



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Igor Seror Cuiabano

**Segurança e eficácia da administração alvo-controlada *versus*
bolus intermitentes de propofol para sedação em colonoscopias.
Estudo randomizado controlado**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutor em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Titular Paulo do Nascimento Junior

Botucatu – SP
2021

Igor Seror Cuiabano

**Segurança e eficácia da administração alvo-controlada *versus*
bolus intermitentes de propofol para sedação em colonoscopias.
Estudo randomizado controlado**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutor em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Titular Paulo do Nascimento Junior

Botucatu – SP
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Cuiabano, Igor Seror.

Segurança e eficácia da administração alvo-controlada versus bolus intermitentes de propofol para sedação em colonoscopias : estudo randomizado e controlado / Igor Seror Cuiabano. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Paulo do Nascimento Junior

Capes: 40102130

1. Anestesiologia. 2. Colonoscopia. 3. Sedação Profunda. 4. Propofol.

Palavras-chave: Colonoscopia; Propofol; Sedação profunda.

DEDICATÓRIA

Dedico esta pesquisa aos meus amados pais, Carlos Eduardo (In Memoriam) e Roseli, por toda dedicação e apoio à minha formação.

À minha esposa, Maria Letícia, pelo carinho e incentivo.

Aos meus filhos, João Gabriel e Maria Eduarda, por tudo que me ensinam todos os dias.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao professor titular Paulo do Nascimento Junior, por me abrir as portas da pesquisa, pelos seus valiosos ensinamentos e pela amizade construída. Exemplo de professor. Meu respeito e gratidão eternos.

AGRADECIMENTOS

A todos os docentes da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pelo acolhimento e pelos ensinamentos.

À Tatiane de F. Pineiz Biondo, da seção técnica de Pós-graduação, pela atenção e disponibilidade.

A toda a equipe de profissionais do Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital de Câncer de Mato Grosso.

À anestesiológica Priscila de Miranda Garbin, pelo seu interesse em participar deste projeto de pesquisa.

Ao professor Ageo Mário Cândido da Silva, pela contribuição com a análise estatística.

Aos voluntários deste estudo, pela confiança em colaborar com a pesquisa.

A toda a equipe de profissionais da Anesclin - Clínica de Anestesia e Dor.

CUIABANO, I. S. **Segurança e eficácia da administração alvo-controlada versus bolus intermitentes de propofol para sedação em colonoscopias. Estudo randomizado e controlado.** Tese (Doutorado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2021.

RESUMO

Justificativa e objetivos: A infusão alvo-controlada de propofol é bem estabelecida para a realização de anestesia geral, mas pode ser útil também em procedimentos diagnósticos e terapêuticos nos quais o controle adequado da sedação é importante tanto para a sua realização como para a segurança do paciente. O objetivo deste estudo foi comparar a administração alvo-controlada com a técnica de *bolus* intermitente para infusão de propofol durante a colonoscopia, quanto à segurança e eficácia. **Métodos:** Foi realizado estudo prospectivo, randomizado e controlado em 50 voluntários adultos ASA I-II, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos, índice de massa corporal entre 19 e 30 kg.m⁻², submetidos à colonoscopia em hospital terciário em Cuiabá-Mato Grosso, Brasil. Com monitorização padrão e oxigênio 2 L.min⁻¹ via cateter nasal, todos os pacientes foram sedados com fentanil, 1 µg.kg⁻¹ endovenoso, e alocados aleatoriamente em dois grupos iguais para receberem propofol em infusão alvo-controlada (Grupo infusão alvo-controlada, n = 25, alvo inicial de 2,0 µg.ml⁻¹ e incrementos de 0,5 µg.ml⁻¹ até a perda da consciência e durante o exame, de acordo com a necessidade) ou *bolus* intermitentes (Grupo *bolus* intermitentes, n = 25, indução com 1,0 mg.kg⁻¹ e incrementos de 0,5 mg.kg⁻¹ até a perda da consciência e durante o exame, de acordo com a necessidade). Os desfechos primários foram a necessidade e número de intervenções para permeabilizar as vias aéreas (segurança), por paciente, desencadeadas por SpO₂ < 90%, e o número de ajustes de dose (eficácia) para controle do nível de sedação, por paciente. Os desfechos secundários foram a incidência de agitação por paciente, o consumo de propofol e o tempo para despertar. **Resultados:** Cinquenta pacientes completaram o estudo, com sua distribuição equitativa entre os grupos. Os valores [mediana (1º e 3º quartis)] para o número de intervenções nas vias aéreas e ajustes de doses, nos grupos infusão alvo-controlada e *bolus* intermitentes, foram, respectivamente 0 (0-0) versus 0 (0-0), p = 0,239, e 1 (0-1) versus 3 (1-4), p < 0,001. Os pacientes no grupo *bolus* intermitentes apresentaram maior número de agitação durante o exame, 1 (0-1) versus 2 (0-2), p < 0,001. Os valores para o tempo de despertar e de consumo de propofol (média ± desvio padrão) nos grupos infusão alvo-controlada e *bolus* intermitentes foram, respectivamente, 4,9 ± 1,4 versus 2,3 ± 1,6 minutos, p < 0,001, e 234 ± 46 µg.kg⁻¹.min⁻¹ versus 195 ± 44 µg.kg⁻¹.min⁻¹, p = 0,040. **Conclusão:** Para a realização de colonoscopias, a

infusão alvo-controlada de propofol é igualmente segura à sua administração por *bolus* intermitentes, mas reduz a incidência de agitação e a necessidade de ajustes de dose. No entanto, com os *bolus* intermitentes o consumo de propofol é menor e o tempo de despertar é mais rápido.

Palavras-Chave: Propofol, Sedação Profunda, Colonoscopia

CUIABANO, I. S. **The safety and efficacy of target-controlled infusion versus intermittent bolus of propofol for sedation on colonoscopy. A randomized controlled study.** [Ph.D. Thesis] – Botucatu Medical School, São Paulo State University, Unesp, Botucatu, 2021.

ABSTRACT

Background and Objective: Target-controlled infusion is well established for accurate drug delivery during anesthesia, and it could also be useful in diagnostic procedures, in which the control of the level of sedation is important for performing the procedure and for patient safety. The aim of this study was to compare the target-controlled infusion with the intermittent *bolus* technique for propofol infusion during colonoscopy, regarding safety and efficacy. **Methods:** We conducted a prospective single-blinded randomized controlled trial in 50 adults ASA I-II, both sexes, aged 20 to 65 years, body mass index between 19 to 30 kg.m⁻², undergoing colonoscopy at a tertiary hospital in Brazil. With continuous standard monitoring and 2 L.min⁻¹ oxygen supply via a nasal catheter, all patients received intravenous fentanyl, 1 µg.kg⁻¹, and were randomly allocated in two groups to be sedated with propofol by target-controlled infusion (Target-controlled infusion group, n = 25, effect target = 2 µg.ml⁻¹ plus 0.5 µg.ml⁻¹ towards unconsciousness and during the exam, according to the need, meaning agitation or reaction to the procedure) or intermittent *bolus* (Intermittent *bolus* control group, n = 25, 1 mg.kg⁻¹ plus 0.5 mg.kg⁻¹ towards unconsciousness and during the exam, according to the need). The primary outcome was the need of airway maneuvers (safety), evaluated as the number of jaw-thrust and facemask ventilation interventions triggered by SpO₂ < 90%, per patients, and the number of interventions to control the level of sedation (efficacy), defined as number of dose adjustments, per patients (target correction or additional *bolus* of propofol). Secondary outcomes include incidence of agitation, propofol consumption and time to wake-up. **Results:** Fifty patients completed the study, with equal distribution per patients per group. The values [median (1st and 3rd quartiles)] for the number of airway maneuvers and the number of interventions to control the level of sedation, in groups target-controlled infusion and intermittent *bolus* were, respectively, 0 (0-0) versus 0 (0-0), p = 0.239, and 1 (0-1) versus 3 (1-4), p < 0.001. Patients in intermittent *bolus* presented a higher number of agitations during the exam, 1 (0-1) versus 2 (0-2), p < 0.001. The values for wake-up time and propofol consumption (mean ± standard deviation) in groups target-controlled infusion and intermittent *bolus* were, respectively, 4.9 ± 1.4 versus 2.3 ± 1.6 minutes, p < 0.001, and 234 ± 46 µg.kg⁻¹.min⁻¹ versus 195 ± 44 µg.kg⁻¹.min⁻¹, p = 0.040. **Conclusion:** For colonoscopies, target-controlled infusion is equally safe as intermittent *bolus* infusion of propofol for sedation but reduces the incidence of agitation and

the need for dose adjustments. Nevertheless, intermittent *bolus* reduces propofol consumption and wake-up time.

Key Words: Propofol, Deep Sedation, Colonoscopy

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Escala <i>Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale</i> (OAA/S)	22
Tabela 2 – Características demográficas dos pacientes e duração do exame. Valores em números absolutos (proporções) ou médias \pm desvios padrão	25
Tabela 3 - Variáveis clínicas. Valores em médias \pm desvios padrão, medianas (1º e 3º quartis) e números absolutos (proporções)	26

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Simulação farmacocinética com o *software* Tivatrainner® da administração de propofol por *bolus* intermitentes produzindo oscilações na concentração plasmática. Dose inicial de 1,0 mg.kg⁻¹ seguida de *bolus* de 0,5 mg.kg⁻¹ a cada 5 minutos 17
- Figura 2 - Simulação farmacocinética com o *software* Tivatrainner® da infusão-alvo no plasma de 4,0 µg.ml⁻¹ em indivíduo de 70 kg, 1,70 metros, 40 anos e sexo masculino. Cp: Concentração plasmática; Ce: Concentração no local de efeito..... 18
- Figura 3 - Simulação farmacocinética com o *software* Tivatrainner® da infusão-alvo no efeito de 4.0 µg.ml⁻¹ em indivíduo de 70 kg, 1,70 metros, 40 anos e sexo masculino. Cp: Concentração plasmática; Ce: Concentração no local de efeito..... 19
- Figura 4 - Fluxograma de pacientes conforme CONSORT Statement25
- Figura 5 - Concentração de propofol prevista no local de efeito (Ce) para sedação (OAA/S=1) e para despertar (OAA/S=4)27
- Figura 6 - Correlação entre a concentração prevista de propofol no local de efeito (Ce) para sedação (OAA/S=1) e despertar (OAA/S=4)27

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Colonoscopia	14
1.2 Sedação ambulatorial.....	14
1.3 Agentes anestésicos	15
1.4 Técnicas de infusão de anestésicos.....	16
2. OBJETIVO E HIPÓTESE.....	20
3. MÉTODOS	21
3.1 Desenho do estudo.....	21
3.2 Critérios de inclusão de participantes.....	21
3.3 Intervenções.....	21
3.4 Desfechos.....	23
3.5 Cálculo do tamanho da amostra e randomização	23
3.6 Análise estatística	23
4. RESULTADOS	25
5. DISCUSSÃO	28
6. CONCLUSÃO.....	32
7. REFERÊNCIAS	33
8. APÊNDICE	37
8.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	37
8.2 Ficha de coleta de dados dos pacientes estudados.....	39
8.3 Planilhas dos dados brutos dos pacientes estudados de ambos os grupos.....	41
9. ANEXOS	52
9.1 Parecer consubstanciado do CEP	52
9.2 Parecer de alteração do título do projeto de pesquisa.....	57
9.3 Cadastro da pesquisa no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos.....	62

1. INTRODUÇÃO

1.1 Colonoscopia

Desde sua introdução em 1969, com o surgimento das fibras ópticas na medicina, a colonoscopia vem se estabelecendo como um dos procedimentos mais importantes na endoscopia digestiva. A colonoscopia utiliza um endoscópio flexível que permite examinar o reto, o cólon e frequentemente o íleo terminal e é atualmente indicada para a avaliação diagnóstica e intervenção terapêutica de diversos distúrbios do cólon e reto (ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE et al., 2012), sendo o exame endoscópico mais realizado nos Estados Unidos (RASTOGI; WANI, 2017). No entanto, a colonoscopia é considerada um procedimento invasivo e está associada a desconforto durante a sua realização. O medo do paciente de sentir dor pode resultar em ansiedade e em não cooperação para a realização do exame (MAHAJAN et al., 1996). A sedação melhora a tolerância aos procedimentos endoscópicos do aparelho digestivo, mas pode estar associada ao aumento da taxa de complicações do exame (LAZZARONI; BIANCHI PORRO, 2005). Dessa forma, a sedação para endoscopias digestivas continua atraindo interesse crescente de estudos, com os pesquisadores se esforçando para melhorar diferentes aspectos da técnica, incluindo desde a escolha do agente anestésico até a melhor forma de administrá-lo.

1.2 Sedação ambulatorial

A sedação é definida como estado de depressão da consciência induzida por fármacos (AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS, 2019), que pode ser classificada de acordo com a responsividade do paciente. A sedação é utilizada para oferecer conforto e segurança em procedimentos diagnósticos ou terapêuticos que sejam desagradáveis, dolorosos, ou ambos, sendo importante técnica nos cuidados da anestesia ambulatorial, uma área de atuação que está crescendo na maioria dos países, tanto em aumento do número de casos quanto em complexidade e diversidade dos procedimentos realizados. O fármaco ideal para sedação ambulatorial deve ter um curto tempo de início e término de ação, permitindo uma fácil titulação dentro de um nível de sedação desejado, além de garantir uma rápida e agradável recuperação, proporcionando a alta hospitalar com mínimos efeitos colaterais (BARENDS; ABSALOM; STRUYS, 2018). Atualmente midazolam, propofol, dexmedetomidina, cetamina e remifentanil são os fármacos mais utilizados para sedação ambulatorial (BARENDS; ABSALOM; STRUYS, 2018).

1.3 Agentes anestésicos

O midazolam é um benzodiazepínico com opção de administração via endovenosa e, assim como os demais agentes da sua classe, apresenta importante efeito amnésico, além de sedativo e ansiolítico, que podem ser facilmente revertidos com flumazenil. Apesar de ser um dos anestésicos mais utilizados para sedação em endoscopias digestivas, apresenta uma meia-vida de equilíbrio ($t_{1/2keo}$) relativamente longa, de aproximadamente 9 minutos (KENNY; ANDERSON, 2017). Caso o profissional assistente administre *bolus* adicionais antes do efeito máximo, isso pode resultar em overdose, com o efeito clínico observado somente minutos após. Quando isto acontece em um procedimento de curta duração, como na endoscopia digestiva, o efeito máximo pode ocorrer somente após o término do exame.

O propofol é um anestésico venoso frequentemente utilizado para sedação. Possui várias propriedades de um anestésico ideal para sedação ambulatorial e pode ser utilizado em ampla gama de pacientes e procedimentos. Com rápido início e término do efeito, pode ser facilmente titulado por *bolus* intermitentes ou infusão alvo-controlada. Quando comparado a outros anestésicos, como o midazolam, o propofol está associado a rápido despertar, menor tempo de recuperação pós-anestésica e maior grau de satisfação do paciente (SINGH et al., 2008; WANG et al., 2013). Porém, devido às propriedades farmacodinâmicas do propofol e sua estreita janela terapêutica, pode produzir hipotensão arterial e depressão respiratória em concentrações próximas às necessárias para sedação. As recomendações das sociedades médicas em vários países geralmente implicam que o propofol deve ser administrado por anesthesiologistas ou, na indisponibilidade deste especialista, deve ser manuseado por profissional especificamente treinado em sua utilização e com experiência no manejo das vias aéreas, além de estar presente continuamente durante seu uso (ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE et al., 2018).

A dexmedetomidina é um agente alfa-2 agonista altamente seletivo, com propriedades ansiolíticas, sedativas e analgésicas (WEERINK et al., 2017). Um aspecto importante do seu efeito sedativo é que os pacientes permanecem facilmente responsivos (HALL et al., 2000). Esta característica, combinada com a mínima interferência na respiração, faz da dexmedetomidina uma alternativa interessante em vários procedimentos que necessitam de sedação consciente (LOBO; WAGEMAKERS; ABSALOM, 2016). Porém, apresenta algumas desvantagens, como recuperação prolongada e efeitos adversos hemodinâmicos que podem durar várias horas (COLIN et al., 2017).

A cetamina é potente antagonista não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (HAAS; HARPER, 1992) que produz anestesia “dissociativa”, caracterizada por perda sensorial, analgesia e amnésia sem perda real da consciência (MORGAN et al., 2004). Tem como principais limitações ao seu uso a ocorrência de efeitos colaterais, como delírio e alucinações durante o despertar, que podem ser atenuados com a combinação de anestésicos hipnóticos, a exemplo do propofol; porém, esta associação pode resultar em maior tempo de recuperação do paciente quando comparada à sedação com propofol e fentanil (SINGH et al., 2018). Até o presente momento, a literatura ainda não oferece suporte para os possíveis benefícios do uso da cetamina na sedação ambulatorial.

Remifentanil, cuja potência é semelhante à do fentanil, é o opioide mais recente da família das fenilpiperidinas, com atividade agonista dos receptores opioides μ . Apresenta estrutura química única devido a sua ligação éster, tornando-o susceptível a hidrólise por esterases inespecíficas plasmáticas e tissulares, caracterizando seu rápido metabolismo. Com rápido início e término do efeito, permite titulação fácil e precisa, especialmente por infusão alvo-controlada. Pode ser usado como agente único ou combinado com um hipnótico para oferecer analgesia. Associada ao propofol, a infusão alvo-controlada de remifentanil em baixas concentrações permitiu inibir a resposta à instrumentação esofágica em endoscopias digestivas altas sem causar depressão respiratória (LAPIERRE et al., 2011).

1.4 Técnicas de infusão de anestésicos

A técnica convencional de sedação com propofol para colonoscopia consiste na administração manual de *bolus* intermitentes. Este regime leva a oscilações na concentração plasmática do anestésico, produzindo “ondas de sedação” (Figura 1) e por isso pode estar associado a efeitos indesejáveis, como agitação e depressão respiratória (GREEN; KRAUSS, 2016), por níveis insuficientes e excessivos de anestesia, respectivamente. Portanto, encontrar o ponto ideal entre o conforto e a segurança tem sido o objetivo de vários estudos clínicos.

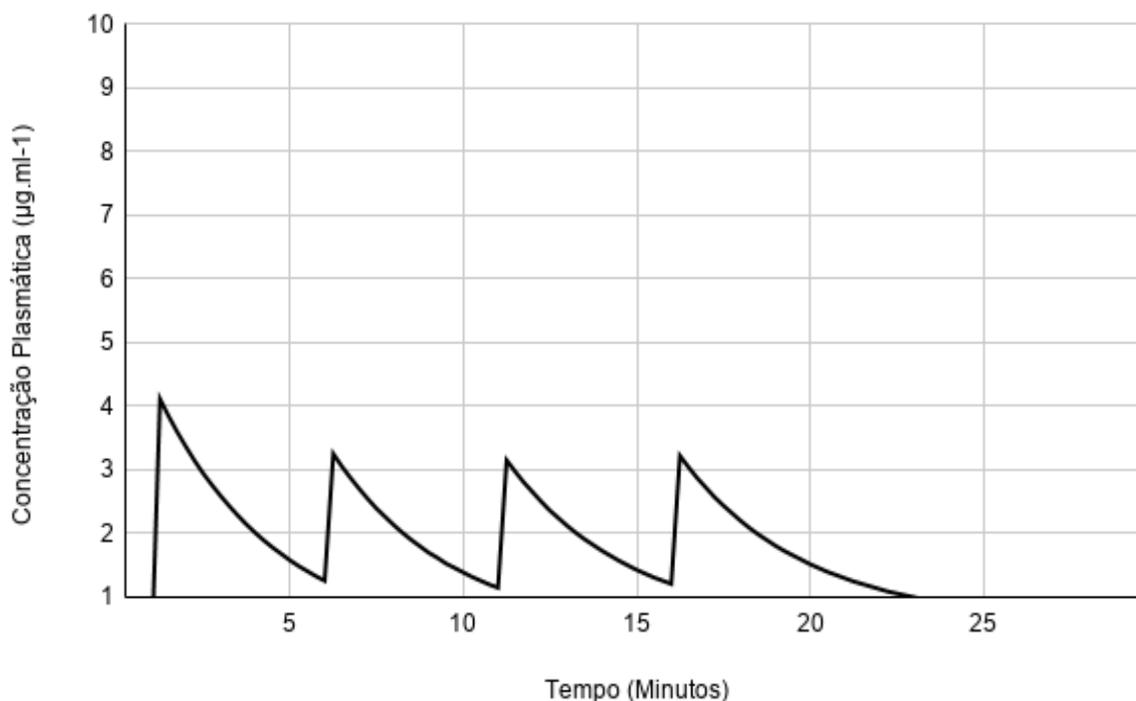


Figura 1 - Simulação farmacocinética com o *software* Tivatrainner® da administração de propofol por *bolus* intermitentes produzindo oscilações na concentração plasmática. Dose inicial de $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ seguida de *bolus* de $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ a cada 5 minutos

Fonte: Elaboração do autor.

No regime de infusão alvo-controlada, a dose é automatizada por computador para atingir e manter determinada concentração (WHITE; KENNY, 1990), que pode ser titulada de acordo com a resposta do paciente, reduzindo as oscilações da técnica convencional de *bolus* intermitentes. Um sistema de infusão alvo-controlada é composto por bomba de infusão, interface de usuário e computador com *software* farmacocinético. Atualmente esses componentes são integrados em um único dispositivo, facilitando o seu uso na prática clínica.

Inicialmente, os sistemas de primeira geração foram programados apenas com infusão-alvo no plasma. O sistema calcula uma dose para atingir e manter a concentração plasmática escolhida e a concentração no local de efeito (biofase) aumenta de forma exponencial, de acordo com o gradiente de concentração (Figura 2). Nesse modo de infusão, o sistema não leva em consideração o atraso para atingir a concentração no local de efeito, que tem melhor correlação com a resposta clínica.

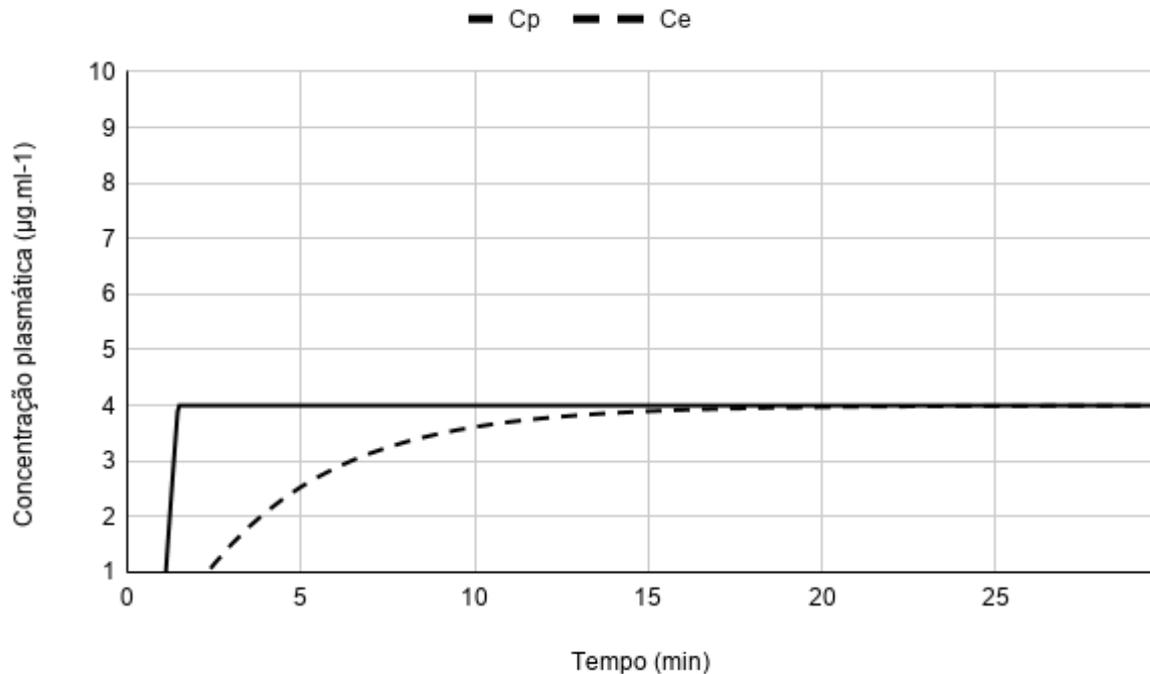


Figura 2 - Simulação farmacocinética com o *software* Tivatrainer® da infusão-alvo no plasma de 4,0 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ em indivíduo de 70 kg, 1,70 metros, 40 anos e sexo masculino. Cp: Concentração plasmática; Ce: Concentração no local de efeito.

Fonte: Elaboração do autor.

Os dispositivos de infusão alvo-controlada de segunda geração foram modificados e permitem a infusão-alvo no local de efeito. O sistema calcula uma dose para produzir um pico de concentração plasmática, forçando um gradiente de concentração de modo a atingir o equilíbrio (histerese) com a biofase mais rapidamente (Figura 3), assim como também a resposta clínica. A infusão-alvo no efeito permite uma titulação mais ágil e precisa (THOMSON et al., 2014), facilitando a adequação do plano anestésico de acordo com o efeito desejado.

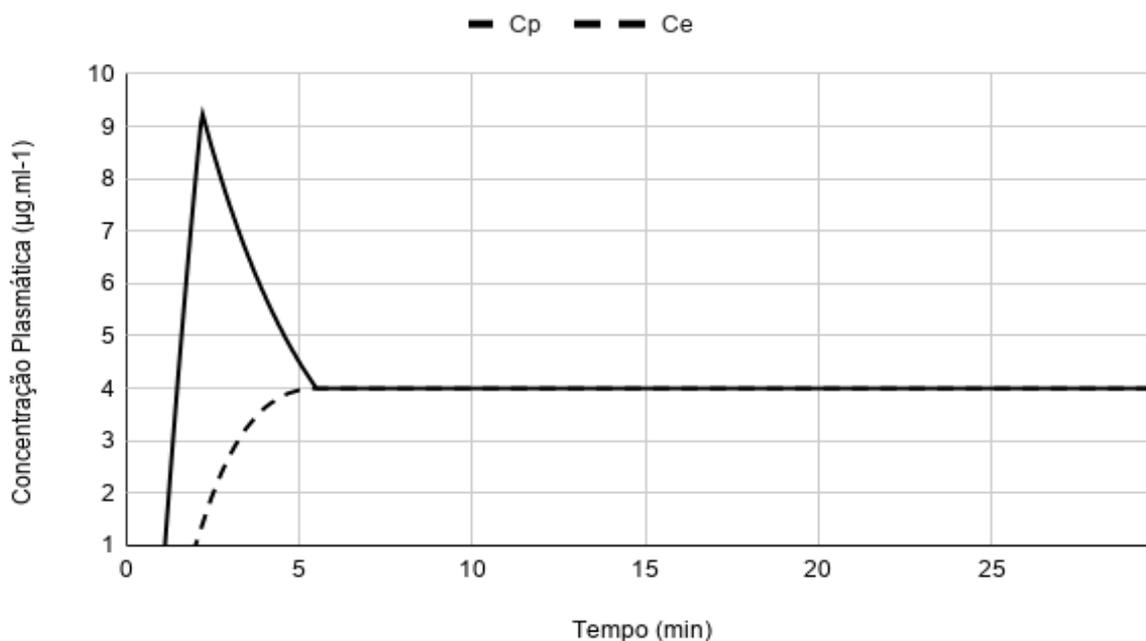


Figura 3 - Simulação farmacocinética com o *software* Tivatrainer® da infusão-alvo no efeito de 4.0 µg.ml⁻¹ em indivíduo de 70 kg, 1,70 metros, 40 anos e sexo masculino. Cp: Concentração plasmática; Ce: Concentração no local de efeito
Fonte: Elaboração do autor

Atualmente, a infusão alvo-controlada é bem estabelecida na sala de operações para administração da anestesia venosa total (ABSALOM et al., 2016); porém, pode ser útil também fora do centro cirúrgico, em procedimentos que necessitam de sedação para sua realização. Foi demonstrado que a infusão alvo-controlada de propofol aumentou a segurança da sedação em regime ambulatorial por diminuir a depressão respiratória (DE VITO et al., 2011). No entanto, há poucas publicações comparando a infusão alvo-controlada com a técnica convencional para sedação em colonoscopias.

2. OBJETIVO E HIPÓTESE

O objetivo principal deste estudo foi comparar a segurança e a eficácia da infusão alvo-controlada de propofol para sedação em colonoscopias com a técnica de *bolus* intermitentes. A hipótese é que a infusão alvo-controlada resulta em menor demanda por intervenções, como ajustes de doses e manobras para permeabilizar as vias aéreas, reduzindo a agitação sem aumentar a depressão respiratória durante a colonoscopia.

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Ensaio clínico controlado e randomizado (1:1), de superioridade, simples-cego e paralelo.

3.2 Critérios de inclusão de participantes

Foram incluídos 50 pacientes adultos, entre 18 e 65 anos de idade, de ambos os sexos, programados para realização de colonoscopia, estado físico segundo a *American Society of Anesthesiologists* (ASA) I e II e índice de massa corporal (IMC) $\leq 30 \text{ kg.m}^{-2}$. Foram excluídos pacientes com história de alergia a qualquer um dos medicamentos utilizados na sedação, uso crônico de álcool, benzodiazepínicos ou opioides. A fase clínica do estudo foi realizada em hospital terciário em Cuiabá, Mato Grosso, entre outubro de 2017 e fevereiro de 2018 e, posteriormente, entre setembro e outubro de 2020.

3.3 Intervenções

Após aprovação do Comitê de Ética do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética na Plataforma Brasil (CAAE nº 58452416.0.0000.8055), com cadastro no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC, <https://ensaiosclinicos.gov.br>) sob o número RBR-2dxshp, e de acordo com o *CONSORT Statement*, foram selecionados 50 pacientes, distribuídos de forma aleatória (1:1) por sorteio em dois grupos, com envelopes opacos e selados, de acordo com o regime de sedação: Grupo infusão alvo-controlada e grupo *bolus* intermitentes (controle). O sorteio foi realizado por colaboradores da equipe do serviço de endoscopia.

Durante a avaliação pré-anestésica, os pacientes programados para a realização de colonoscopia foram orientados sobre a pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Na sala de endoscopia, foram monitorizados com cardioscópio, oximetria de pulso, pressão arterial não invasiva e receberam oxigênio com cateter nasal, 2 litros por minuto. O acesso venoso foi feito com cateter 22 G em veia periférica. Devido às diferenças importantes entre as técnicas de sedação, o anestesiológico responsável pela assistência não foi encoberto.

Os pacientes do grupo infusão alvo-controlada foram sedados com *bolus* de fentanil, $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ endovenoso (EV), seguido de infusão alvo-controlada de propofol com alvo inicial de $2 \mu\text{g.ml}^{-1}$ e titulado com incrementos de $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ até a perda da resposta ao estímulo tátil, correspondente ao escore 1 da escala *Observer's Assessment of Alertness/Sedation* (OAA/S) (CHERNIK et al., 1990) (Tabela 1). Após a verificação do nível de sedação, iniciava-se o exame. Caso o paciente apresentasse agitação durante a colonoscopia, ajustes adicionais no alvo de $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ eram realizados.

Para a administração alvo-controlada, foi utilizado o modelo farmacocinético de Schnider (SCHNIDER et al., 1999), com infusão-alvo no local de efeito. No grupo controle, os pacientes foram sedados com fentanil, $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ EV, seguido de propofol, 1mg.kg^{-1} EV. Se necessário, *bolus* adicionais de propofol, $0,5 \text{mg.kg}^{-1}$, eram administrados para perda da resposta ao estímulo tátil ($OAA/S = 1$) e iniciava-se o exame. Para a manutenção da sedação no grupo controle, o *bolus* de propofol era repetido na dose de $0,5 \text{mg.kg}^{-1}$ a cada 5 minutos ou mediante agitação/movimentação do paciente. Em ambos os grupos, caso a saturação periférica de oxigênio (SpO_2) verificada na oximetria de pulso fosse inferior a 90%, era imediatamente prestada assistência com elevação da mandíbula e ventilação não invasiva com oxigênio a 100% sob máscara facial, além da redução do alvo em $0,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ no grupo infusão alvo-controlada.

As colonoscopias foram realizadas por três endoscopistas experientes. Não houve participação de médicos em treinamento na execução dos exames. Após o término do exame, os pacientes eram encaminhados para a sala de recuperação pós-anestésica assim que estivessem aptos a responder ao chamado do nome ($OAA/S = 4$). A coleta de todos os dados foi realizada ou acompanhada pelo mesmo pesquisador.

Responsividade	Escore
Resposta normal ao chamado do nome	5
Resposta lenta ao chamado do nome	4
Resposta somente ao chamado em voz alta e repetidas vezes	3
Resposta ao estímulo tátil	2
Não resposta ao estímulo tátil	1
Não resposta ao estímulo de dor	0

Tabela 1 - Escala *Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale* (OAA/S)

3.4 Desfechos

O desfecho primário do estudo foi verificar o controle do nível da sedação avaliado pela demanda de intervenções do anestesiológico durante a sedação para a colonoscopia. Foram consideradas intervenções os ajustes da dose do propofol (*bolus* adicionais ou correção do alvo), entendidos como eficácia, e as manobras para permeabilizar as vias aéreas e assistir a ventilação durante a sedação, entendidas como segurança.

Análises adicionais foram feitas quanto à incidência de agitação, definida como qualquer movimento apresentado pelo paciente em reação à manipulação do endoscópio, assim como do tempo para despertar após o término do exame, do consumo de propofol durante a sedação e da concentração plasmática prevista no local de efeito durante a perda e a recuperação da consciência.

3.5 Cálculo do tamanho da amostra e randomização

Considerando-se o tempo médio para a realização da colonoscopia de 20 minutos (DAS NEVES et al., 2016) e a necessidade de repetição de *bolus* de propofol a cada 5 minutos para a manutenção da sedação no grupo controle (quatro intervenções), estimamos uma redução de pelo menos 25% (uma intervenção) no grupo de infusão alvo-controlada (três intervenções), com um desvio padrão de um para o número de intervenções. Para detectar essa diferença com um nível de significância de 5% e poder de 90%, foi calculado o mínimo de 24 pacientes em cada grupo. Considerando possíveis perdas, aproximamos a amostra para 50 pacientes, no total. Para o cálculo da amostra, foi utilizado o teste bicaudal de comparação de médias para duas amostras. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos, de forma randomizada, na proporção de 1:1, por sorteio, com envelopes opacos e selados, de acordo com a técnica de administração de propofol: Grupo Infusão Alvo-Controlada e Grupo *Bolus* Intermitentes (Controle).

3.6 Análise estatística

Para avaliar a normalidade e a homocedasticidade das variáveis estudadas, foram utilizados os testes de Kolmogorov-Smirnov e análise de variâncias de Levene, respectivamente. Para comparação de proporções, foi utilizado o teste de Qui-Quadrado de Pearson. Para comparações das médias entre os grupos, foram utilizados o teste t de Student para amostras independentes e de Man-Whitney quando apropriado. Para análise da correlação entre as concentrações efetivas previstas (C_e) de propofol na perda e recuperação da

consciência, foi utilizado o teste de correlação de Pearson. Foi considerado como nível de significância estatística o valor de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

No total, foram incluídos 50 pacientes de 133 avaliados. Houve 14 recusas em participar e 69 não atenderam aos critérios de inclusão (Figura 4).

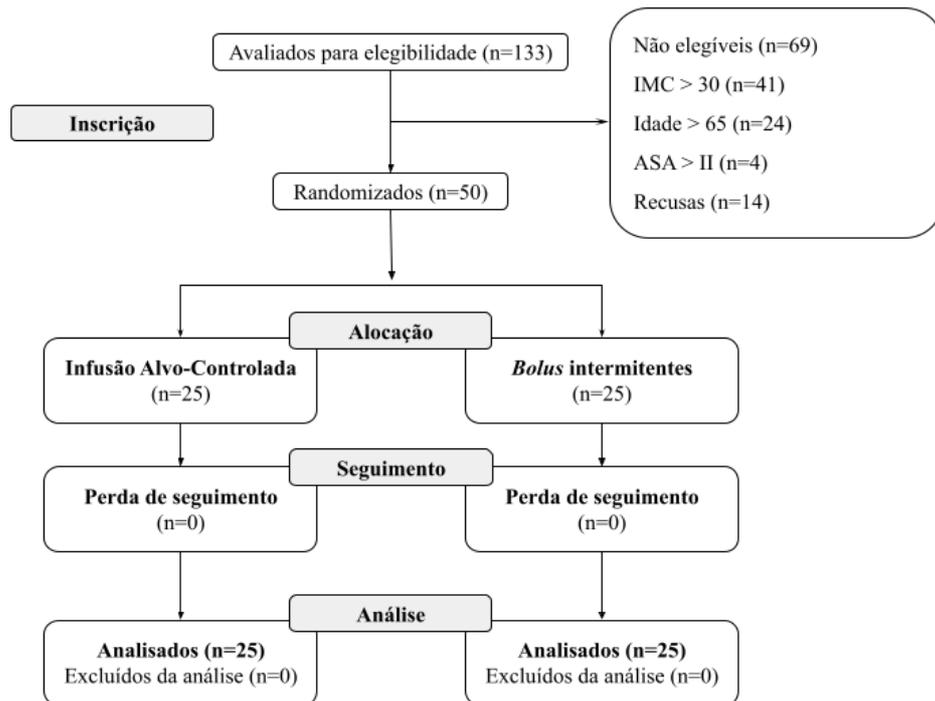


Figura 4 - Fluxograma de pacientes conforme CONSORT Statement

Parâmetros	Infusão Alvo-controlada n = 25	Bolus intermitentes n = 25
Sexo		
Masculino	8 (32%)	12 (48%)
Feminino	17 (68%)	13 (52 %)
Idade; anos	45,4 ± 14,1	43,4 ± 11,5
Índice de massa corporal; kg.m ⁻²	24,6 ± 3,2	25,1 ± 2,8
Duração do exame; minutos	13,1 ± 3,4	12,7 ± 4.1

Tabela 2 – Características demográficas dos pacientes e duração do exame. Valores em números absolutos (proporções) ou médias ± desvios padrão

Quanto às variáveis estudadas, no grupo experimental houve redução significativa da necessidade de ajustes de doses e da incidência de agitação durante o exame (Tabela 3). Não houve diferença entre os grupos para as intervenções nas vias aéreas secundárias à hipoxemia. O consumo de propofol e o tempo de despertar foram maiores com a infusão alvo-controlada (Tabela 3).

Parâmetros	Infusão alvo-controlada n = 25	<i>Bolus</i> intermitentes n = 25	Valor de p
Total de intervenções* (número de vezes)	1 (0 - 1)	3 (0 - 4)	< 0,001
Ajustes de dose (número de vezes)	1 (0 - 1)	3 (1 - 4)	< 0,001
Manobras de vias aéreas † (número de vezes)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,239
SpO ₂ < 90% (número de pacientes por grupo)	3 (12%)	6 (24%)	0,269
Agitação (número de vezes)	1 (0 - 1)	2 (0 - 2)	< 0,001
Tempo de indução§ (minutos)	3,8 ± 1	1,6 ± 1	<0,001
Dose total de propofol (µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	234 ± 46	195 ± 44	0,040
Tempo para despertar (minutos)	4,9 ± 1,4	2,3 ± 1,6	< 0,001

Tabela 3 - Variáveis clínicas. Valores em médias ± desvios padrão, medianas (1º e 3º quartis) e números absolutos (proporções)

* Ajustes de doses somados às manobras de vias aéreas

† Elevação da mandíbula e uso de máscara facial

§ Tempo necessário para o paciente atingir o escore 1 da escala OAA/S após o início da administração do propofol

No grupo experimental, as médias (± desvio padrão) da concentração prevista no local de efeito (Ce) para perda e recuperação da consciência foram 3,6 (±0,7) µg.ml⁻¹ e 1,6 (±0,5) µg.ml⁻¹, respectivamente (Figura 5). Apesar dessa diferença, houve correlação positiva de 49% (p=0,013) (Figura 6).

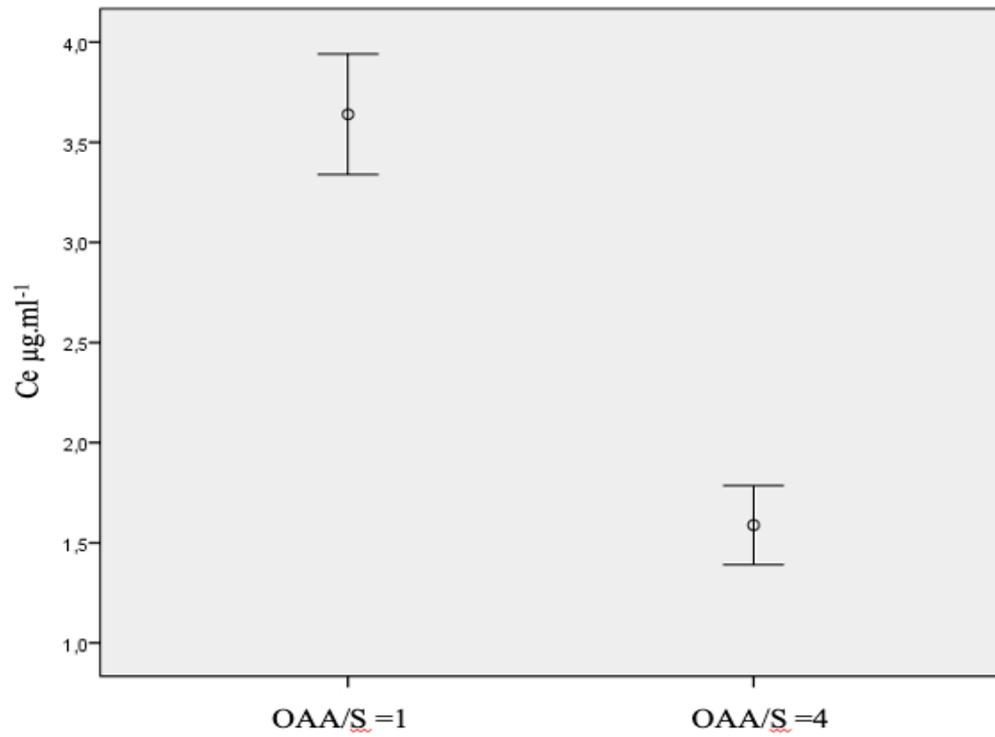


Figura 5 - Concentração de propofol prevista no local de efeito (C_e) para sedação ($OAA/S=1$) e para despertar ($OAA/S=4$)

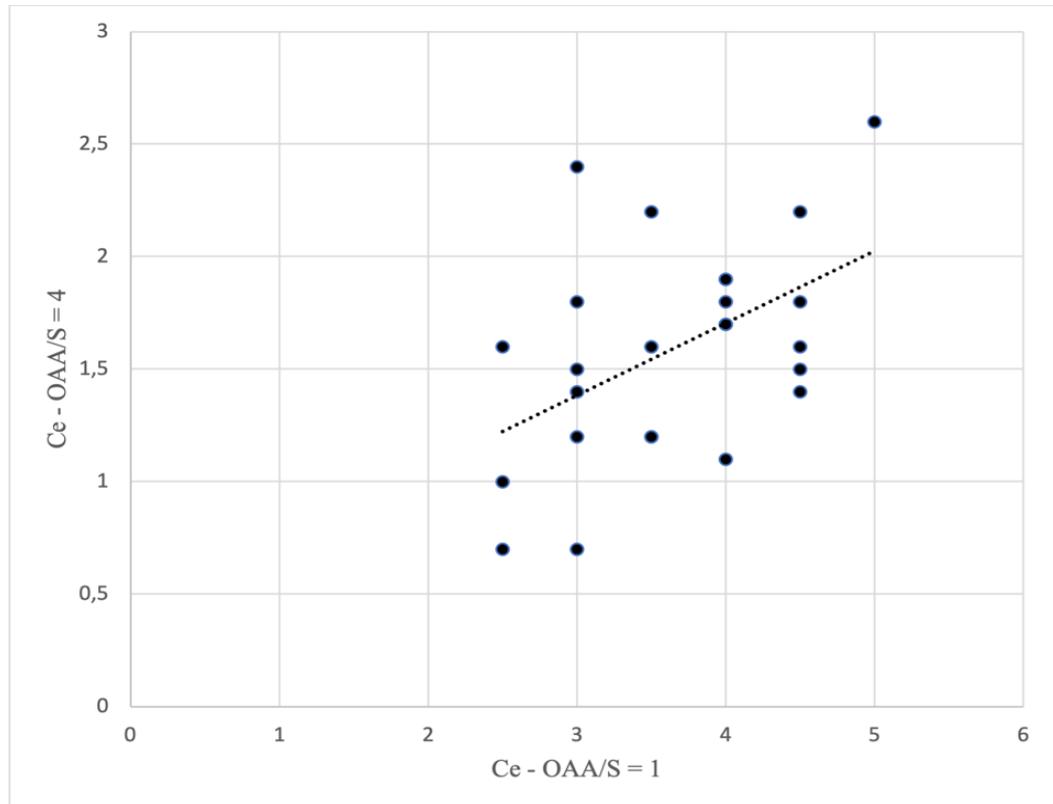


Figura 6 - Correlação entre a concentração prevista de propofol no local de efeito (C_e) para sedação ($OAA/S=1$) e despertar ($OAA/S=4$)

5. DISCUSSÃO

Nosso estudo demonstrou que a infusão alvo-controlada de propofol para sedação em colonoscopia é segura e eficaz. Em comparação com os *bolus* intermitentes, a infusão alvo-controlada reduziu a agitação durante a sedação sem aumentar a incidência de depressão respiratória, resultando em menor necessidade de intervenções pelo anestesologista. Apesar de o propofol ser a escolha de muitos profissionais para sedação em endoscopias digestivas, seu uso não é isento de complicações. Muitas vezes, são necessárias altas doses para proporcionar condições ideais de realização do exame, o que pode resultar em algumas intercorrências, como depressão respiratória. Manter o paciente imóvel e, ao mesmo tempo, respirando espontaneamente costuma ser o maior desafio nesse procedimento, no qual a sedação adequada, além de proporcionar-lhe conforto, também pode otimizar o seu potencial diagnóstico (RADAELLI et al., 2008).

O controle satisfatório do grau na sedação depende da manutenção das concentrações cerebrais adequadas de propofol em equilíbrio com os níveis plasmáticos e a infusão alvo-controlada é considerada a melhor maneira de se conseguir esse resultado (AL-RIFAI; MULVEY, 2016).

Campbell e colaboradores relataram o uso da infusão alvo-controlada de propofol mantida pelo paciente (*Patient-Controlled Sedation*) para sedação em colonoscopias (CAMPBELL et al., 2004). Os autores concluíram que o sistema foi bem tolerado, porém a sedação foi titulada com infusão-alvo no plasma e foi observada uma longa espera, entre 15 e 20 minutos, para os pacientes se tornarem sedados. A infusão-alvo no plasma tem várias limitações, entre elas o atraso da resposta clínica em relação à concentração plasmática prevista, o que provavelmente contribuiu para a demora na indução da sedação. Nesse estudo não houve grupo controle.

Em nosso estudo, a sedação foi titulada com infusão-alvo no efeito e observamos uma indução da sedação mais rápida, com um tempo médio de aproximadamente 4 minutos para a perda da consciência e ausência de resposta ao estímulo tátil (OAA/S = 1). A infusão-alvo no efeito é mais prática e lógica, considerando-se que a ação farmacológica se correlaciona melhor com a concentração prevista no local de efeito (C_e) do que no plasma (C_p) (STRUYS et al., 1998; STRUYS et al., 2000).

Stonell e colaboradores investigaram a sedação em colonoscopias por infusão alvo-controlada mantida pelo paciente comparando-a com *bolus* intermitentes (STONELL; LESLIE; ABSALOM, 2006). Os autores não encontraram benefícios com a infusão alvo-controlada e

observaram uma demanda por ajustes de doses maior que a do grupo controle. A sedação mantida pelo paciente, apesar de estudada há décadas (LOPER; READY; BRODY, 1988; LEITCH et al., 2004; HEUSS et al., 2004), ainda não tem seu uso difundido e seus benefícios são controversos. No nosso estudo, a infusão alvo-controlada foi assistida pelo anestesiolegista e, no grupo controle, a sedação com *bolus* intermitentes de propofol foi escolhida porque é a técnica padrão utilizada no nosso serviço de endoscopia digestiva. O regime padronizado com dose de ataque de $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ seguida de *bolus* intermitentes de $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ para sedação em colonoscopias é recomendado (MEISEL, 1994). De acordo com as nossas simulações de farmacocinética no *software* Tivatrainer®, *bolus* inicial de 1.0 mg.kg^{-1} seguido de 0.5 mg.kg^{-1} a cada 5 minutos leva a picos de concentração plasmática no local de efeito entre 3 e $4 \mu\text{g.ml}^{-1}$, valores próximos da Ce50 para perda da consciência no grupo experimental do nosso estudo.

Os dois principais modelos farmacocinéticos utilizados para infusão alvo-controlada de propofol na prática clínica são os de Marsh (MARSH et al., 1991) e de Schnider e, apesar de não haver evidência de superioridade entre eles, nossa escolha pelo modelo de Schnider se baseou em diversas razões. Primeiramente por possibilitar a infusão-alvo no efeito, o que permite uma titulação mais adequada e rápida. Outro motivo é que, diferentemente do modelo de Marsh, Schnider inclui mais covariáveis além do peso, como idade, sexo e altura, para o cálculo da infusão e, de fato, a farmacocinética do propofol não é influenciada somente pelo peso (SCHÜTTLER; IHMSEN, 2000). Por fim, por sua constante de equilíbrio (k_{e0}) e todos os seus parâmetros terem sido derivados de um único estudo, o modelo de Schnider oferece, na nossa opinião, uma opção mais robusta para infusão-alvo no efeito.

A sedação com propofol reduz a resposta ventilatória à hipoxemia (BLOUIN et al., 1993) e a administração combinada de opioides, embora comum na prática clínica, potencializa a depressão respiratória (TANAKA et al., 1998). Portanto, o oxigênio suplementar é mandatório. Em nosso estudo, o oxigênio foi administrado em baixo fluxo (2 L.min^{-1}) por meio de cânula nasal para tornar a sua saturação mais sensível à depressão respiratória, permitindo, assim, detectar com mais facilidade qualquer diferença entre os grupos. O oxigênio de alto fluxo via máscara facial foi reservado para casos de hipoxemia. No entanto, o índice dessa intercorrência foi baixo em ambos os grupos, que apresentaram resultados similares, porém mais satisfatórios que outros estudos (MOERMAN et al., 2003), quanto à necessidade de intervenções para permeabilizar as vias aéreas.

Observamos um maior consumo de propofol e tempo para despertar no grupo de infusão alvo-controlada. Atribuímos esse resultado à decisão de manter o alvo de propofol durante a colonoscopia, desde que não houvesse necessidade de correção, e interromper a

infusão somente ao término do exame. Porém, o desconforto é menor durante a fase de retirada do endoscópio, possibilitando diminuir o alvo do propofol. Moerman e colaboradores relataram um despertar mais rápido, reduzindo a dose da infusão de propofol no momento próximo de completar o procedimento (MOERMAN et al., 2003). Apesar da diferença significativa para o tempo de despertar, não a consideramos relevante do ponto de vista clínico. A pequena diferença em minutos não trouxe prejuízo para o fluxo de realização de exames e não houve relato de intercorrências na recuperação pós-anestésica durante a realização da pesquisa.

Observamos que o despertar ocorreu em concentrações de propofol no local de efeito significativamente menores do que no momento da perda de consciência, porém com correlação positiva. Resultado semelhante foi obtido por Simoni e colaboradores com o modelo de Marsh modificado (SIMONI et al., 2011). Não encontramos publicações que tenham investigado essa correlação com o modelo de Schnider. Dessa forma, apesar de essa variável ser exclusiva do grupo experimental, consideramo-la útil para o manejo da infusão alvo-controlada com este modelo farmacocinético para sedação com propofol.

O presente estudo apresenta várias limitações, dentre as quais podemos citar a não utilização de um monitor de profundidade anestésica. Entretanto, o propofol foi titulado durante a indução da sedação, de acordo com a resposta clínica por meio da escala *OAA/S*, que apresenta boa correlação com o índice biespectral (BARAKAT; SUTCLIFFE; SCHWAB, 2007), e pode ser usada para avaliar o efeito hipnótico de fármacos anestésicos.

Outra limitação foi a decisão de não incluir a resposta hemodinâmica no desfecho de segurança. O propofol provoca depressão cardiovascular dose-dependente e seu uso é associado com quadros de hipotensão arterial (DE WIT et al., 2016). Esse efeito pode ser acentuado em pacientes com depleção hídrica, o que pode ocorrer em colonoscopias devido ao preparo do exame, que consiste no uso de laxantes osmóticos. Apesar de a resposta hemodinâmica ser considerada importante quanto à segurança da sedação com propofol, os efeitos adversos respiratórios, como a apneia e a hipoxemia, são mais frequentes (BELLIO et al., 2016) e, neste sentido, optamos pela demanda de intervenções nas vias aéreas secundárias à hipoxemia como desfecho de segurança.

Por fim, uma possível limitação seriam os critérios de inclusão dos pacientes no estudo. Porém, os modelos farmacocinéticos de Marsh e Schnider foram validados para uma população selecionada, incluindo adultos jovens, hígidos e não obesos, grupo no qual os modelos apresentam uma boa acurácia, com a diferença entre as concentrações plasmáticas mensuradas e previstas menor que 25% (ELEVELD et al., 2014). Dessa forma, a inclusão de

pacientes com características diferentes poderia trazer prejuízo à performance do sistema de infusão e interferir nos resultados.

6. CONCLUSÃO

Concluimos que a infusão alvo-controlada de propofol é igualmente segura aos *bolus* intermitentes para sedação em colonoscopias quanto aos efeitos adversos respiratórios (hipoxemia), porém reduz a incidência de agitação/movimentação e a necessidade de intervenções pelo anestesiológico. Com os *bolus* intermitentes, a recuperação da consciência após o término do exame é mais rápida e o consumo de propofol é menor.

7. REFERÊNCIAS

ABSALOM, A. R. *et al.* Target-controlled infusion: **a mature technology**. *Anesthesia and Analgesia*, v. 122, n. 1, p. 70-78, Jan. 2016.

AL-RIFAI, Z.; MULVEY, D. Principles of total intravenous anaesthesia: **basic pharmacokinetics and model descriptions**. *BJA Education*, v. 16, n. 3, p. 92-97, Mar. 2016.

AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS. **Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia**. Approved by ASA House of Delegates on October 13, 1999, and last amended on October 23, 2019.

ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE *et al.* **Appropriate use of GI endoscopy**. *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 75, n. 6, p. 1127-1131, June 2012.

ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE *et al.* **Guidelines for sedation and anesthesia in GI endoscopy**. *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 87, n. 2, p. 327-337, Feb. 2018.

BARAKAT, A. R.; SUTCLIFFE, N.; SCHWAB, M. **Effect site concentration during propofol TCI sedation: a comparison of sedation score with two pharmacokinetic models**. *Anaesthesia*, v. 62, n. 7, p. 661-666, July 2007.

BARENDTS, C. R. M.; ABSALOM, A.R.; STRUYS, M. M. R. F. **Drug selection for ambulatory procedural sedation**. *Current Opinion in Anaesthesiology*, v. 31, n. 6, p. 673-678, Dec. 2018.

BELLOLIO, M. F. *et al.* **Incidence of adverse events in adults undergoing procedural sedation in the emergency department: a systematic review and meta-analysis**. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, v. 23, n. 2, p. 119-134, Feb. 2016.

BLOUIN, R. T. *et al.* **Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia**. *Anesthesiology*, v. 79, n. 6, p. 1177-1182, Dec. 1993.

CAMPBELL, L. *et al.* **Patient maintained sedation for colonoscopy using a target controlled infusion of propofol**. *Anaesthesia*, v. 59, n. 2, p. 127-132, 2004.

CHERNIK, D. A. *et al.* **Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam**. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 10, n. 4, p. 244-251, Aug. 1990.

COLIN, P. J. *et al.* **Dexmedetomidine pharmacodynamics in healthy volunteers: 2. Haemodynamic profile**. *British Journal of Anaesthesia*, v. 119, n. 2, p. 211-220, 1 Aug. 2017.

DAS NEVES, J. F. N. P. *et al.* **Colonoscopy sedation: clinical trial comparing propofol and fentanyl with or without midazolam.** Brazilian Journal of Anesthesiology (Elsevier), v. 66, n. 3, p. 231-236, June 2016.

DE VITO, A. *et al.* **Drug-induced sleep endoscopy: conventional versus target controlled infusion techniques – a randomized controlled study.** European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery, v. 268, n. 3, p. 457-462, Mar. 2011.

DE WIT, F. *et al.* **The effect of propofol on haemodynamics: cardiac output, venous return, mean systemic filling pressure, and vascular resistances.** British Journal of Anaesthesia, v. 116, n. 6, p. 784-789, June 2016.

ELEVELD, D. J. *et al.* **A general purpose pharmacokinetic model for propofol.** Anesthesia and Analgesia, v. 118, n. 6, p. 1221-1237, June 2014.

GREEN, S. M.; KRAUSS, B. S. **Target-controlled infusions could improve the safety and efficacy of emergency department propofol sedation.** Anesthesia and Analgesia, v. 122, n. 1, p. 283-284, Jan. 2016.

HAAS, D. A.; HARPER, D. G. **Ketamine: a review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia.** Anesthesia Progress, v. 39, n. 3, p. 61-68, 1992.

HALL, J. E. *et al.* **Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions.** Anesthesia and Analgesia, v. 90, n. 3, p. 699-705, Mar. 2000.

HEUSS, L. T. *et al.* **Patient-controlled versus nurse-administered sedation with propofol during colonoscopy.** A prospective randomized trial. The American Journal of Gastroenterology, v. 99, n. 3, p. 511-518, Mar. 2004.

KENNY, G. N. C.; ANDERSON, K. Intravenous drugs for sedation: target-controlled. Patient-controlled and patient-maintained delivery. *In*: ABSALOM, A.R; MASON, K.P. (ed). **Total intravenous anesthesia and target controlled infusions.** [S.l.: s.n.], p. 369-390.

LAPIERRE, C. D. *et al.* **An exploration of remifentanil-propofol combinations that lead to a loss of response to esophageal instrumentation, a loss of responsiveness, and/or onset of intolerable ventilatory depression.** Anesthesia and Analgesia, v. 113, n. 3, p. 490-499, Sept. 2011.

LAZZARONI, M.; BIANCHI PORRO, G. **Preparation, premedication, and surveillance.** Endoscopy, v. 37, n. 2, p. 101-109, Feb. 2005.

LEITCH, J. A. *et al.* **A partially blinded randomised controlled trial of patient-maintained propofol sedation and operator controlled midazolam sedation in third molar extractions.**

Anaesthesia, v. 59, n. 9, p. 853-860, Sept. 2004.

LOBO, F. A.; WAGEMAKERS, M.; ABSALOM, A. R. **Anaesthesia for awake craniotomy**. **British Journal of Anaesthesia**, v. 116, n. 6, p. 740-744, June 2016.

LOPER, K. A.; READY, L. B.; BRODY, M. **Patient-controlled anxiolysis with midazolam**. **Anesthesia and Analgesia**, v. 67, n. 11, p. 1118-1119, Nov. 1988.

MAHAJAN, R. J. *et al.* **Are patients who undergo open-access endoscopy more anxious about their procedures than patients referred from the GI clinic? The American Journal of Gastroenterology**, v. 91, n. 12, p. 2505-2508, Dec. 1996.

MARSH, B. *et al.* **Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children**. **British Journal of Anaesthesia**, v. 67, n. 1, p. 41-48, July 1991.

MEISEL, M. [Use of Diprivan for digestive system endoscopy]. **Annales Françaises d'anesthésie et de réanimation**, v. 13, n. 4, p. 579-584, 1994.

MOERMAN, A. T. *et al.* **Propofol versus remifentanyl for monitored anaesthesia care during colonoscopy**. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 20, n. 6, p. 461-466, June 2003.

MORGAN, C. J. A. *et al.* **Acute effects of ketamine on memory systems and psychotic symptoms in healthy volunteers**. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 1, p. 208-218, Jan. 2004.

RADAELLI, F. *et al.* **Technical performance of colonoscopy: the key role of sedation/analgesia and other quality indicators**. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 103, n. 5, p. 1122-1130, May 2008.

RASTOGI, A.; WANI, S. **Colonoscopy**. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 85, n. 1, p. 59-66, Jan. 2017.

SCHNIDER, T. W. *et al.* **The influence of age on propofol pharmacodynamics**. **Anesthesiology**, v. 90, n. 6, p. 1502-1516, June 1999.

SCHÜTTLER, J.; IHMSEN, H. **Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study**. **Anesthesiology**, v. 92, n. 3, p. 727-738, Mar. 2000.

SIMONI, R. F. *et al.* **Avaliação clínica de duas ke0 no mesmo modelo farmacocinético de propofol: estudo da perda e recuperação da consciência**. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, n. 4, p. 402-408, ago. 2011.

SINGH, H. *et al.* **Propofol for sedation during colonoscopy**. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, p. CD006268, 8 Oct. 2008.

SINGH, S. A. *et al.* **Comparison of propofol alone and in combination with ketamine or fentanyl for sedation in endoscopic ultrasonography.** Korean Journal of Anesthesiology, v. 71, n. 1, p. 43-47, Feb. 2018.

STONELL, C. A.; LESLIE, K.; ABSALOM, A. R. **Effect-site targeted patient-controlled sedation with propofol: comparison with anaesthetist administration for colonoscopy.** Anaesthesia, v. 61, n. 3, p. 240-247, Mar. 2006.

STRUYS, M. *et al.* **Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration.** Anaesthesia, v. 53, n. 1, p. 4-12, Jan. 1998.

STRUYS, M. M. R. F. *et al.* **Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol.** Anesthesiology, v. 92, n. 2, p. 399-399, 1 Feb. 2000.

TANAKA, S. *et al.* **Respiratory and cardiovascular effects of fentanyl during propofol-induced sedation under spinal anesthesia.** Journal of Anesthesia, v. 12, n. 4, p. 171-174, Dec. 1998.

THOMSON, A. J. *et al.* **Induction of general anaesthesia by effect-site target-controlled infusion of propofol: influence of pharmacokinetic model and ke₀ value.** Anaesthesia, v. 69, n. 5, p. 429-435, 2014.

WANG, D. *et al.* **The use of propofol as a sedative agent in gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis.** PloS One, v. 8, n. 1, p. e53311, 2013.

WEERINK, M. A. S. *et al.* **Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine.** Clinical Pharmacokinetics, v. 56, n. 8, p. 893-913, Aug. 2017.

WHITE, M.; KENNY, G. N. **Intravenous propofol anaesthesia using a computerised infusion system.** Anaesthesia, v. 45, n. 3, p. 204-209, Mar. 1990.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dados de Identificação
 Título do Projeto: **Segurança e Eficácia da Administração Alvo-Controlada versus Bolus Intermitentes de Propofol para Sedação em Colonoscopias: Estudo Randomizado Controlado**

Pesquisador Responsável: IGOR SEROR CUIABANO Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: HOSPITAL DE CÂNCER DE MATO GROSSO - IEF-LEFONE PARA CONTATO (65) 3648-7575 RAMAL 7628 ou (65) 3052-3320

CAAE: 58452416.0.0000.8055

Nome do voluntário: _____

Idade: _____ anos R.G. _____

O Sr. (a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa " Estudo comparativo de dois modelos farmacocinéticos de propofol para sedação em regime de infusão alvo-controlada ", de responsabilidade do pesquisador Igor Seror Cuiabano.

Este exame será realizado por um médico Anestesiologista e seu médico assistente que serão responsáveis pelo paciente durante todo o exame. Será precedido por jejum 8h para sólidos e 2h para líquidos claros. O médico anestesiologista é preparado para as situações de emergência durante a sedação e se responsabiliza pelo bem estar do paciente. De acordo com Parágrafo único do capítulo III do Código de ética médica – responsabilidade profissional: A responsabilidade médica é sempre pessoal e não pode ser presumida. Para melhor esclarecer, se houver algum dano ao paciente na vigência da realização do procedimento, o médico terá que arcar com qualquer ressarcimento. De acordo com código de ética médica: É vedado ao médico: Deixar de obter do paciente ou de seu representante legal o termo de consentimento livre e esclarecido para a realização de pesquisa envolvendo seres humanos, após as devidas explicações sobre a natureza e as consequências da pesquisa. Concluindo assim que o sujeito tem o direito de se negar a participar da pesquisa por qualquer motivo.

Este projeto tem como objetivo realizar uma sedação pela veia, que deixará o paciente em estado de inconsciência e sem dor para proceder o exame de colonoscopia. Vamos avallar o tempo do efeito sedativo, a quantidade de medicação utilizada com e sem os aparelhos de infusão. Por este motivo, temos como benefícios melhor segurança, controle nas doses de medicação e melhor conforto durante a realização do exame. Como qualquer outro procedimento anestésico temos os riscos: desde reações alérgicas, até alterações de pressão arterial e de ritmo cardíaco, as quais serão prontamente atendidas pelo médico Anestesiologista responsável, que está presente na sala de procedimento durante todo o exame e realizará todas as medidas de suporte para o tratamento e amenizar qualquer tipo de situação.

O paciente tem como direito recusar-se a participar do projeto proposto, e portanto não assinará este termo de consentimento. Outrora concordando, assinará abaixo:

Eu, _____, RG no _____, declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Informações relevantes ao pesquisador responsável:

Res. 196/96 – Item IV.2: O termo de consentimento livre e esclarecido obedecerá aos seguintes requisitos:

- a) ser elaborado pelo pesquisador responsável, expressando o cumprimento de cada uma das exigências acima;
- b) ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa que referenda a investigação;
- c) ser assinado ou identificado por impressão dactiloscópica, por todos e cada um dos sujeitos da pesquisa ou por seus representantes legais; e
- d) ser elaborado em duas vias, sendo uma retida pelo sujeito da pesquisa ou por seu representante legal e uma arquivada pelo pesquisador.

8. APÊNDICE

8.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Res. 196/96 – Item IV.3:
c) nos casos em que seja impossível registrar o consentimento livre e esclarecido, tal fato deve ser devidamente documentado, com explicação das causas da impossibilidade, e parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.

Nome e assinatura do paciente
Telefone para contato: () _____

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento
Telefone para contato: () _____

Testemunha
Cuiabá, ____ de _____ de _____.

Testemunha

CAAE: 58452416.0.0000.8055

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP / FMU – Av Senador Filinto Müller, 953 B: Duque de caxias II, CEP: 78043-400 Cuiabá. Telefone: (65) 3616-4112
email: cep@fmu.edu.br

3. Despertar

Tempo de sedação	
Tempo de Despertar	
Ce	
Consumo Propofol	

Escala OAAS - Observer Assessment Alertness/Sedation Score

Escore	Resposta
5	Responde rapidamente ao chamado do nome
4	Responde lentamente ao chamado do nome
3	Responde somente ao chamado do nome em voz alta ou repetidamente
2	Responde somente ao estímulo tátil
1	Não responde ao estímulo tátil
0	Não responde ao estímulo doloroso

Assinatura do pesquisador responsável

Data ___/___/___

8.3 Planilhas dos dados brutos dos pacientes estudados de ambos os grupos

Grupo Infusão Alvo-Controlada		Grupo <i>Bolus</i> Intermitentes	
Caso	Idade	Caso	Idade
1	45	2	44
3	33	4	48
5	36	6	31
7	60	10	58
8	37	12	46
9	50	13	58
11	55	14	49
16	53	15	20
18	29	17	45
20	41	19	38
23	23	21	54
24	61	22	26
25	20	26	46
27	59	29	55
28	39	30	42
33	30	31	57
34	57	32	32
36	36	35	50
37	51	39	45
38	65	40	33
42	51	41	53
43	64	44	34
45	56	47	25
46	59	49	62
48	25	50	36

Grupo Infusão Alvo-Controlada		Grupo <i>Bolus</i> Intermitentes	
Caso	Sexo*	Caso	Sexo*
1	2	2	2
3	2	4	1
5	2	6	1
7	1	10	1
8	2	12	1
9	2	13	1
11	1	14	1
16	2	15	2
18	1	17	2
20	1	19	2
23	2	21	1
24	1	22	2
25	2	26	1
27	2	29	2
28	2	30	2
33	2	31	2
34	2	32	2
36	1	35	1
37	2	39	2
38	2	40	2
42	1	41	2
43	2	44	1
45	2	47	1
46	2	49	2
48	1	50	1

*1=Masculino; 2=Feminino

Grupo Infusão Alvo-Controlada		Grupo <i>Bolus</i> Intermitentes	
Caso	Altura (metros)	Caso	Altura (metros)
1	1,68	2	1,52
3	1,6	4	1,7
5	1,65	6	1,74
7	1,67	10	1,92
8	1,7	12	1,7
9	1,7	13	1,6
11	1,65	14	1,7
16	1,6	15	1,65
18	1,75	17	1,54
20	1,85	19	1,67
23	1,7	21	1,8
24	1,73	22	1,54
25	1,75	26	1,73
27	1,68	29	1,67
28	1,6	30	1,7
33	1,68	31	1,6
34	1,6	32	1,6
36	1,8	35	1,7
37	1,5	39	1,65
38	1,53	40	1,67
42	1,6	41	1,65
43	1,5	44	1,73
45	1,65	47	1,82
46	1,67	49	1,52
48	1,7	50	1,72

Grupo Infusão Alvo-Controlada		Grupo <i>Bolus</i> Intermitentes	
Caso	Peso (Kg)	Caso	Peso (Kg)
1	78	2	64
3	69	4	70
5	58	6	89
7	65	10	92
8	61	12	61
9	55	13	69
11	76	14	65
16	65	15	64
18	59	17	58
20	75	19	62
23	85	21	96
24	78	22	61
25	84	26	75
27	69	29	68
28	66	30	83
33	84	31	61
34	72	32	67
36	98	35	70
37	54	39	55
38	57	40	80
42	60	41	83
43	50	44	68
45	72	47	82
46	62	49	53
48	62	50	76

Grupo Infusão Alvo-Controlada		Grupo <i>Bolus</i> Intermitentes	
Caso	Ajustes de doses (número de vezes)	Caso	Ajustes de doses (número de vezes)
1	2	2	4
3	1	4	1
5	1	6	2
7	1	10	4
8	0	12	3
9	1	13	2
11	1	14	3
16	1	15	4
18	0	17	3
20	4	19	3
23	0	21	3
24	0	22	3
25	1	26	5
27	1	29	3
28	1	30	4
33	1	31	2
34	1	32	3
36	1	35	1
37	1	39	3
38	0	40	2
42	0	41	3
43	1	44	2
45	0	47	5
46	1	49	4
48	1	50	2

Grupo Infusão Alvo-Controlada		Grupo <i>Bolus</i> Intermitentes	
Caso	Manobras de vias aéreas (número de vezes)	Caso	Manobras de vias aéreas (número de vezes)
1	0	2	1
3	0	4	0
5	0	6	0
7	0	10	3
8	0	12	0
9	1	13	0
11	0	14	0
16	0	15	0
18	0	17	1
20	1	19	0
23	0	21	1
24	0	22	0
25	0	26	0
27	0	29	1
28	0	30	0
33	0	31	6
34	0	32	0
36	0	35	0
37	0	39	0
38	0	40	0
42	0	41	0
43	1	44	0
45	0	47	0
46	0	49	0
48	0	50	0

Grupo Infusão Alvo-Controlada		Grupo <i>Bolus</i> Intermitentes	
Caso	Agitação (número de vezes)	Caso	Agitação (número de vezes)
1	2	2	2
3	1	4	1
5	1	6	1
7	1	10	2
8	0	12	1
9	0	13	1
11	1	14	2
16	1	15	4
18	0	17	1
20	2	19	2
23	0	21	0
24	0	22	2
25	1	26	4
27	1	29	1
28	1	30	2
33	1	31	0
34	1	32	3
36	1	35	0
37	1	39	1
38	0	40	2
42	0	41	3
43	0	44	1
45	0	47	5
46	1	49	2
48	1	50	1

Grupo Infusão Alvo-Controlada		Grupo <i>Bolus</i> Intermitentes	
Caso	Dose de propofol ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$)	Caso	Dose de propofol ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$)
1	320	2	238
3	269	4	240
5	241	6	224
7	227	10	122
8	293	12	234
9	163	13	191
11	178	14	215
16	257	15	219
18	219	17	160
20	300	19	194
23	204	21	149
24	140	22	296
25	233	26	278
27	243	29	171
28	301	30	156
33	204	31	147
34	260	32	221
36	251	35	142
37	294	39	178
38	202	40	219
42	230	41	209
43	180	44	166
45	210	47	192
46	203	49	136
48	237	50	191

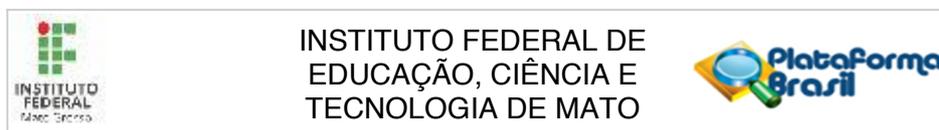
Grupo Infusão Alvo-Controlada		Grupo <i>Bolus</i> Intermitentes	
Caso	Tempo para perda da consciência (minutos)	Caso	Tempo para perda da consciência (minutos)
1	3	2	1
3	5,5	4	1
5	3,3	6	4,5
7	4,8	10	1
8	4,7	12	2,5
9	2,7	13	1
11	5,1	14	1
16	4,7	15	3
18	4,1	17	1
20	5	19	3,5
23	3	21	1
24	3	22	1
25	2,9	26	3,5
27	4	29	1
28	4,7	30	1
33	4,3	31	1
34	3	32	1
36	3,1	35	3
37	3,8	39	3
38	1,5	40	1
42	5,3	41	1
43	3,8	44	2
45	4,25	47	1
46	2,6	49	1
48	4,15	50	1

Grupo Infusão Alvo-Controlada		Grupo <i>Bolus</i> Intermitentes	
Caso	Duração do exame (minutos)	Caso	Duração do exame (minutos)
1	12	2	11,8
3	15,2	4	9,5
5	15,7	6	7
7	12,2	10	22,1
8	10,7	12	8,3
9	21	13	11,1
11	12	14	9
16	15,9	15	17,5
18	12	17	15,1
20	10	19	13,1
23	11	21	14,8
24	15,5	22	9,5
25	12,5	26	11,8
27	12	29	14
28	9,2	30	17,5
33	21	31	12,3
34	12	32	10,8
36	10,2	35	11,3
37	20	39	15,3
38	11,2	40	8,1
42	12,6	41	10,5
43	11,6	44	13,5
45	11	47	16,8
46	8,5	49	19,8
48	13	50	10

Grupo Infusão Alvo-Controlada		Grupo <i>Bolus</i> Intermitentes	
Caso	Tempo para recuperação da consciência (minutos)	Caso	Tempo para recuperação da consciência (minutos)
1	3,6	2	0,5
3	5,5	4	1,3
5	6,5	6	1
7	6,2	10	6,5
8	4,7	12	4
9	2,7	13	1,8
11	3,5	14	1,5
16	6,3	15	0,5
18	6	17	1,3
20	2	19	0,8
23	4,1	21	6
24	4	22	1,5
25	3,5	26	1,3
27	3,5	29	2
28	4,5	30	1
33	4,5	31	1,3
34	4,5	32	1,5
36	4,2	35	4,5
37	4,5	39	1,5
38	5	40	2,6
42	5,2	41	4,2
43	8	44	2,1
45	5	47	3,1
46	7,2	49	3
48	6,8	50	3,8

9. ANEXOS

9.1 Parecer substanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo comparativo de dois modelos farmacocinéticos de propofol para sedação em regime de infusão alvo-controlada

Pesquisador: Igor Seror Cuiabano

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 58452416.0.0000.8055

Instituição Proponente: ASSOCIACAO MATOGROSSENSE DE COMBATE AO CANCER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.215.329

Apresentação do Projeto:

A sedação para procedimentos endoscópicos avançou muitos nos últimos anos com a introdução do propofol à prática anestésica. Próximo de ser um anestésico venoso ideal, possui efeito imediato, sedação, rápida recuperação da consciência com poucos efeitos residuais como desordens mentais ou psicomotoras (1), além de prevenção de náusea e vômitos. Considerado um anestésico venoso com perfil farmacocinético favorável a infusão contínua devido ao alto clearance (rápido metabolismo) foram desenvolvidos vários regimes de infusão, entre os quais, destaca-se o de infusão alvo-controlada, no qual é possível manter a concentração plasmática desejada através de uma bomba de infusão gerenciada por computador utilizando-se um modelo farmacocinético. (2) Atualmente apenas dois modelos farmacocinéticos são comercializados nos sistemas de infusão alvo-controlada para a prática clínica: Schnider (3,4) e Marsh. (5) Esses modelos foram desenvolvidos a partir de estudos populacionais utilizando-se metodologias diferentes, e portanto, resultando em diferenças importantes entre eles. A compreensão dessas particularidades é de fundamental importância para o sucesso da técnica. A administração de bolus manuais de forma intermitente é mais frequentemente utilizada nos serviços de endoscopia, e devido a meia vida curta do propofol facilita a ocorrência de ondas de "sedação", pode alternar com episódios de superficialidade e risco

Endereço: Av. Senador Filinto Müller, 953

Bairro: DUQUE DE CAXIAS II

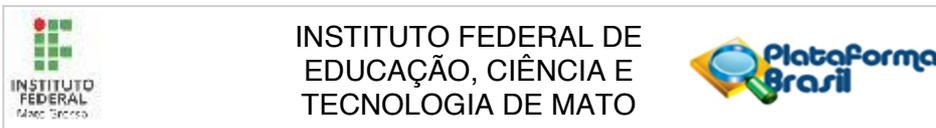
UF: MT

Município: CUIABA

Telefone: (65)3616-4112

CEP: 78.043-400

E-mail: cep@ifmt.edu.br



Continuação do Parecer: 2.215.329

de agitação durante colonoscopia.(6)Comparação entre os regimes de infusão alvo-controlada e bolus manual para sedação venosa com propofol em colonoscopias de pacientes adultos.

Objetivo da Pesquisa:

Esta pesquisa tem por objetivo “Comparar a técnica de sedação tradicional de bolos manuais de propofol com regimes de infusão alvo controlada de propofol” A técnica de sedação tradicional produz "ondas de sedação" com períodos de anestesia profunda e níveis superficiais de anestesia, podendo ocasionar desde queda de pressão arterial até desconforto e/ou agitação pela manipulação do equipamento de endoscopia. Já a infusão

alvo controlada permite níveis de anestésico na circulação de forma mais estável através da automatização da dose e assim proporcionando maior estabilidade no controle da anestesia.

Objetivo Secundário:

Verificar o consumo do anestésico e tempo de despertar

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Considerando que é uma pesquisa, resultados positivos ou negativos somente serão obtidos após a sua realização. Os riscos inerentes ao procedimento são exatamente os mesmos de todos os pacientes submetidos a sedação venosa com propofol para exame endoscópicos. Devido ao uso de medicações com propriedades ansiolíticas e hipnóticas, fentanil e propofol, podemos encontrar pacientes com dificuldade para manter ventilação espontânea, devido a depressão ventilatória ou apnéia, o que necessitaria de intervenções em via aérea, como por exemplo a ventilação sob máscara. Podem ocorrer também episódios de hipotensão arterial. Porém todos os pacientes serão assistidos por um anestesiológista devidamente treinado para intervir em caso de alguma dessas complicações. O anestesiológista também estará acompanhado de pelo menos um assistente participante do projeto.

Benefícios:

O resultado da pesquisa irá contribuir para o aprimoramento das técnicas de sedação para procedimentos endoscópicos, ou seja, oferecendo um maior conforto e segurança para o paciente.

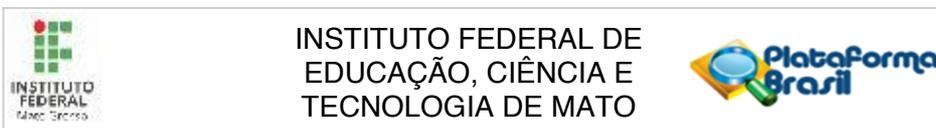
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para área.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto: adequado

Endereço: Av. Senador Filinto Muller, 953
Bairro: DUQUE DE CAXIAS II **CEP:** 78.043-400
UF: MT **Município:** CUIABA
Telefone: (65)3616-4112 **E-mail:** cep@ifmt.edu.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo comparativo de dois modelos farmacocinéticos de propofol para sedação em regime de infusão alvo-controlada

Pesquisador: Igor Seror Cuiabano

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 58452416.0.0000.8055

Instituição Proponente: ASSOCIACAO MATOGROSSENSE DE COMBATE AO CANCER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.215.329

Apresentação do Projeto:

A sedação para procedimentos endoscópicos avançou muitos nos últimos anos com a introdução do propofol à prática anestésica. Próximo de ser um anestésico venoso ideal, possui efeito imediato, sedação, rápida recuperação da consciência com poucos efeitos residuais como desordens mentais ou psicomotoras (1), além de prevenção de náusea e vômitos. Considerado um anestésico venoso com perfil farmacocinético favorável a infusão contínua devido ao alto clearance (rápido metabolismo) foram desenvolvidos vários regimes de infusão, entre os quais, destaca-se o de infusão alvo-controlada, no qual é possível manter a concentração plasmática desejada através de uma bomba de infusão gerenciada por computador utilizando-se um modelo farmacocinético.(2)Atualmente apenas dois modelos farmacocinéticos são comercializados nos sistemas de infusão alvo-controlada para a prática clínica: Schnider (3,4) e Marsh. (5)Esses modelos foram desenvolvidos a partir de estudos populacionais utilizando-se metodologias diferentes, e portanto, resultando em diferenças importantes entre eles. A compreensão dessas particularidades é de fundamental importância para o sucesso da técnica. A administração de bolus manuais de forma intermitente é mais frequentemente utilizada nos serviços de endoscopia, e devido a meia vida curta do propofol facilita a ocorrência de ondas de "sedação", pode alternar com episódios de superficialidade e risco

Endereço: Av. Senador Filinto Muller, 953

Bairro: DUQUE DE CAXIAS II

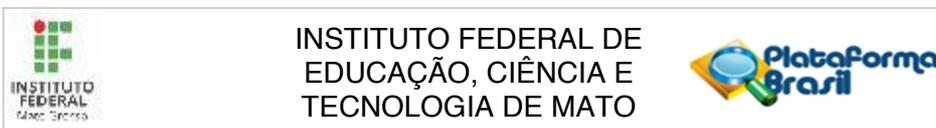
UF: MT

Município: CUIABA

CEP: 78.043-400

Telefone: (65)3616-4112

E-mail: cep@ifmt.edu.br



Continuação do Parecer: 2.215.329

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_767239.pdf	09/08/2017 12:57:47		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado.pdf	09/08/2017 12:57:11	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Outros	Curriculo_Sergio.pdf	07/08/2017 17:40:13	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Adequacao.pdf	07/08/2017 17:39:16	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Definicao_da_populacao.pdf	07/08/2017 17:38:43	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Coleta_de_dados.pdf	07/08/2017 17:37:45	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	07/08/2017 17:33:45	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Outros	declaracao02.JPG	23/02/2017 20:13:36	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Outros	Curriculoergio.docx	21/02/2017 19:08:53	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	parecernovo01.jpg	21/02/2017 19:04:22	Igor Seror Cuiabano	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termonovo.docx	21/02/2017 19:03:28	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Folha de Rosto	Doc1.docx	15/01/2017 21:55:30	Igor Seror Cuiabano	Aceito

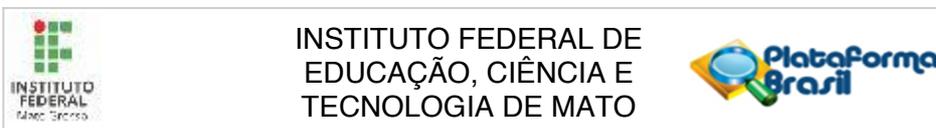
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Senador Filinto Muller, 953
Bairro: DUQUE DE CAXIAS II **CEP:** 78.043-400
UF: MT **Município:** CUIABA
Telefone: (65)3616-4112 **E-mail:** cep@ifmt.edu.br



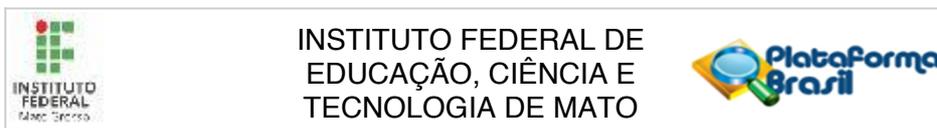
Continuação do Parecer: 2.215.329

CUIABA, 11 de Agosto de 2017

Assinado por:
Marilu Lanzarin
(Coordenador)

Endereço: Av. Senador Filinto Muller, 953
Bairro: DUQUE DE CAXIAS II **CEP:** 78.043-400
UF: MT **Município:** CUIABA
Telefone: (65)3616-4112 **E-mail:** cep@ifmt.edu.br

9.2 Parecer de alteração do título do projeto de pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Segurança e Eficácia da Administração Alvo-Controlada versus Bolus Intermitentes de Propofol para Sedação em Colonoscopias. Estudo Randomizado Controlado

Pesquisador: Igor Seror Cuiabano

Área Temática:

Versão: 9

CAAE: 58452416.0.0000.8055

Instituição Proponente: ASSOCIACAO MATOGROSSENSE DE COMBATE AO CANCER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

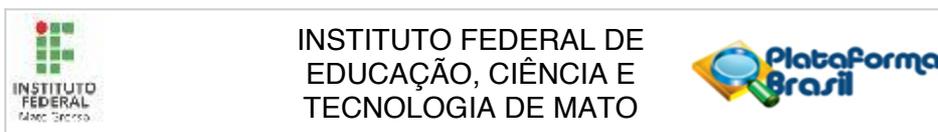
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.635.718

Apresentação do Projeto:

A sedação para procedimentos endoscópicos avançou muitos nos últimos anos com a introdução do propofol à prática anestésica. Próximo de ser um anestésico venoso ideal, possui efeito imediato, sedação, rápida recuperação da consciência com poucos efeitos residuais como distúrbios mentais ou psicomotoras (1), além de prevenção de náusea e vômitos. Considerado um anestésico venoso com perfil farmacocinético favorável a infusão contínua devido ao alto clearance (rápido metabolismo) foram desenvolvidos vários regimes de infusão, entre os quais, destaca-se o de infusão alvo-controlada, no qual é possível manter a concentração plasmática desejada através de uma bomba de infusão gerenciada por computador utilizando-se um modelo farmacocinético. (2) Atualmente apenas dois modelos farmacocinéticos são comercializados nos sistemas de infusão alvo-controlada para a prática clínica: Schnider (3,4) e Marsh. (5) Esses modelos foram desenvolvidos a partir de estudos populacionais utilizando-se metodologias diferentes, e portanto, resultando em diferenças importantes entre eles. A compreensão dessas particularidades é de fundamental importância para o sucesso da técnica. A administração de bolus manuais de forma intermitente é mais frequentemente utilizada nos serviços de endoscopia, e devido a meia vida curta do propofol facilita a ocorrência de ondas de "sedação", pode alternar com episódios de superficialidade e risco de agitação durante colonoscopia. (6)

Endereço: Av. Senador Filinto Muller, 953
Bairro: DUQUE DE CAXIAS II **CEP:** 78.043-400
UF: MT **Município:** CUIABA
Telefone: (65)3616-4112 **E-mail:** cep@ifmt.edu.br



Continuação do Parecer: 2.635.718

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Esta pesquisa tem por objetivo "Comparar a técnica de sedação tradicional de bolos manuais de propofol com regimes de infusão alvo controlada de propofol" A técnica de sedação tradicional produz "ondas de sedação" com períodos de anestesia profunda e níveis superficiais de anestesia, podendo ocasionar desde queda de pressão arterial até desconforto e/ou agitação pela manipulação do equipamento de endoscopia. Já a infusão alvo controlada permite níveis de anestésico na circulação de forma mais estável através da automatização da dose e assim proporcionando maior estabilidade no controle da anestesia.

Objetivo Secundário: Verificar o consumo do anestésico e tempo de despertar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Considerando que é uma pesquisa, resultados positivos ou negativos somente serão obtidos após a sua realização. Os riscos inerentes ao procedimento são exatamente os mesmos de todos os pacientes submetidos a sedação venosa com propofol para exame endoscópicos. Devido ao uso de medicações com propriedades ansiolíticas e hipnóticas, fentanil e propofol, podemos encontrar pacientes com dificuldade para manter ventilação espontânea, devido a depressão ventilatória ou apnéia, o que necessitaria de intervenções em via aérea, como por exemplo a ventilação sob máscara. Podem ocorrer também episódios de hipotensão arterial. Porém todos os pacientes serão assistidos por um anestesiológista devidamente treinado para intervir em caso de alguma dessas complicações. O anestesiológista também estará acompanhado de pelo menos um assistente participante do projeto.

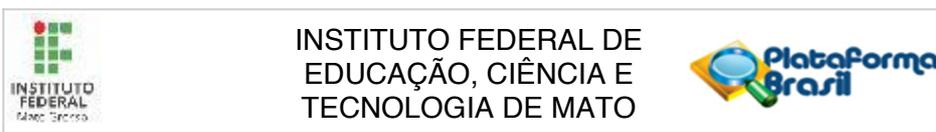
Benefícios:

O resultado da pesquisa irá contribuir para o aprimoramento das técnicas de sedação para procedimentos endoscópicos, ou seja, oferecendo um maior conforto e segurança para o paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ementa apresentada ao projeto na qual indica alteração na nomenclatura do projeto para

Endereço: Av. Senador Filinto Muller, 953	CEP: 78.043-400
Bairro: DUQUE DE CAXIAS II	
UF: MT	Município: CUIABA
Telefone: (65)3616-4112	E-mail: cep@ifmt.edu.br



Continuação do Parecer: 2.635.718

"Segurança e Eficácia da Administração Alvo-Controlada versus Bolus Intermitentes de Propofol para Sedação em Colonoscopias. Estudo Randomizado Controlado"

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

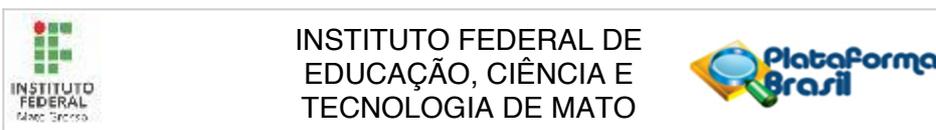
1. O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
2. Em conformidade com a Carta Circular nº. 003/2011 CONEP/CNS, faz-se obrigatório a rubrica em todas as páginas do TCLE pelo sujeito de pesquisa ou seu responsável e pelo pesquisador; O TCLE deverá ser obtido em duas vias, uma ficará com o pesquisador e a outra com o sujeito de pesquisa;
3. O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
4. O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP junto com seu posicionamento.
5. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.
6. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente semestralmente e ao término do estudo (até 30 dias após o término).
7. Os documentos devem ser guardados por cinco anos (Res. CNS).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado perante o aspecto ético da pesquisa e documentos obrigatórios apresentados.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. Senador Filinto Muller, 953	CEP: 78.043-400
Bairro: DUQUE DE CAXIAS II	
UF: MT	Município: CUIABA
Telefone: (65)3616-4112	E-mail: cep@ifmt.edu.br



Continuação do Parecer: 2.635.718

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

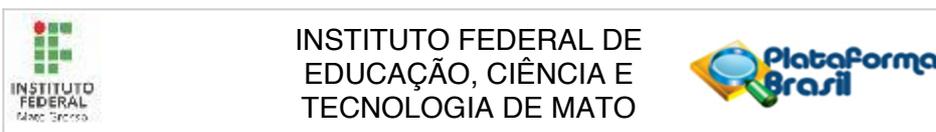
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_108993_2_E3.pdf	09/04/2018 16:49:26		Aceito
Outros	Emenda_Titulo_2.pdf	09/04/2018 16:48:36	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Outros	Emenda_Titulo.pdf	08/03/2018 10:18:22	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Cronograma	Amostra_Cronograma2.pdf	25/01/2018 16:53:24	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Cronograma	Emenda2_Amostra_Cronograma.pdf	18/12/2017 10:58:02	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Outros	Emenda_Exclusao_GrupoMarsh.pdf	31/10/2017 09:42:50	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado.pdf	09/08/2017 12:57:11	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Outros	Curriculo_Sergio.pdf	07/08/2017 17:40:13	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Adequacao.pdf	07/08/2017 17:39:16	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Definicao_da_populacao.pdf	07/08/2017 17:38:43	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Coleta_de_dados.pdf	07/08/2017 17:37:45	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	07/08/2017 17:33:45	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Outros	declaracao02.JPG	23/02/2017 20:13:36	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Outros	Curriculoergio.docx	21/02/2017 19:08:53	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	parecerno01.jpg	21/02/2017 19:04:22	Igor Seror Cuiabano	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termonovo.docx	21/02/2017 19:03:28	Igor Seror Cuiabano	Aceito
Folha de Rosto	Doc1.docx	15/01/2017 21:55:30	Igor Seror Cuiabano	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Av. Senador Filinto Muller, 953
Bairro: DUQUE DE CAXIAS II **CEP:** 78.043-400
UF: MT **Município:** CUIABA
Telefone: (65)3616-4112 **E-mail:** cep@ifmt.edu.br



Continuação do Parecer: 2.635.718

Não

CUIABA, 04 de Maio de 2018

Assinado por:
Silvana de Alencar Silva
(Coordenador)

Endereço: Av. Senador Filinto Muller, 953
Bairro: DUQUE DE CAXIAS II
UF: MT **Município:** CUIABA
Telefone: (65)3616-4112 **E-mail:** cep@ifmt.edu.br

9.3 Cadastro da pesquisa no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

15/08/2021 REBEC

BRASIL

[Ir para o conteúdo \[1\]](#) [Ir para o menu \[2\]](#) [Habilitar alto contraste \[3\]](#)



ReBEC
Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

Registros > Visualizar

Procurar nos estudos

Estudo publicado

RBR-2dxshp The Safety and Efficacy of Target-Controlled Infusion versus Intermittent Bolus of propofol for Sedation on Colonoscopy...

Data de registro: 05/10/2017 (d4/mn/yy)

Última data de aprovação: 24/09/2020 (d4/mn/yy)

Tipo de estudo:

Intervenções

Título científico:

<p>en</p> <p>The Safety and Efficacy of Target-Controlled Infusion versus Intermittent Bolus of propofol for Sedation on Colonoscopy: A Controlled Randomized Study</p>	<p>pt-br</p> <p>Segurança e Eficácia da Administração Alvo-Controlada versus Bolus Intermitentes de Propofol para Sedação em Colonoscopias: Estudo Randomizado Controlado</p>
--	--

Identificação do ensaio

- Número do UTN: U1111-1201-0154
- Título público:

<p>en</p> <p>The Safety and Efficacy of Target-Controlled Infusion versus Intermittent Bolus of propofol for Sedation on Colonoscopy: A Controlled Randomized Study</p>	<p>pt-br</p> <p>Segurança e Eficácia da Administração Alvo-Controlada versus Bolus Intermitentes de Propofol para Sedação em Colonoscopias: Estudo Randomizado Controlado</p>
--	--
- Acrônimo científico:
- Acrônimo público:
- Identificadores secundários:

- Número do Parecer: 2.215.329
 - Orgão emissor: Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
 - CAAE : 58452416.0.0000.8055
 - Orgão emissor: Plataforma Brasil

Patrocinadores

- Patrocinador primário: Associação Matogrossense de Combate ao Câncer
- Patrocinador secundário:

- Instituição: Hospital de Câncer de Mato Grosso

- Fontes de apoio financeiro ou material:
 - Instituição: Hospital de Câncer de Mato Grosso
 - Instituição: Associação Matogrossense de Combate ao Câncer

Condições de saúde

- Condições de Saúde:

en

Colon polyps;
Diverticulosis;
Constipation;
Irritable bowel syndrome.

pt-br

Pólipo do cólon; Doença diverticular do intestino; Constipação; Síndrome do cólon irritável.

- Descritores gerais para condições de saúde:

en

C06 Digestive system diseases

pt-br

C06 Doenças do sistema digestório

es

C06 Enfermedades del sistema digestivo

- Descritores específicos para condições de saúde:

Intervenções

- Intervenções:

en

Experimental Group : 25 patients undergoing colonoscopy under sedation with target control infusion of Propofol and manual bolus of Fentanyl 1 ug/kg IV. The target of Propofol was titrated until loss of verbal response of the patient. Control Group : 25 patients undergoing colonoscopy under sedation with manual bolus of Propofol 1mg/kg IV and Fentanyl 1ug/kg IV. If necessary increases of 0.5 mg / kg of propofol until loss of verbal response was done. The number of interventions during sedation was compared in both groups. Main interventions were considered to be airway maneuvers to maintain ventilation and adjustments of the target or additional doses of propofol

pt-br

Grupo experimental : 25 pacientes submetidos a colonoscopia receberam sedação venosa com propofol em regime de infusão alvo-controlada e fentanil 1ug/kg IV. O alvo do Propofol foi titulado até a perda de resposta verbal do paciente. Grupo controle : 25 Pacientes submetidos a colonoscopia receberam sedação venosa com propofol bolus manual de 1mg/kg IV e Fentanil 1ug/kg IV. Se necessário incrementos de 0,5 mg/kg de propofol até a perda da resposta verbal. O número de intervenções durante a sedação foi comparado nos dois grupos. Foram consideradas intervenções principalmente manobras de vias aéreas para manter a ventilação e ajustes do alvo ou doses adicionais de propofol.

- Descritores para as intervenções:

en

E03.295 Deep Sedation

pt-br

E03.295 Sedação Profunda

es

E03.295 Sedación Profunda

en

D02.455.426.559.389.657.773 Propofol

pt-br

D02.455.426.559.389.657.773 Propofol

es

D02.455.426.559.389.657.773 Propofol

en

E01.370.372.250.250.200 Colonoscopy

pt-br

E01.370.372.250.250.200 Colonoscopia

es

E01.370.372.250.250.200 Colonoscopia

Recrutamento

- Situação de recrutamento: Recrutando

15/05/2021

REBDC

- **Países de recrutamento**
 - Brasil

- **Data prevista do primeiro recrutamento:** 16/08/2017 ^(dd/mm/yyyy)
- **Data prevista do último recrutamento:** 30/11/2020 ^(dd/mm/yyyy)

- **Tamanho da amostra alvo:** Gênero para inclusão: Idade mínima para inclusão: Idade máxima para inclusão:

50	-	18 Y	65 Y
----	---	------	------

- **CrITÉRIOS de inclusão:**

en

Patients with Physical Status I and II according American Society of Anesthesiologists (ASA); undergoing colonoscopy; aged 18 to 65 years; both gender and Body Mass Index (BMI) less than 30; accept to sign the Informed Consent

pt-br

Pacientes estado físico I e II de acordo com American Society of Anesthesiologist (ASA); com indicação de Colonoscopia; entre 18 e 65 anos de idade; ambos os sexos; Índice de Massa Corporal (IMC) menor que 30; assinaram o Termo Livre de Consentimento Esclarecido.

- **CrITÉRIOS de exclusão:**

en

Patients with a history of allergy to any of the medicines; Body Mass Index greater than 30; refusal to sign the informed consent

pt-br

Pacientes com história de alergia a qualquer um dos medicamentos; IMC maior que 30; recusa em assinar o Termo Livre de Consentimento esclarecido

Tipo de estudo

- **Desenho de estudo:**

en

Randomized controlled trial of prevention, single blind, parallel with two arms

pt-br

Ensaio clínico de prevenção, randomizado-controlado, único, paralelo e com dois braços

Programa de acesso expandido	Enfoque do estudo	do Desenho de intervenção	da Número de braços	de Tipo de mascaramento	de Tipo de alocação	Fase do estudo
	Prevenção	Paralelo	2	Único	Randomizado controlado	N/A

Desfechos

- **Desfechos primários:**

en

Reduction of at least 25% of the number of interventions in the target-controlled infusion group. The following interventions were considered: Propofol dose adjustment by agitation and airway rescue maneuvers if oxygen saturation less than 92% that was verified by pulse oximete during the colonoscopy.

pt-br

Redução de pelo menos 25% do número de intervenções no grupo de infusão alvo-controlada. Foram consideradas intervenções : Ajuste da dose do propofol mediante agitação e manobras de resgate de vias aéreas caso saturação de oxigênio menor que 92% verificado por oxímetro de pulso constatados durante a realização da colonoscopia

- **Desfechos secundários:**

en**pt-br**

15/05/2021

REBDC

Faster awakening in the target-controlled infusion group verified by the time between the end of the colonoscopy and the patient exhibiting OAAS score [Observer Assessment of Alertness and Sedation] greater than or equal to 3

Despertar mais rápido no grupo de infusão alvo-controlada verificado pelo tempo entre o término da colonoscopia e o paciente apresentar escore OAAS [Observer Assessment of Alertness and Sedation] maior ou igual a 3.

Contatos

- **Contatos para questões públicas**
 - **Nome completo:** Igor Seror Cuiabano
 - **Endereço:** Av. Hist. Rubens de Mendonça, 5500
 - **Cidade:** Cuiabá / Brazil
 - **CEP:** 78055-000
 - **Fone:** +556536487575
 - **Email:** igorserorcuabano@gmail.com
 - **Filiação:** Associação Matogrossense de Combate ao Câncer
- **Contatos para questões científicas**
 - **Nome completo:** Igor Seror Cuiabano
 - **Endereço:** Av. Hist. Rubens de Mendonça, 5500
 - **Cidade:** Cuiabá / Brazil
 - **CEP:** 78055-000
 - **Fone:** +556536487575
 - **Email:** igorserorcuabano@gmail.com
 - **Filiação:** Associação Matogrossense de Combate ao Câncer
- **Contatos para informação sobre os centros de pesquisa**
 - **Nome completo:** Igor Seror Cuiabano
 - **Endereço:** Av. Hist. Rubens de Mendonça, 5500
 - **Cidade:** Cuiabá / Brazil
 - **CEP:** 78055-000
 - **Fone:** +556536487575
 - **Email:** igorserorcuabano@gmail.com
 - **Filiação:** Associação Matogrossense de Combate ao Câncer

Links adicionais:

- [Revisão anterior](#)
- [Download no formato ICTRP](#)

Total de Ensaio Clínicos 10029.

[cadastre um novo usuário](#)

[ajuda](#)

Existem 4749 ensaios clínicos registrados.

[notícias](#)

[contato](#)

Existem 2746 ensaios clínicos recrutando.

[sobre](#)

[equipe](#)

Existem 244 ensaios clínicos em análise.

[links úteis](#)

Existem 3836 ensaios clínicos em rascunho.

[glossário](#)

