



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

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



ARTIGO CIENTÍFICO

Remifentanil–cetamina vs. propofol–cetamina para sedação em pacientes pediátricos submetidos à colonoscopia: ensaio clínico randômico



Feride Karacaer^{a,*}, Ebru Biricik^a, Murat Ilginel^a, Çağatay Küçükbingöz^b,
Mehmet Ağın^c, Gökhan Tümgör^d, Yasemin Güneş^d e Dilek Özcengiz^d

^a Çukurova University Medical Faculty, Anesthesiology and Reanimation Department, Adana, Turquia

^b Numune Training and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation Department, Adana, Turquia

^c Şanlıurfa Training and Research Hospital, Pediatric Gastroenterology Department, Şanlıurfa, Turquia

^d Çukurova University Medical Faculty, Pediatric Gastroenterology Department, Adana, Turquia

Recebido em 3 de julho de 2017; aceito em 22 de junho de 2018

Disponível na Internet em 8 de setembro de 2018

PALAVRAS-CHAVE

Paciente
ambulatorial;
Remifentanil;
Cetamina;
Propofol;
Crianças;
Colonoscopia

Resumo

Justificativa e objetivos: Os pacientes pediátricos com frequência precisam de sedação profunda ou anestesia geral para colonoscopia. Este estudo foi desenhado para comparar a eficácia sedativa da combinação de remifentanil-cetamina e de propofol-cetamina em crianças submetidas à colonoscopia.

Métodos: Setenta pacientes, entre 2–16 anos, programados para colonoscopia diagnóstica foram alocados randomicamente em dois grupos. O grupo remifentanil-cetamina recebeu a combinação de 2 mg.kg⁻¹ de cetamina por via intravenosa e 0,25 µg.kg⁻¹ de remifentanil; seguido de infusão de remifentanil (0,1 µg.kg⁻¹.min⁻¹). O grupo propofol-cetamina recebeu a combinação de 1 mg.kg⁻¹ de propofol e 2 mg.kg⁻¹ de cetamina; seguido de infusão de propofol (1 mg.kg⁻¹.h⁻¹). Em caso de desconforto das crianças (choro, movimento e tosse), remifentanil (0,1 µg.kg⁻¹) seria administrado ao grupo remifentanil-cetamina ou propofol (0,5 mg.kg⁻¹) ao grupo propofol-cetamina. A despeito da terapia acima citada, caso as crianças ainda sentissem desconforto, cetamina (1 mg.kg⁻¹) seria administrada como fármaco de resgate, independentemente do grupo. Escore de sedação de Ramsay, variáveis hemodinâmicas, necessidade de medicamentos, satisfação dos gastroenterologistas, duração da colonoscopia, tempo de recuperação e efeitos colaterais foram registrados durante o procedimento e o período de recuperação.

Resultados: O percentual de pacientes com escore 4 ou mais na escala de sedação de Ramsay durante o procedimento foi de 73,5% e 37,1% nos grupos remifentanil-cetamina e propofol-cetamina, respectivamente, ($p=0,02$). As variáveis, pressão arterial sistólica e diastólica, foram significativamente maiores no grupo remifentanil-cetamina do que no grupo propofol-cetamina, mas somente após a indução ($p=0,015$).

* Autor para correspondência.

E-mail: feridekaracaer@gmail.com (F. Karacaer).

KEYWORDS

Outpatient;
Remifentanil;
Ketamine;
Propofol;
Children;
Colonoscopy

Conclusão: A coadministração de cetamina com remifentanil ou propofol fornece sedação e analgesia de forma eficaz e segura em crianças submetidas à colonoscopia. Os escores de sedação foram significativamente melhores no grupo remifentanil-cetamina do que no grupo propofol-cetamina.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Remifentanil–ketamine vs. propofol–ketamine for sedation in pediatric patients undergoing colonoscopy: A randomized clinical trial

Abstract

Background and objectives: Pediatric patients frequently require deep sedation or general anesthesia for colonoscopy. This study was designed to compare the sedative efficacy of remifentanil–ketamine combination with propofol–ketamine combination in children undergoing colonoscopy.

Methods: Seventy patients, between 2 and 16 years of age, scheduled for diagnostic colonoscopy were randomly allocated into two groups. Remifentanil–ketamine group received intravenous ketamine $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ and remifentanil $0.25\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ combination, followed by $0.1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ remifentanil infusion. Propofol–ketamine group received intravenous propofol 1 and $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ketamine combination, followed by $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ propofol infusion. In the case of children discomfort (cry, movement, and cough), remifentanil $0.1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ in the remifentanil–ketamine group or propofol $0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ in the propofol–ketamine group were administered to improve children discomfort. Despite the therapy given above, if children still experience discomfort, $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ of ketamine was administered as a rescue drug, regardless of the group. Ramsay sedation score, hemodynamic variables, drug requirements, gastroenterologists' satisfaction, colonoscopy duration, recovery time, and side effects were recorded throughout the procedure and the recovery period.

Results: The percentage of patients with a Ramsay sedation score of 4 or higher during the procedure was 73.5 and 37.1% in remifentanil–ketamine and propofol–ketamine groups, respectively ($p=0.02$). Systolic and diastolic blood pressure variables were significantly higher only after induction in the remifentanil–ketamine group than in the propofol–ketamine group ($p=0.015$).

Conclusion: Coadministration of ketamine with either remifentanil or propofol effectively and safely provides sedation and analgesia in children undergoing colonoscopy. Sedation scores were significantly better in remifentanil–ketamine group than in propofol–ketamine group.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A colonoscopia é uma intervenção útil no diagnóstico e tratamento de doenças intestinais, cujo procedimento pode ser doloroso para os pacientes. A dor é causada pela inflação do cólon com gás, o que permite a inspeção. Embora os pacientes adultos tolerem a colonoscopia com sedação consciente, os pacientes pediátricos com frequência precisam de sedação profunda ou anestesia geral devido ao seu nível relativamente alto de ansiedade, falta de cooperação e percepção da dor.¹ Nos últimos anos, cetamina e propofol foram propostos como agentes de escolha para sedação durante a colonoscopia.²

O propofol é um agente sedativo-hipnótico que não tem propriedades analgésicas, o que leva ao aumento do consumo de anestésico ou analgésico durante a colonoscopia.^{3,4} O remifentanil é um opioide de ação ultracurta que oferece

rápido início de ação e rápido tempo de recuperação. No entanto, pode causar depressão respiratória dependente da dose.⁵

A cetamina é um anestésico que tem sido usado de forma isolada ou como suplemento para outros anestésicos que apresentam propriedades sedativas e hipnóticas para sedação e analgesia em crianças submetidas a procedimentos ambulatoriais. Em estudos anteriores, a cetamina combinada com propofol ou remifentanil foi usada com segurança em crianças.^{4,6} No entanto, quando cetamina é usada em combinação com propofol ou remifentanil, as crianças ainda podem sentir dor ou desconforto, desorientar-se e movimentar-se durante o procedimento.^{4,6}

Como o fármaco ideal com sua respectiva dose ou combinação ainda não foi encontrado para proporcionar sedação, analgesia e conforto satisfatórios durante os procedimentos ambulatoriais, a escolha do medicamento, dose

ou combinação para alcançar o efeito clínico desejado pode ser importante.

Este estudo prospectivo, randômico, duplo-cego e controlado foi desenhado para comparar a eficácia sedativa e o conforto proporcionado pelas combinações de remifentanil-cetamina e de propofol-cetamina em crianças submetidas à colonoscopia. A hipótese foi que, em crianças submetidas à colonoscopia, a combinação de remifentanil-cetamina proporcionaria melhor sedação intraoperatória, conforto infantil e consumo menor de drogas em comparação com a combinação de propofol-cetamina.

Material e métodos

Pacientes

Após obter a aprovação do Comitê de Ética (2015-44/6) e os termos de consentimento informado assinados pelos pais com consentimento das crianças, 70 crianças, ASA I-II, entre 2–16 anos, submetidas a procedimento de colonoscopia com sedação foram incluídas no estudo. Este estudo foi registrado no *Clinical Research Information Service* (NCT02602743).

As crianças com doenças cardiovasculares, cerebrais, pulmonares, renais ou hepáticas foram excluídas do estudo. As crianças jejuaram por no mínimo seis horas (h) antes do procedimento. Todos os pacientes receberam midazolam ($0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) por via oral com 10 mL de água como medicação pré-anestésica, 30 minutos (min) antes do procedimento. Uma linha intravenosa e monitoração anestésica padrão (inclusive monitoração cardiovascular e respiratória) estavam em vigor durante o período de sedação e recuperação. As crianças receberam infusão de cristaloides ($10 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) durante o procedimento e suplemento de oxigênio ($2\text{--}4 \text{ L.min}^{-1}$) foi fornecido via cânula nasal.

Randomização

Usamos o modelo de randomização em blocos, com blocos de 10. A alocação foi feita de modo cego mediante uma lista pré-especificada de randomização gerada por computador.

Protocolo de sedação

O grupo remifentanil-cetamina (RC) recebeu por via intravenosa (IV) a combinação de 2 mg.kg^{-1} de cetamina (Ketalar flakon, Pfizer, Nova York, ABD) e $0,25 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ de remifentanil (Ultiva flakon, GlaxoSmithKline, Brentford, Inglaterra) para indução da sedação em 1 min como *bolus*. Em seguida, uma infusão de remifentanil a $0,1 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ foi iniciada e mantida até o fim do procedimento para manutenção. O grupo propofol-cetamina (PC) recebeu a combinação IV de 2 mg.kg^{-1} de cetamina e 1 mg.kg^{-1} de propofol (Propofol ampul, Fresenius Kabi, Copenhagen, Dinamarca) para indução da sedação. Em seguida, uma infusão de propofol IV ($1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) foi iniciada e mantida até o fim do procedimento para manutenção. Porém, sempre que as crianças apresentassem desconforto (movimento, tosse e choro), remifentanil IV ($0,1 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$) e propofol IV ($0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) seriam administrados aos respectivos grupos (RC e PC)

como uma dose suplementar. A despeito do tratamento mencionado acima, caso as crianças ainda apresentassem desconforto, 1 mg.kg^{-1} de cetamina IV seria administrado como dose de resgate, independentemente do grupo. Um anesthesiologista encarregado pela administração dos fármacos em estudo infundiu os líquidos e supervisionou as crianças de acordo com o nosso protocolo de estudo, enquanto um investigador, cegado para a alocação dos grupos, registrou a hemodinâmica (pressão arterial sistólica [PAS], pressão arterial diastólica [PAD] e frequência cardíaca [FC], (monitor Drager Infinity Kappa), os parâmetros respiratórios (frequência respiratória [FR] e saturação periférica de oxigênio [SpO_2], monitor Nellcor Oximax N-600x) e os escores de sedação de Ramsay⁷ em intervalos de 5 min desde a fase basal (isto é, antes da indução) até o fim do procedimento de colonoscopia.

Variáveis de desfechos

A monitoração hemodinâmica e respiratória foi acompanhada durante a colonoscopia e o período de recuperação. Os valores de FC, PAS, PAD, SpO_2 , FR e RSS foram registrados a intervalos de 5 min desde a fase basal (antes da indução) até o fim do procedimento de colonoscopia. O tempo de recuperação (considerado como o tempo até atingir um escore de recuperação = 7) foi avaliado com o escore de recuperação de Steward no fim do procedimento.⁸ A duração da colonoscopia, o consumo suplementar e de resgate dos medicamentos e os efeitos colaterais (que ocorreram durante a colonoscopia e a recuperação), tais como depressão respiratória, náusea, vômito, hipotensão e bradicardia, foram acompanhados e registrados. Hipotensão foi definida como uma diminuição de 20% no valor basal da pressão arterial média e tratada com infusão de líquidos e efedrina IV ($1\text{--}5 \text{ mg}$). Bradicardia foi definida como uma diminuição de 20% no valor basal da FC e tratada com sulfato de atropina ($0,02 \text{ mg.kg}^{-1}$). $\text{SpO}_2 < 90\%$ foi considerada como hipóxia e tratada com suplementação de oxigênio via máscara facial. Todas as colonoscopias foram feitas com os pacientes em decúbito lateral esquerdo pelos mesmos dois gastroenterologistas pediátricos. No fim do procedimento, os gastroenterologistas foram solicitados a dar uma nota para a facilidade do procedimento (1 = ruim, 2 = moderada, 3 = boa, 4 = excelente). Os tempos de ingestão oral e de alta também foram registrados.

Desfechos primários e secundários

O desfecho primário deste estudo foi a eficácia das combinações de PC e RC avaliada com a escala RSS durante o procedimento. Os desfechos secundários foram o suplemento e o consumo de medicamentos de resgate, o tempo de recuperação, os escores de satisfação do gastroenterologista e os efeitos colaterais.

Análise de potência

Para garantir uma sedação segura e eficaz, é desejável que um escore RSS seja ≥ 4 em todos os momentos durante a colonoscopia. Em estudo preliminar, em aproximadamente

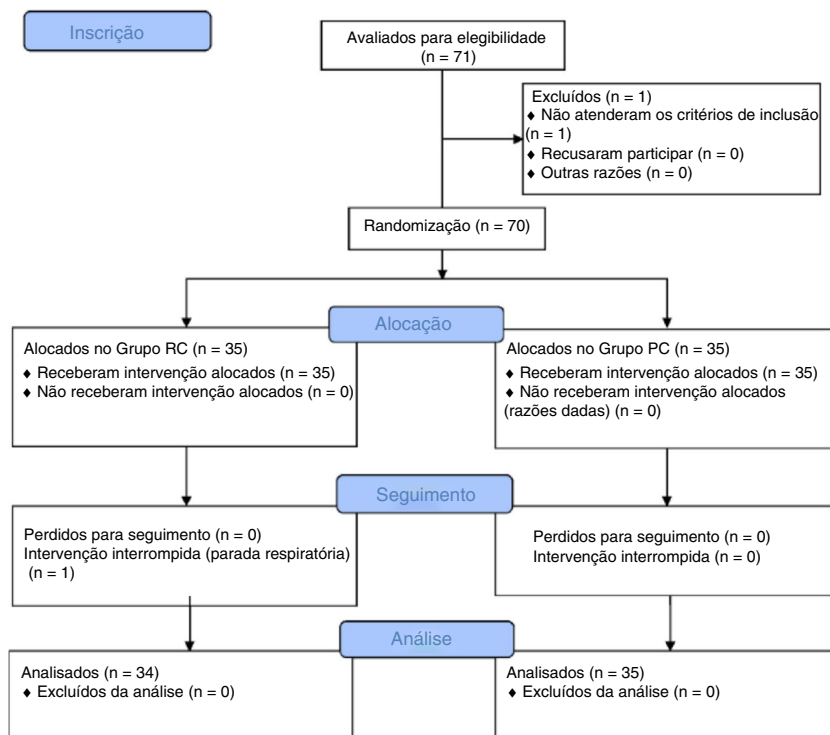


Figura 1 Fluxograma (RC, remifentanil-cetamina; PC, propofol-cetamina).

35% dos casos que usam propofol e cetamina, o escore RSS durante a operação foi ≥ 4 ; para aqueles que usam remifentanil e cetamina, esse percentual foi de 70%. Portanto, para que essa diferença fosse significativa na margem do erro Tipo I (alfa) de 0,05 e na margem do erro Tipo II (1-potência) de 0,20, seriam necessárias 30 crianças para cada grupo.

Análise estatística

As análises estatísticas foram feitas com o programa SPSS versão 20.0 (IBM Inc., Armonk, NY, EUA). As variáveis categóricas foram expressas em números e porcentagens, enquanto as variáveis contínuas foram expressas em média e desvio-padrão e em mediana e valor mínimo-máximo. Os dados

categóricos foram analisados com um teste χ^2 . O teste de Kolmogorov-Smirnov foi feito para verificar a normalidade da distribuição para as variáveis contínuas. As variáveis contínuas foram comparadas com o teste *t* de Student ou o teste *U* de Mann-Whitney, a depender da sustentação (ou não) das hipóteses estatísticas. Para investigar a mudança nas medidas obtidas no intervalo de tempo, usou-se a análise de medidas repetidas. A significância estatística foi aceita quando $p < 0,05$.

Resultados

A figura 1 mostra o fluxograma das crianças em vários estágios do estudo. Setenta crianças foram recrutadas para este estudo e aleatoriamente designadas para um dos dois

Tabela 1 Características dos pacientes

	Grupo RC (n = 34)	Grupo PC (n = 35)	Min-Max
Idade (anos)	9,0 ± 4,1	9,9 ± 4,0	3-16
Peso (kg)	31,3 ± 17,1	35,7 ± 18,8	12-81
Sexo M/F (n)	17/17	19/16	
Duração da colonoscopia (min)	18,7 ± 8,0	22,5 ± 9,0	10-33
Tempo de recuperação (min)	10,7 ± 4,3	9,8 ± 4,9	2-23
<i>Índice de satisfação do gastroenterologista</i>			
Ruim	0	0	
Moderado	1	1	
Bom	9	13	
Excelente	24	21	

Dados expressos em média ± DP ou n.

M/F, masculino/feminino; min, minutos; Min-Max, mínimo-máximo.

grupos. Apenas uma criança do Grupo RC apresentou parada respiratória na indução (recebeu suporte via ventilação com pressão positiva) e foi excluída do estudo. Portanto, 69 crianças completaram o estudo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em termos de idade, peso, sexo, duração da colonoscopia e tempo de recuperação (tabela 1).

Não houve diferença significativa entre os dois grupos de estudo em termos de FC, PAS e PAD durante o procedimento e período de recuperação. Apenas após a indução as variáveis PAS e PAD apresentaram elevação significativamente maior no Grupo RC do que no Grupo PC ($p=0,015$, intervalo de confiança [IC=2,62–23,21] para PAS), ($p=0,019$; IC=1,58–17,03 para PAD, teste t). FC também foi maior após a indução e aos 5 e 10 min no Grupo RC do que no grupo PC (IC=1,35–19,37 após a indução, $p=0,025$; IC=4,92–24,44 aos 5 min, $p=0,004$; IC=3,82–24,00 aos 10 min, $p=0,008$, teste t).

Análises repetidas mostraram que o tempo afetou tanto a pressão sanguínea quanto a frequência cardíaca. De acordo com o perfil da análise, as alterações nos tempos de mensuração de PAS, PAD e FC foram significativamente diferentes entre os grupos: $p=$ para a PAS (fig. 2), $p=0,006$ para PAD (fig. 3) e $p=0,027$ (fig. 4), com a análise de medidas repetidas. As análises repetidas revelaram uma tendência crescente nas médias de PAS, PAD e FC no Grupo RC e uma tendência decrescente no Grupo PC. Quando comparamos essas variáveis entre os grupos em um tempo fixo (ou seja, aos 5 ou 10 min), não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação às variáveis hemodinâmicas (PAS, PAD e FC).

A porcentagem de pacientes com escore RSS ≥ 4 durante o procedimento foi de 73,5% e 37,1% nos grupos RC e PC, respectivamente ($p=0,02$, teste χ^2) (tabela 2). Além disso, o escore de sedação aos 10 min foi significativamente menor no Grupo PC do que no grupo RC ($p=0,02$, teste de Mann-Whitney ajustado por Bonferroni).

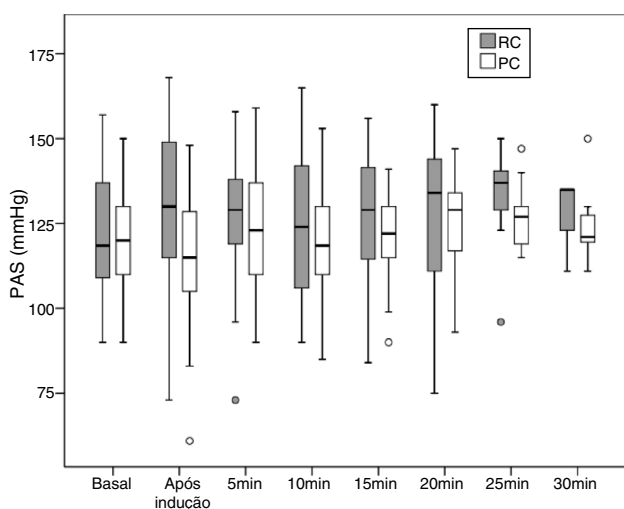


Figura 2 PAS durante o procedimento. Para ambos os grupos de estudo, as alterações nos valores da PAS durante o procedimento foram estatisticamente significativas ($p=0,01$ para PAS; análise de medidas repetidas). RC, remifentanil-cetamina; PC, propofol-cetamina; min, minuto.

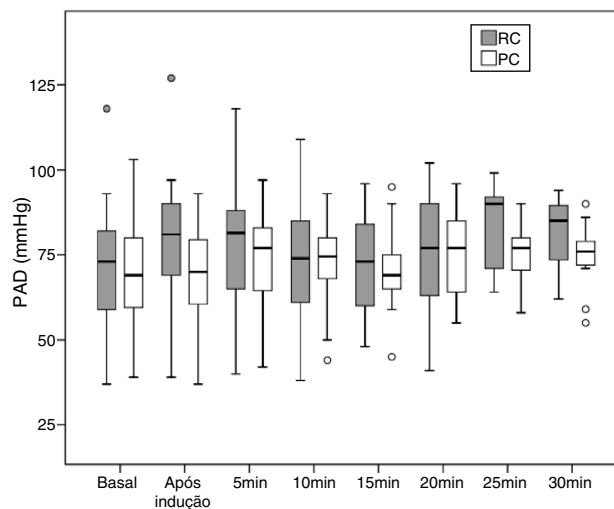


Figura 3 PAD durante o procedimento. Para ambos os grupos de estudo, as alterações nos valores da PAD durante o procedimento foram estatisticamente significativas ($p=0,006$ para PAD; análise de medidas repetidas). RC, remifentanil-cetamina; PC, propofol-cetamina; min, minuto.

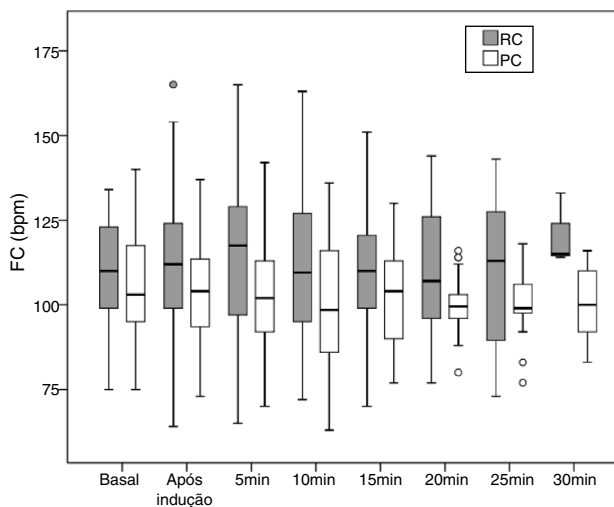


Figura 4 FC durante o procedimento. Para ambos os grupos de estudo, as alterações nos valores da FC durante o procedimento foram estatisticamente significativas ($p=0,027$, análise de medidas repetidas). RC, remifentanil-cetamina; PC, propofol-cetamina; min, minuto.

Tabela 2 Escores de sedação durante o procedimento

	Grupo RC (n=34)	Grupo PC (n=35)
Basal	2 (1–4)	2 (1–6)
Após indução	4,5 (3–6) ^a	5 (3–6) ^a
5min	4 (3–6) ^a	4 (2–6) ^a
10min	4 (3–6) ^a	4 (2–6) ^a
15min	4 (3–6)	4 (2–6)
20min	4 (3–5)	4 (1–6)
25min	4 (3–5)	4 (2–6)

PC, propofol-cetamina; RC, remifentanil-cetamina. Todos os dados foram expressos em mediana (min-max). Teste de Mann-Whitney ajustado por Bonferroni.

^a $p < 0,05$ comparado com o valor basal.

Tabela 3 Efeitos colaterais durante o procedimento e a recuperação

	Grupo RC (n = 34)	Grupo PC (n = 35)
<i>Durante o procedimento</i>		
Depressão respiratória	1	0
Hipóxia	1	0
Bradicardia	4	5
Aumento de secreção	0	0
<i>Durante a recuperação</i>		
Depressão respiratória	0	0
Hipóxia	0	0
Náusea/Vômito	2	0
Alucinação	0	0

PC, propofol-cetamina; RC, remifentanil-cetamina.

Quinze crianças (55,9%) do Grupo RC precisaram de dose suplementar em *bolus* de remifentanil e 22 crianças (62,9%) do Grupo PC precisaram de dose suplementar em *bolus* de propofol. O número de crianças que precisaram de dose suplementar dos medicamentos em estudo foi semelhante e não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,119$, teste χ^2).

Oito crianças (23,5%) do Grupo RC e 15 crianças (42,9%) do grupo PC precisaram de uma dose em *bolus* de cetamina para resgate. Embora a necessidade de cetamina tenha sido maior no Grupo PC, não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,089$, teste χ^2).

Os índices de satisfação dos gastroenterologistas foram semelhantes e não houve diferença significativa entre os dois grupos (tabela 1). Além disso, nenhuma diferença significativa foi encontrada nos tempos de ingestão oral e de alta.

Os efeitos colaterais durante o procedimento e o período de recuperação estão listados na tabela 3. SpO₂ e FR estiveram dentro da faixa normal durante todo o estudo, exceto por uma criança que apresentou diminuição transitória da SpO₂ (< 90%) no Grupo RC, mas não precisou de intervenção e a resolução foi espontânea. Bradicardia foi o efeito colateral mais frequente durante o procedimento: quatro crianças do Grupo RC e cinco crianças do Grupo PC ($p=0,10$, teste χ^2). Dois pacientes do Grupo RC apresentaram náusea e vômito durante o período de recuperação ($p=0,24$, teste χ^2) e foram tratados com ondansetrona IV (0,1–0,2 mg.kg⁻¹).

Discussão

O principal achado deste estudo é que as combinações de RC e PC proporcionaram sedação efetiva em crianças submetidas à colonoscopia diagnóstica. No entanto, a combinação de RC resultou em melhor sedação intraoperatória e menos necessidade de analgésico de resgate do que a combinação de PC.

A colonoscopia é um procedimento doloroso e com frequência causa desconforto abdominal transitório e dor.⁹ Portanto, além da sedação, um regime analgésico eficaz é essencial em colonoscopia pediátrica.

A cetamina é um anestésico dissociativo caracterizado por analgesia, sedação e amnésia potentes, preserva a

ventilação espontânea.¹⁰ Essas propriedades fazem de cetamina uma droga adequada para proporcionar anestesia, sedação, amnésia e analgesia em pacientes pediátricos durante procedimentos breves dolorosos ou emocionalmente perturbadores.^{10,11} As doses iniciais comumente propostas de cetamina são de 1,5–2,0 mg.kg⁻¹ para fornecer um estado dissociativo e, geralmente, doses mais altas de cetamina não são recomendadas devido a possíveis efeitos colaterais, tais como período de recuperação prolongado, delírio ao acordar, tontura, náusea, vômito e aumento de secreção.^{11–13}

A combinação de cetamina com outros sedativos ou analgésicos é preferida para reduzir esses efeitos colaterais e melhorar a qualidade da sedação e analgesia processual.^{14,15} Lee et al. avaliaram os efeitos de cetamina com remifentanil para melhorar a qualidade da anestesia e recuperação pós-operatória, após procedimentos breves em pacientes pediátricos submetidos à inserção de tubo de ventilação na orelha média.⁶ Os autores relataram escores menores de movimentação do paciente, índices maiores de satisfação do cirurgião e menos tempo de recuperação no grupo cetamina-remifentanil em comparação com o grupo cetamina isolada.

No presente estudo, usamos remifentanil ou propofol para aumentar a eficácia sedativa ou analgésica de cetamina. A adição de remifentanil à cetamina melhorou os escores RSS de forma mais significativa no Grupo RC do que no Grupo PC (RSS ≥ 4 : 73,5% vs. 37,1% nos grupos RC e PC, respectivamente). Embora não tenha atingido significância estatística, a necessidade de resgate com cetamina também foi menor no grupo remifentanil-cetamina do que no grupo propofol-cetamina.

Diferentemente de remifentanil, propofol, que não tem propriedades analgésicas, tem efeitos sedativos, amnésicos e hipnóticos. Estudos prévios que avaliaram os efeitos da combinação cetamina-propofol durante endoscopia digestiva alta e colonoscopia observaram que a combinação de propofol com sedativos é uma opção viável e mais segura.^{2,4} Quando propofol é usado isoladamente para o manejo de procedimentos ambulatoriais breves, doses relativamente mais altas são necessárias para alcançar uma sedação profunda. Em doses altas, propofol pode causar hipotensão e depressão respiratória.^{2,4} Para evitar efeitos colaterais, a combinação de propofol com sedativos ou analgésicos tem sido preconizada.¹⁶

No presente estudo, adicionamos propofol à cetamina para melhorar a sedação e reduzir a quantidade de cada um dos medicamentos. No grupo propofol-cetamina, a porcentagem de pacientes com escore RSS ≥ 4 durante o procedimento foi de 37,1%. Esse escore RSS foi significativamente menor do que o do grupo remifentanil-cetamina. Os escores menores de sedação no Grupo PC foram atribuídos à dose baixa de propofol usada para a manutenção do fármaco.

Ao esquematizar este estudo, uma dificuldade enfrentada foi determinar as dosagens de cada medicamento que produziriam sedação efetiva e evitariam os efeitos colaterais. Quando os dois medicamentos são combinados em dosagens diferentes, muitas combinações são possíveis. Na literatura, não existe um método confiável para determinar quanto de propofol a criança precisará como adjuvante à cetamina, muito menos quanto do fármaco resultará em efeitos colaterais desagradáveis. As publicações sobre a

dose de propofol usada para sedação em crianças são conflitantes. No presente estudo, as crianças do Grupo PC receberam uma dose em *bolus* da combinação de cetamina ($2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) e propofol ($1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) para induzir a sedação, seguida de uma infusão de propofol ($1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) até o fim do procedimento para manutenção. Uma dose baixa de propofol foi escolhida para evitar efeitos colaterais respiratórios e hemodinâmicos.

A administração concomitante de duas drogas pode potencializar o efeito de cada agente e reduzir a quantidade consumida de medicamento. Neste estudo, a administração concomitante de cetamina e remifentanil resultou em escores RSS maiores e em menos medicação adicional (suplementar e de resgatar). Quinze crianças (55,9%) do Grupo RC precisaram de uma dose suplementar em *bolus* de remifentanil e 22 crianças (62,9%) do Grupo PC de uma dose suplementar em *bolus* de propofol. Da mesma forma, oito crianças (23,5%) do grupo RC e 15 crianças (42,9%) do grupo PC precisaram de uma dose de resgate em *bolus* de cetamina. Embora a necessidade de cetamina tenha sido maior no Grupo PC, não houve diferença significativa entre os dois grupos.

Diferentemente de remifentanil e propofol, a cetamina aumentou a PAS, PAD, FC e o débito cardíaco devido às suas propriedades simpaticomiméticas.¹⁷ No presente estudo, as combinações de RC e PC proporcionaram parâmetros hemodinâmicos estáveis e não houve flutuação hemodinâmica (hipertensão ou taquicardia). Embora a análise repetida tenha revelado uma tendência crescente no Grupo RC e decrescente no Grupo PC para as médias de PAS, PAD e FC, as diferenças não foram consideradas clinicamente importantes.

No Grupo PC não houve queixa de náusea ou vômito, mas no Grupo RC duas crianças queixaram-se de náusea e vomitaram durante a recuperação. Relatou-se que cetamina e remifentanil levam à êmese. A ausência de náusea e vômito no Grupo PC pode ser atribuída ao efeito antiemético de propofol em doses baixas.¹⁸ Além disso, Green et al. demonstraram que náusea e vômito são menos comuns após a administração de cetamina em crianças menores de 5 anos.¹⁹ Em nosso estudo, as crianças que apresentaram náusea e vômito tinham entre 7 e 15 anos.

Agitação e alucinação ao acordar da anestesia podem ocorrer com o uso de cetamina.²⁰ Uma combinação de cetamina e benzodiazepínico de ação curta (midazolam) tem sido frequentemente usada para impedir esses efeitos colaterais.^{21,22} No presente estudo, administramos $0,5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de midazolam por via oral como pré-medicação a todos os pacientes em ambos os grupos do estudo; nenhum efeito adverso foi observado nas crianças.

Os opioides podem provocar depressão respiratória dose-dependente e esse efeito pode ser agravado com um segundo agente. No presente estudo, uma criança do Grupo RC apresentou parada respiratória na indução (recebeu suporte via ventilação com pressão positiva) e foi excluída do estudo. Além disso, depressão respiratória transitória e hipóxia ($\text{SpO}_2 < 90$) ocorreram em um paciente do Grupo RC, mas foram resolvidas espontaneamente.

Uma limitação deste estudo é a ampla faixa etária dos pacientes. A idade de um paciente pediátrico pode afetar o consumo de sedativos e analgésicos, bem como os efeitos colaterais e o tempo de recuperação.^{20,23,24} Além disso,

não usamos infusão controlada por alvo (*Target-Controlled Infusion* – TCI) para a administração de propofol ou remifentanil. A TCI pode fornecer um nível melhor de sedação e analgesia, já que o alvo de concentração é da droga é o sangue.^{25,26} Além disso, um grande número de crianças é necessário para identificar essa relação entre cetamina e outras drogas.

Em conclusão, a administração concomitante de cetamina e remifentanil ou propofol fornece sedação e analgesia de forma eficaz e segura em crianças submetidas à colonoscopia. Os escores de sedação foram significativamente melhores no Grupo RC em comparação com o Grupo PC.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Mahoney LB, Lightdale JR. Sedation of the pediatric and adolescent patient for GI procedures. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007;10:412–21.
2. Baykal TZ, Gulec H, Dereli N, et al. Propofol–ketamine combination: a choice with less complications and better hemodynamic stability compared to propofol? On a prospective study in a group of colonoscopy patients. *Ir J Med Sci.* 2016;185:699–704.
3. Arora S. Combining ketamine and propofol (“Ketofol”) for emergency department procedural sedation and analgesia: a review. *West JEM.* 2008;9:20–3.
4. Tosun Z, Aksu R, Guler G, et al. Propofol–ketamine vs propofolentanyl for sedation during pediatric upper gastrointestinal endoscopy. *Paediatr Anaesth.* 2007;17:983–8.
5. Battershill AJ, Keating GM. Remifentanil: a review of its analgesic and sedative use in the intensive care unit. *Drugs.* 2006;66:365–85.
6. Lee JA, Jeon YS, Noh HI, et al. The effect of ketamine with remifentanil for improving the quality of anaesthesia and recovery in paediatric patients undergoing middle-ear ventilation tube insertion. *J Int Med Res.* 2011;39:2239–46.
7. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J.* 1974;22:656–9.
8. Steward DJ. A simplified scoring system for the post-operative recovery room. *Can Anaesth Soc J.* 1975;22:111–3.
9. Stringer MD, Pinfield A, Revell L, et al. A prospective audit of paediatric colonoscopy under general anaesthesia. *Acta Paediatr.* 1999;88:199–202.
10. Drummond GB. Comparison of sedation with midazolam and ketamine: effect on airway muscle activity. *Br J Anaesth.* 1996;76:663–7.
11. Green SM, Johnson NE. Ketamine sedation for pediatric procedure: part 2, review and implications. *Ann Emerg Med.* 1990;19:1033–46.
12. von Ungern-Sternberg BS, Regil A, Frei FJ, et al. A deeper level of ketamine anesthesia does not affect functional residual capacity and ventilation distribution in healthy preschool children. *Paediatr Anaesth.* 2007;17:1150–5.
13. Bergman SA. Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesth Prog.* 1999;46:10–20.
14. Erden IA, Pamuk AG, Akinci SB, et al. Comparison of two ketamine-propofol dosing regimens for sedation during interventional radiology procedures. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76:260–5.
15. Novak H, Karlsland Akeson P, Akeson J. Sedation with ketamine and low-dose midazolam for short-term procedures requiring

- pharyngeal manipulation in young children. *Paediatr Anaesth*. 2008;18:48–54.
16. Disma N, Astuto M, Rizzo G, et al. Propofol sedation with fentanyl or midazolam during oesophagogastroduodenoscopy in children. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22:848–52.
 17. Lin C, Durieux ME. Ketamine and kids: an update. *Paediatr Anaesth*. 2005;15:91–7.
 18. Erdem AF, Yoruk O, Alici HÁ, et al. Subhypnotic propofol infusion plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone for the prevention of vomiting in children after tonsillectomy. *Paediatr Anaesth*. 2008;18:878–83.
 19. Green SM, Kuppermann N, Rothrock SG, et al. Predictors of adverse events with intramuscular ketamine sedation in children. *Ann Emerg Med*. 2000;35:35–42.
 20. Petrack EM. Ketamine. *Clin Ped Emerg Med*. 2000;1:281–4.
 21. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine—its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*. 1982;56:119–36.
 22. Cartwright PD, Pingel SM. Midazolam and diazepam in ketamine anaesthesia. *Anaesthesia*. 1984;39:439–42.
 23. Law AK, Ng DK, Chan KK. Use of intramuscular ketamine for endoscopy sedation in children. *Pediatr Int*. 2003;45:180–5.
 24. Kaddu R, Bhattacharya D, Metriyakool K, et al. Propofol compared with general anesthesia for pediatric GI endoscopy: is propofol better? *Gastrointest Endosc*. 2002;55:27–32.
 25. Kim HS, Park HJ, Kim CS, et al. Combination of propofol and remifentanyl target-controlled infusion for laryngeal mask airway insertion in children. *Minerva Anesthesiol*. 2011;77:687–92.
 26. Nora FS. Total intravenous anesthesia as a target-controlled infusion: an evolutive analysis. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008;58:179–92.