMAS, B.; AGGARWALL, A.; GOTTLIEB, A.; THORBORG, P.; HEARD, S.; CHEUNG, A.; SON, S. L.; KALLIO, A. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesthesia and Analgesia*, Cleveland, v. 90, p. 834-839, 2000.

TASKANEN, P. E.; KYTTÄ RANDELL, T. T.; AANTAA, R. E. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *British Journal of Anaesthesia*, Altrincham, v. 97, p. 658-665, 2006.

TERMAN, G. W.; BONICA, J. J. Spinal mechanisms and their modulation. In: LOESER, J. D.; BUTLER, S. H.; CHAPMAN, C. H.; TURK, D. C. (Eds.). *Bonica's management of pain*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p. 73-152.

TRILTSCH, A. E.; WELTE, M.; VON HOMEYER, P.; GROSSE, J.; GENÄHR, A.; MOSHIRZADEH, M.; SIDIROPOULOS, A.; KONERTZ, W.; KOX, W. J.; SPIES, C. D. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo controlled phase II study. *Critical Care Medicine*, New York, v. 30, p. 1007-1014, 2002.

TSOU, K.; JANG, C. S. Studies on the site of analgesic action of morphine by intracerebral micro-injection. *Scientia Sinica*, Peking, v. 13, p. 1099-1109, 1964.

TURKMEN, A.; ALTAN, A.; TURGUT, N.; VATANSEVER, S.; GOKKAYA, S. The correlation between the Richmond agitation-sedation scale and bispectral index during dexmedetomidine sedation. *European Journal of Anaesthesiology*, Oxford, v. 23, p. 300-304, 2006.

TWERSKY, R. S.; LEBOVITS, A.; WILLIAMS, C.; SEXTON, T. R. Ketorolac versus fentanyl for postoperative pain management in outpatients. *Clinical Journal of Pain*, Philadelphia, v. 11, p. 127-133, 1995.

ULMER, B. J.; HANSEN, J. J.; OVERLY, C. A.; SYMMS, M. R.; CHADALAWADA, V.; LIANGPUNSAKUL, S.; STRAHL, E.; MENDEL, A. M.; REX, D. K. Propofol versus midazolam/fentanyl for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, London, v. 1, p. 425-432, 2003.

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. *American Journal of Gastroenterology*, New York, v. 101, p. 2209-2217, 2006.

VARGO, J. J.; ZUCCARO, G. J. R.; DUMOT, J. A.; SHERMOCK, K. M.; MORROW, J. B.; CONWELL, D. L.; TROLLI, P. ; MAURER, W. G. Gastroenterologist-administered propofol versus meperidine and midazolam for advanced upper endoscopy: a prospective, randomized trial. *Gastroenterology*, Baltimore, v. 123, p. 8-16, 2002.

VASELIS, R. A.; REINSEL, R. A.; FESHCHENKO, V. A.; WRONSKI, M.; DNISTRAN, A.; DUTCHERS, S.; WILSON, R. Impaired memory and behavioral performance with fentanyl at low plasma concentrations. *Anesthesia and Analgesia*, Cleveland, v. 79, p. 952-960, 1994.

VENN, R. M.; BRADSHAW, C. J.; SPENCER, R.; BREALEY, D.; CAUDWELL, E.; NAUGHTON, C.; VEDIO, A.; SINGER, M.; FENECK, R.; TREACHER, D.; WILLATTS, S. M.; GROUNDS, R. M. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*, London, v. 54, p. 1136-1142, 1999.

VENN, R. M.; HELL, J.; GROUNDS, R. M. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Critical Care*, London, v. 4, p. 302-308, 2000.

VENN, R. M.; NEWMAN, P. J.; GROUNDS, R. M. A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. *Intensive Care Medicine*, New York, v. 29, p. 201-207, 2003.

VIANNA, P. T. G. Novos opióides e ações de uso. In: YAMASHITA, A. S. M.; TAKAOKA, F. *Atualização em Anestesiologia*. 5. ed. São Paulo: Office, 2000, p. 72-83.

VICKERY, R. G.; SHERIDAN, B. C.; SEGAL, I. S.; MAZE, M. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesthesia and Analgesia*, Cleveland, v. 67, p. 611-615, 1988.

VIDEIRA, R. L. R.; CRUZ, J. R. S. Remifentanil na prática clínica. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Rio de Janeiro, v. 54, n. 1, p. 114-128, 2004.

VILLELA, N. R.; NASCIMENTO JÚNIOR, R. P. Uso da dexmedetomidina em anestesiologia. Artigo de revisão. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Rio de Janeiro, v. 53, n. 1, p. 97-113, 2003.

VUYK, J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between opioids and propofol. *Journal of Clinical Anesthesia*, Stoneham, v. 9, p. 23S-26S, 1997.

WAHLANDER, S.; FRUMENTO, R. J.; WAGENER, G.; SALDANHA-FERRETTI, B.; JOSHI, R. R.; PLAYFORD, H. R.; SLADEN, R. N. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study of dexmedetomidine as an adjunct to epidural analgesia after thoracic surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Thousand Oaks, v. 19, p. 630-635, 2005.

WALKER, J. A.; MCINTYRE, R. D.; SCHLEINITZ, P. F.; JACOBSON, K. N.; HAULK, A. A.; ADESMAN, P.; TOLLESON, S.; PARENT, R.; DONNELLY, R.; REX, D. K. Nurse-administered propofol sedation without anesthesia specialists in 9152 endoscopic cases in an ambulatory surgery center. *American Journal of Gastroenterology*, New York, v. 98, p. 1744-1750, 2003.

WEHRMANN, T.; KOKABPICK, S.; LEMBCKE, B.; CASPARY, W. F.; SEIFERT, H. Efficacy and safety of intravenous propofol sedation during routine ERCP: a prospective, controlled study. *Gastrointestinal Endoscopy*, Denver, v. 49, p. 677-683, 1999.

WESTON, B. R.; CHADALAWADA, V.; CHALASANI, N.; KWO, P.; OVERLEY, C. A.; SYMMS, M.; STRAHL, E.; REX, D. K. Nurse-administered propofol versus midazolam and meperidine for upper endoscopy in cirrhotic patients. *American Journal of Gastroenterology*, New York, v. 98, p. 2440-2447, 2003.

WHIT, H. D. Thrombolytic therapy and equivalence trials. *Journal of the American College of Cardiology*, New York, p. SSP494-496, 1998.

WHITE, P. F. Propofol: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Seminars in Anesthesia*, Orlando, v. 7, p. 4-20, 1988.

WHORWELL, P. J.; SMITH, C. L.; FOSTER, K. J. Arterial blood gas tensions during upper gastrointestinal endoscopy. *Gut*, London, v. 17, p. 797-800, 1976.

WOODS, S. D.; CHUNG, S. C.; LEUNG, J. W.; CHAN, A. C.; LI, A. K. Hypoxia and tachycardia during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: detection by pulse oximetry. *Gastrointestinal Endoscopy*, Denver, v. 35, p. 523-525, 1989.

YILDIZ, M.; TAVLAN, A.; TUNCER, S.; REISLI, R.; YOSUNKAYA, A.; OTELCIOGLU, S. Effect of dexmedetomidine on haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: perioperative haemodynamics and anaesthetic requirements. *Drugs in R & D*, New York, v. 7, p. 43-52, 2006.

YOUNGS, E. J.; SHAFER, S. L. Princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos Básicos. In: WHITE, P. F. *Tratado de anestesia venosa*. Porto Alegre: Artmed, 2001, p. 27-41.

# ANEXOS

**ANEXO A**

**Artigo Original**

## ANEXO B - Carta de Aceite da Gastrointestinal Endoscopy



EDITOR DECISION – ACCEPT

GIE-D-07-00794R1: The clinical efficacy of dexmedetomidine alone is lower than propofol for conscious sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)

Dear Mrs Muller,

Editorial review of your manuscript has been completed. We are pleased to accept your submission for publication in GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY.

Your manuscript will be forwarded to the publisher for typesetting. During this time, you may receive clarification requests from the staff of the journal or publisher, Elsevier.

In due time, the publisher will send page proofs to you. We ask that you review the proofs carefully to verify accuracy and to answer completely all the copyeditor's queries. Additionally, please note any problems in the color or resolution of your figures.

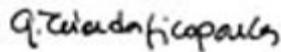
To avoid publication delay, please return your proofs promptly.

Due to space considerations, all tables or figures may not appear in the article. Also, it is the policy of the journal that all figures become the property of GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY.

At this time, since you obviously have some expertise in your field, we ask that you and your co-authors consider contributing to the peer review process of the journal, if you are not already doing so, by becoming a reviewer. Please check with your co-authors, and if any or all of you are interested in doing this, please contact the GIE Managing Editor, Deborah Bowman, at [dbowman@asge.org](mailto:dbowman@asge.org), with the names and e-mail addresses of those interested in reviewing submitted articles.

Thank you for your contribution.

Sincerely,



George Triadafilopoulos, MD

Editor-in-Chief

on behalf of the GIE Editorial Team

Glenn Eisen, MD

Associate Editor, GIE

## ANEXO C - Consentimento Informado

### **NOME DO ESTUDO: Comparação da Qualidade de Sedação com Propofol e Dexmedetomidina em Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada**

Número do protocolo: \_\_\_\_\_

INSTITUIÇÃO: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Pesquisador responsável: Dr. Wolnei Caumo. Telefone: 99813977

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

#### **1. OBJETIVOS DESTE ESTUDO**

A finalidade deste estudo é comparar a qualidade da sedação durante a realização de colangiopancreatografia endoscópica retrógrada produzida por um dos dois esquemas medicamentosos: **propofol com fentamil e dexmedetomidina**. O efeito deles será avaliado pela qualidade de sedação durante o exame, níveis de conforto, ansiedade, sedação, dor e qualidade de recuperação.

#### **2. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS**

O (a) senhor (a) terá de responder algumas perguntas antes do exame, no pós-exame imediato e uma hora após, quando já estiver de alta para o quarto.

O seu exame será realizado conforme a rotina do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Neste estudo será utilizada uma das duas medicações: propofol ou dexmedetomidina. Será realizado um sorteio para saber qual dos tratamentos o (a) senhor (a) receberá durante o exame.

A sua participação é voluntária. Se concordar, o (a) senhor (a) terá de responder as perguntas para avaliar o grau de sedação, níveis de dor, ansiedade e satisfação do (a) senhor (a) com o tratamento.

#### **3. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS**

O possível desconforto do presente estudo são as perguntas realizadas antes e após o exame enquanto estiver sonolento (a).

#### **4. POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DESTE ESTUDO**

Este exame pode trazer algum desconforto se o paciente não estiver bem

sedado. A medicação propofol já vem sendo utilizada nesse procedimento. A dexmedetomidina tem sido usada para sedar e diminuir a dor em pacientes que estão em UTIs ou durante cirurgias. No entanto, é um medicamento que apresenta um bom perfil para sedação durante o exame que o (a) senhor (a) fará, pois produz sonolência, alivia a dor e mantém a pessoa em condições de responder perguntas. Acredita-se que esse medicamento possa ser outra alternativa na sedação de pacientes que farão esse tipo de exame. Neste estudo poderemos comparar os esquemas medicamentosos e analisar se algum deles produzirá sedação de melhor qualidade do que os outros.

## **5. EXCLUSÃO DO ESTUDO**

O investigador responsável poderá excluí-lo (a) do estudo, sem o seu consentimento, quando julgar necessário, para o melhor encaminhamento do seu caso ou se o(a) Senhor(a) não cumprir o programa estabelecido.

## **6. DIREITO DE DESISTÊNCIA**

O(A) Senhor(a) pode desistir de participar a qualquer momento. Suas decisões de não participar ou de deixar a pesquisa depois de iniciada não afetarão o atendimento médico posterior.

## **7. SIGILO**

Todas as informações obtidas neste estudo poderão ser publicadas com finalidade científica, de forma anônima.

## **8. CONSENTIMENTO**

Declaro ter lido – ou que me foram lidas – as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, tomo parte, voluntariamente, do presente estudo.

---

Assinatura do paciente

---

Assinatura da testemunha

---

Assinatura do pesquisador responsável

Porto Alegre, de de 2008.

## ANEXO D - Questionário de Avaliação Clínica Pré-Exame

(continua)

Nº da Ficha: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_ Leito: \_\_\_\_\_  
 Nome: \_\_\_\_\_  
 Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ TA: \_\_\_\_\_ Fc: \_\_\_\_\_ Tax: \_\_\_\_\_

Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Entrevistador: \_\_\_\_\_  
 Data do Exame \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Escolaridade:** Até que ano o (a) senhor (a) estudou (última série concluída, não contar repetência e anos de MOBRAL):

**DOENÇAS COEXISTENTES:** (Sim = S Não = N) **ASA:**

Cardiopatias	S	N	Pneumopatias	S	N
<b>TA</b>			<b>DPOC</b>		
Normal (Sistólica < 120 mmHg e Diastólica < 80)			<b>Asma brônquica (leve, moderada ou intensa)</b>		
Pré-hipertensão (Sistólica 120-139 ou Diastólica 81-89)			Número de internações no último ano:		
Hipertensão estágio 1 (Sistólica 140-159 ou Diastólica 90-99)			Número de crises no último ano		
Hipertensão estágio 2 (Sistólica > 160 ou Diastólica > 100)			<b>Outras pneumopatias (especificar):</b>		
<b>Insuficiência Cardíaca</b>			<b>Hepatopatias</b>		
			1 ponto      2 pontos      3 pontos		
			Ascite                      Ausente      Leve/Moderada      Tensa		
			Encefalopatia            Ausente      Graus I/II              Graus		
			III/IV		
			Albumina                      >3,5g/dl      3,0 a 3,5 g/dl      <3,0g/dl		
			Bilirrubinas                <2,0g/dl      2,0 a 3,0 g/dl      >3,0g/dl		
			TP(seg >controle)        <4 seg      4 a 6 seg              > 6 seg		
Classe 1 – Sem limitação para atividade física			(TP = Tempo de protrombina, Child A = 5 a 6 pontos; Child B = 7 a 9 pontos; Child C = 10 a 15 pontos)		
Classe 2 – Sintomático para esforços habituais			<b>Hepatite – Tipo:</b>		
Classe 3 – Sintomático para esforços menores que os habituais			<b>Outra hepatopatia (especificar):</b>		
Classe 4- Sintomático ao repouso			<b>Nefropatia</b>		
<b>Determinação da capacidade funcional</b> (Avaliada em equivalentes metabólicos – METS):			<b>IRA</b> <input type="checkbox"/> diálise peritoneal <input type="checkbox"/> hemodiálise <input type="checkbox"/> não faz diálise		
Pobre (< 4 METS): Realiza atividades como: atividades diárias básicas (comer, vestir-se, tomar banho,...)			<b>IRC</b> <input type="checkbox"/> diálise peritoneal <input type="checkbox"/> hemodiálise <input type="checkbox"/> não faz diálise		
Moderada (4 a 9 METS): Realiza atividades como: subir escadas, caminhar no plano, correr curtas distâncias,...			<b>Transplante Renal:</b>		
Excelente (> 10 METS): Prática de esportes (natação, futebol, tênis...)			<b>Outra nefropatia (especificar):</b>		
<b>Cardiopatia Isquêmica</b>			<b>Gastroenteropatias</b>		
Angina estável (dor precordial aos esforços, esporádica, responsiva a nitrato)			<b>Gastrite</b> (no momento)		
Angina instável (dor precordial aos mínimos esforços, crescente, de início recente, baixa resposta a nitratos)			<b>Úlcera péptica</b> (no momento) <input type="checkbox"/> Gástrica <input type="checkbox"/> Duodenal <input type="checkbox"/> Não sabe (especificar):		
IAM – Quantos?			<b>Refluxo gastroesofágico</b> (no momento)		
Quando ocorreram [meses ou anos]?			<b>Outra patologia digestiva (especificar)</b>		
Quando ocorreu o último?			<b>Vasculopatias Periféricas</b>		
<b>Doença Valvular</b>			<input type="checkbox"/> de tipo venoso <input type="checkbox"/> de tipo arterial		
estenose mitral			<b>Sistema Nervoso Central e Neuropatia</b>		
estenose aórtica			Neuropatia relatada (especificar)		
insuficiência mitral			Área atingida (especificar)		
insuficiência aórtica			História de acidente vascular cerebral?		



(conclusão)

## EXAMES COMPLEMENTARES

Hematócrito		Leucograma		Eletrocardiograma (laudo):
Hemoglobina		Dosagens hormonais:		
Plaquetas				Ecocardiograma (laudo):
Tipo sanguíneo		Sódio		
Glicemia		Potássio		Espirometria (laudo):
INR		Cloreto		
TP		Cálcio		Radiografias (laudo):
KTTP		Gasometria		
Creatinina		Bilirrubinas		Outros:
Uréia		Fosfatase alcalina		
DCE		Transaminases		

## OBSERVAÇÕES ADICIONAIS:

--

## ANEXO E – Escala Richmond de Agitação – Sedação Transexame

TRANS

Escala Richmond de Agitação – Sedação Transexame								
Nome Paciente: _____			Registro: _____			QL: _____		
Data: _____		Entrevistador: _____						
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; width: 80%;">Número Sorteado: _____</div>								
Hora Início da Sedação: _____			Notas de +4 a -5			Tax AS _____		
Parâmetros	PA	FC	FR	PETCO <sub>2</sub>	SpO <sub>2</sub>	RASS	O <sub>2</sub>	Tax
Antes sedação								
1 min								
2 min								
3 min								
4 min								
<b>5 min</b>								
6 min								
7 min								
8 min								
9 min								
<b>10 min</b>								
11 min								
12 min								
13 min								
14 min								
<b>15 min</b>								
16 min								
17 min								
18 min								
19 min								
<b>20 min</b>								
21 min								
22 min								
23 min								
24 min								
<b>25 min</b>								
26 min								
27 min								
28 min								
29 min								
<b>30 min</b>								

Nota	Termo	Descrição
+4	Combativo	Extremamente combativo, violento, perigo imediato para a equipe
+3	Muito agitado	Puxa ou remove tubos ou cateteres; agressivo
+2	Agitado	Movimento não intencional freqüente, briga com o ventilador
+1	inquieta	Ansioso mas os movimentos não são agressivos ou fortes
0	Alerta e Calmo	
-1	Sonolento	Não completamente alerta, mas consegue se manter acordado (abertura dos olhos/contato nos olhos) ao ser chamado (> 10 segundos)
-2	Sedação Leve	Acorda brevemente com contato nos olhos ao ser chamado (< 10 segundos)
-3	Sedação Moderada	Movimento ou abertura dos olhos ao ser chamado (mas sem contato nos olhos)
-4	Sedação profunda	Sem resposta ao estímulo verbal, mas com movimento ou abertura dos olhos ao estímulo físico
-5	Não responde	Nenhuma resposta ao estímulo físico ou verbal

**ANEXO F - Avaliação da Sedação/ Agitação Pós-Exame**

**PÓS**

**Escala Richmond de Agitação-Sedação Pós-Exame  
Avaliação em Sala de Recuperação**

Nome Paciente \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_ QL

Data \_\_\_\_\_ Entrevistador \_\_\_\_\_

Notas de +4 a -5

Parâmetros	Hora de chegada	15 min	30 min	45 min	60 min
RASS					
PA					
FC					
Tax					
FR					
SpO <sub>2</sub>					

Uso de O<sub>2</sub> \_\_\_\_\_

Obs \_\_\_\_\_

### ANEXO G - Grade do Anestesiologista

<b>Paciente:</b>		<b>Nº sorteado:</b>
<b>Medicamento</b>	<b>Hora</b>	<b>Dose</b>

Sr. anestesista, por favor, preencha este formulário de acordo com as medicações administradas durante o exame com hora e dose especificadas.