

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

BIANCA DREWNOWSKI

**MONITORAMENTOS DA PRESSÃO INTRACRANIANA PARA
ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA: EFEITOS DO PROPOFOL E DO MIDAZOLAM**

**PONTA GROSSA
2020**

BIANCA DREWNOWSKI

**MONITORAMENTOS DA PRESSÃO INTRACRANIANA PARA
ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA: EFEITOS DO PROPOFOL E DO MIDAZOLAM**

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do título de Mestre na Universidade
Estadual de Ponta Grossa, área de concentração
em Fármacos, Medicamentos e Biociências
Aplicadas à Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso

**PONTA GROSSA
2020**

D776 Drewnowski, Bianca
Monitoramento da pressão intracraniana para endoscopia
digestiva alta: efeitos do Propofol e do Midazolam/ Bianca
Drewnowski. Ponta Grossa, 2020
67 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas – Área de
concentração Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia.
Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso

1. Pressão arterial. 2. Sedação moderada. 3. Opioides. 4.
Benzodiazepínicos. I. Velloso, José Carlos Rebuglio. II. Universidade
Estadual de Ponta Grossa - Mestrado em Ciências Farmacêuticas. III.
T.

CDD : 615

Ponta Grossa, 20 de fevereiro de 2020.

ATA DE EXAME DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS-ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FÁRMACOS, MEDICAMENTOS E BIOCIÊNCIAS APLICADAS À FARMÁCIA NÚMERO 03/2020 DA MESTRANDA BIANCA DREWNOWSKI REALIZADA NO DIA 20 DE FEVEREIRO DE 2020, NA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.

Aos vinte dias de fevereiro de dois mil e vinte, às 14h00min, no Auditório do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) em sessão pública sob a presidência do Professor Doutor José Carlos Rebuglio Velloso reuniu-se a Banca Examinadora de exame de defesa de dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas da mestranda Bianca Drewnowski, na linha de pesquisa: Avaliação Clínico/laboratorial de Processos Fisiopatológicos, constituída pelo Professor Doutor José Carlos Rebuglio Velloso (UEPG/PR), demais Doutores (membros titulares): Professor Doutor Julio César Miné (UEPG/PR) e Professora Doutora Daniela Gaspardo Folquitto (CESCAGE/PR). Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e ao candidato das normas que regem o exame de defesa de dissertação de Mestrado e definiu - se a ordem a ser seguida pelos examinadores para arguição.

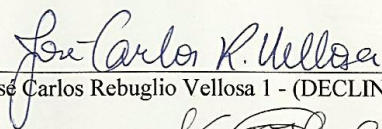
O título do trabalho foi: **"MONITORAMENTO DE PRESSÃO INTRACRANIANA PARA ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA: EFEITOS DO PROPOFOL E MIDAZOLAM"**

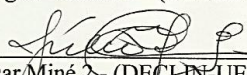
Encerrada a defesa, a banca pronunciou-se APROVANDO a dissertação, considerado como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. O aluno deverá entregar, no prazo de até 30 dias, a versão definitiva da dissertação de Mestrado, com as modificações sugeridas pelos membros da banca examinadora. Nada mais havendo a ser tratado, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

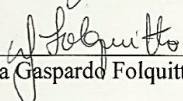
Observações (se necessário): _____

Alteração de título: sim ☐ não ☒

Novo título: _____


José Carlos Rebuglio Velloso 1 - (DECLIN-UEPG) - Presidente


Julio César Miné 2 - (DECLIN-UEPG) - Titular


Daniela Gaspardo Folquitto 3 - (CESCAGE) - Titular

Dedico aos meus pais, Mario e Bernadete,
e ao meu irmão Marlon.

AGRADECIMENTOS

À minha família, aos meus pais Mario e Bernadete, e ao meu irmão Marlon que me deram todo amor e suporte.

Ao meu orientador Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso, que aceitou me orientar, dedicou muita atenção e compartilhou muitos conhecimentos para a realização desta pesquisa.

A Brain4care, pela disponibilização do equipamento e toda a estrutura necessária, assim como, a sua equipe, sempre solícita e atenciosa.

Ao Dr. Rafael Nastas Acras, que concretizou a possibilidade de realização desta pesquisa, abrindo as portas da sua Clínica, e dedicando muita atenção e conhecimentos.

À Jaqueline, Michele, Mari e Juliana, que tiveram muita paciência e prestaram toda a assistência possível para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Fábio André dos Santos, pela sua atenção, disponibilidade e todo o tempo gasto na análise e estatística dos dados dessa pesquisa.

Às minhas colegas de grupo de pesquisa, Bruna, Vanessa, Mari e especialmente a Cris, que sempre auxiliaram nos momentos mais adversos no decorrer deste trabalho.

A todos os pacientes que participaram desse estudo, e seus acompanhantes, pelas suas disposições e compreensões.

Aos professores que participaram da banca de qualificação, assim como, aos membros da banca de defesa, pela sua disposição em contribuir para esta pesquisa.

À Profa. Elaine Ferreira, por sempre me incentivar, auxiliar e me dedicar muito amor.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos.

Aos meus amigos e também a podosfera brasileira, meus fieis companheiros

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão desta pesquisa.

Em ciências, achar a formulação adequada de um problema costuma ser a chave para resolvê-lo.

(Stephen Hawking)

RESUMO

A endoscopia digestiva alta é um exame indispensável na prática médica, permitindo o diagnóstico e acompanhamento de diversas patologias do trato gastrointestinal, esse exame é rápido e seguro, mas, pode causar um grau de desconforto do paciente, e para a comodidade deste e do endoscopista, é frequente o uso da sedação moderada. Diversos fármacos podem ser utilizados para que se atinja esse nível de sedação, sendo o propofol e o midazolam escolha frequente. Ambos os fármacos atuam no sistema nervoso central, entretanto, a sua ação na pressão intracraniana não foi muito explorada, especialmente devido ao caráter invasivo do monitoramento considerado como padrão ouro na prática médica. Contudo, técnicas de monitoramento não invasivo da pressão intracraniana já existem, como a usada neste trabalho e desenvolvida pela empresa Brain4care®. Esta técnica consiste no uso de um sensor *strain gauge*, que em contato com o couro cabeludo consegue detectar as ondas da pressão intracraniana que geram pequenas deformações ósseas. Esse sistema gera relatórios informando a razão P2/P1, e *time to peak* (TTP), parâmetros associados à condição da pressão intracraniana. Dessa forma, o objetivo dessa pesquisa foi avaliar a pressão intracraniana durante a endoscopia digestiva alta e comparar o uso do propofol e midazolam em relação a esse parâmetro. Para isso, os indivíduos da pesquisa foram divididos em dois grupos conforme critérios médicos: propofol e midazolam. Ambos os grupos tiveram a pressão arterial aferida antes e após a realização da endoscopia, o monitoramento da pressão intracraniana ocorreu durante e após o exame. Os dados obtidos foram analisados por meio do software SPSS versão 21®, e os gráficos gerados a partir do Graphpad Prism 7.0®. Não houve diferença significativa entre a idade e o gênero entre os grupos. Na comparação entre o uso do propofol e do midazolam em relação a razão P2/P1, TTP, pressão sistólica e diastólica, não houve diferença significativa. Na comparação entre o mesmo grupo, em relação aos diferentes momentos de aferição e monitoramento, houve diferença significativa para o grupo propofol nos quatro parâmetros analisados, e para o midazolam somente em relação a pressão sistólica. Foi realizada a distribuição percentual entre os indivíduos (independente do grupo), com alterações na pressão arterial e pressão intracraniana, em relação aos dois momentos de abordagem. A pressão sistólica foi significativamente maior antes da realização do exame, a comparação da razão P2/P1 não foi significativa. O diagnóstico clínico e a região dos achados no exame foram associados a pressão arterial e a pressão intracraniana, mas não houveram resultados significativos. Conclui-se que não existem diferenças significativas entre os dois grupos, mas o propofol causa alterações significativas na razão P2/P1, no TTP, pressão sistólica e diastólica após a endoscopia, enquanto o midazolam altera significativamente somente a pressão sistólica após a realização da endoscopia digestiva alta.

Palavras-chave: Pressão arterial. Sedação moderada. Opioides. Benzodiazepínicos.

ABSTRACT

Upper digestive endoscopy is an indispensable examination in medical practice, allowing the diagnosis and monitoring of various pathologies of the gastrointestinal tract, this examination is fast and safe, but it can cause a degree of discomfort for the patient, and for the convenience of this and the endoscopist, the use of moderate sedation is frequent. Several drugs can be used to achieve this level of sedation, with propofol and midazolam being a frequent choice. Both drugs act on the central nervous system, however, their action on intracranial pressure hasn't been much explored, especially due to the invasive character of monitoring considered as the gold standard in medical practice. However, techniques for non-invasive monitoring of intracranial pressure already exist, such as the one used in this work and developed by the company Brain4care®. This technique consists of the use of a strain gauge sensor, which in contact with the scalp can detect the waves of intracranial pressure that generate small bone deformations. This system generates reports informing the P2/P1 ratio, and time to peak (TTP), parameters associated with the condition of intracranial pressure. Thus, the objective of this research was to assess intracranial pressure during upper digestive endoscopy and to compare the use of propofol and midazolam in relation to this parameter. For this, the research subjects were divided into two groups according to medical criteria: propofol and midazolam. Both groups had their blood pressure measured before and after the endoscopy, monitoring of intracranial pressure occurred during and after the exam. The data obtained were analyzed using SPSS software version 21®, and the graphs generated from Graphpad Prism 7.0®. There was no significant difference between age and gender between groups. In the comparison between the use of propofol and midazolam in relation to the P2/P1 ratio, TTP, systolic and diastolic pressure, there was no significant difference. In the comparison between the same group, in relation to the different moments of measurement and monitoring, there was a significant difference for the propofol group in the four parameters analyzed, and for midazolam only in relation to systolic pressure. The percentage distribution between individuals was performed (independent group), with changes in blood pressure and intracranial pressure, in relation to the two moments of approach. Systolic pressure was significantly higher before the exam, the comparison of the P2/P1 ratio was not significant. The clinical diagnosis and the region of the findings on the examination were associated with blood pressure and intracranial pressure, but there were no significant results. It is concluded that there are no significant differences between the two groups, but propofol causes significant changes in the P2/P1 ratio, in TTP, systolic and diastolic pressure after endoscopy, while midazolam significantly changes only the systolic pressure after endoscopy digestive system.

Keywords: Blood pressure. Moderate sedation. Opioids. Benzodiazepines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Tipos de hérnia hiatal.....	23
Figura 2 -	Tipos de gastrite.....	25
Figura 3 -	Estrutura química do midazolam e estrutura do receptor pentamético transmembrana GABA-A com a localização do sítio de ligação dos benzodiazepínicos.....	29
Figura 4 -	Estrutura química do propofol.....	30
Figura 5 -	Estrutura química do fentanil.....	32
Figura 6 -	Modelo de Monroe-Kellie do conteúdo intracraniano.....	32
Figura 7 -	Locais de monitoramento invasivo da pressão intracraniana.....	35
Figura 8 -	Esquema que demonstra o método Brain4care® de monitoramento não invasivo da pressão intracraniana.....	38
Figura 9 -	Morfologia da onda da pressão intracraniana em condições normais e em condições patológicas.....	39
Figura 10 -	Fluxograma de trabalho.....	42
Figura 11 -	Média e desvio padrão dos valores de pressão intracraniana não invasiva (A); time to peak (TTP) (B); pressão arterial sistólica (C) e diastólica (D) obtidos de pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta.....	46
Figura 12 -	Distribuição percentual. (A) alteração da pressão intracraniana não invasiva (não alterada e alterada) durante e depois o exame de endoscopia digestiva alta. (B) pressão arterial (normotenso e hipertenso) antes e depois do exame.....	49
Figura 13 -	Distribuição percentual da alteração da pressão intracraniana não invasiva (não alterada e alterada) pressão arterial (normotenso e hipertenso) de acordo a região do exame. (A) e (B) Esofagoscopia; (C) e (D) Gastrosocopia; e (E) e (F) Duodenoscopia.....	51
Figura 14 -	Distribuição percentual da alteração da pressão intracraniana não invasiva (não alterada e alterada) pressão arterial (normotenso e hipertenso) de acordo com o diagnóstico. (A) e (B) Lesões inflamatórias; (C) e (D) Alterações anatômicas; e (E) e (F)	

Lesões associadas à pré-malignidade.....	53
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Indicações da Endoscopia Digestiva Alta.....	19
Quadro 2 - Classificação de Los Angeles para a esofagite esofágica.....	21
Quadro 3 - Classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia dos níveis de sedação e anestesia.....	27
Quadro 4 - Classificação ASA para estratificação de riscos na sedação.....	28
Quadro 5 - Valores normais para a pressão intracraniana.....	34
Quadro 6 - Tipos de dispositivos de monitoramento invasivo da pressão intracraniana.....	36
Quadro 7 - Métodos de monitoramento da pressão intracraniana de forma não invasiva.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características gerais da amostra de pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta.....	45
------------	--	----

LISTA DE SIGLAS

AAC	Colégio Americano de Cardiologia
AHA	Associação Americana do Coração
AINEs	Antiinflamatórios Não-Esteroidais
ASA	Sociedade Americana de Anestesiologia
BDZ	Benzodiazepínicos
Ca²⁺	Íon Cálcio
CCD	<i>Charge Coupled Device</i>
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CO₂	Dióxido de Carbono
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EE	Esofagite Erosiva
EoE	Esofagite Eosinofílica
FSC	Fluxo Sanguíneo Cerebral
GABA-A	Ácido Gama-Aminobutírico A
HIC	Hipertensão Intracraniana
IBPs	Inibidores da Bomba de Prótons
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
mm	Milímetros
mmHg	milímetros de Mercúrio
PA	Pressão Arterial
PAM	Pressão Arterial Média
PIC	Pressão Intracraniana
PPC	Pressão de Perfusão Cerebral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TTP	<i>Time To Peak</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.2	OBJETIVOS.....	16
1.2.1	Objetivo Geral.....	16
1.2.2	Objetivos Específicos.....	16
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1	ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA.....	18
2.2	DOENÇAS DO TRATO GASTROINTESTINAL SUPERIOR.....	20
2.2.1	Esôfago.....	20
2.2.2	Estômago.....	23
2.2.3	Duodeno.....	26
2.3	SEDAÇÃO MODERADA.....	27
2.3.1	Midazolam.....	28
2.3.2	Propofol.....	30
2.3.3	Fentanil.....	31
2.4	PRESSÃO INTRACRANIANA.....	32
3	METODOLOGIA.....	40
3.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	40
3.2	SELEÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS.....	40
3.3	AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL.....	40
3.4	MONITORAMENTO DA PRESSÃO INTRACRANIANA.....	41
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	42
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	45
5	CONCLUSÃO.....	55
	REFERÊNCIAS.....	56
	ANEXO A – PARECER CONSUBTANCIADO DO CEP.....	62
	ANEXO B – TCLE.....	66

1 INTRODUÇÃO

A endoscopia digestiva alta (EDA) ou esofagogastroduodenoscopia é um exame diagnóstico indispensável na prática médica pois, por meio de uma sonda flexível com uma câmera acoplada, permite uma inspeção dinâmica da mucosa esofágica, estômago, bulbo e segunda porção duodenal (no trato digestório não operado). Com duração de poucos minutos, o exame é seguro e proporciona um diagnóstico preciso, além de guiar intervenções eficientes em doenças do trato gastrointestinal superior (FERRARI JUNIOR, 2009; LAURIOLA et al., 2019).

Tal procedimento pode ser uma experiência desagradável ao paciente, e para contornar esse fator a sedação é realizada. O nível de sedação pode variar de mínima à anestesia geral, no entanto, para a EDA costuma ser suficiente a sedação moderada, ou também conhecida como “consciente”. A escolha do fármaco responsável pela sedação é baseada na natureza do procedimento e na presença de comorbidades (ZACHARIAS et al., 2018).

Nos últimos anos, o propofol tem sido o principal fármaco usado na indução e manutenção da anestesia em endoscopias, por produzir uma rápida ação, possuir um curto tempo de meia-vida e permitir uma rápida recuperação do paciente. Todavia, seu uso pode estar acompanhado de efeitos adversos respiratórios e cardiovasculares, como: depressão respiratória, hipotensão e arritmia. Para diminuir a incidência dessas complicações, assim como a sua dosagem, frequentemente, seu uso é combinado com medicamentos hipnóticos ou analgésicos, como benzodiazepínicos e opioides (YOON et al., 2018).

O benzodiazepínico mais utilizado é o midazolam, pois, além de possuir um perfil farmacocinético melhor quando comparado a outros benzodiazepínicos, produz ansiólise, amnésia anterógrada, efeito sedativo-hipnótico, anticonvulsivante e miorrelaxante (KIM et al., 2018). Em contrapartida, também existem efeitos adversos, como a depressão respiratória, além do início da sua ação ser mais lento e a recuperação do paciente mais demorada (KIM; KIM; KIM, 2019).

A atuação desses dois fármacos na endoscopia digestiva já foi comparada em diversos estudos, quanto a eficácia, segurança e principalmente quanto a satisfação do endoscopista e do paciente (ZHANG; LU; WU, 2018; MOHAMED; ABDELSALAM, 2019; EKSERT et al., 2019), entretanto, seus efeitos em relação a pressão

intracraniana (PIC) permanecem obscuros, devido às restrições e riscos que impõem o procedimento considerado padrão-ouro no monitoramento desse parâmetro.

A PIC é definida simplesmente como a pressão dentro do crânio, englobando a pressão do tecido cerebral e do líquido cefalorraquidiano (LCR). Essa relação é descrita pela doutrina de Monroe Kellie, na qual os autores afirmam que, quando o crânio se apresenta intacto a soma dos volumes dos componentes cerebrais (LCR e sangue) permanecem constantes (KHAN et al., 2017).

Dessa forma, quando há um aumento em qualquer um dos componentes, deve haver uma diminuição de outro componente. Lesões que afetam o equilíbrio desse sistema podem levar a um aumento da PIC, e conseqüentemente, dependendo do nível de hipertensão intracraniana pode haver uma situação de risco à vida (LOFTUS, 2019).

Um monitoramento preciso e em tempo real é essencial no tratamento bem-sucedido da PIC elevada, além de poder fornecer precocemente um alerta sobre complicações tardias (BALLESTERO et al., 2017).

Os métodos de monitoramento da PIC podem ser divididos em duas modalidades: invasivos e não invasivos. Os métodos invasivos envolvem a trepanação do crânio e estão associados a diversas complicações, a esta modalidade pertence o monitoramento padrão ouro em PIC, a ventriculostomia, que consiste na inserção de um catéter intraventricular conectado a um transdutor de pressão externo. Devido ao caráter invasivo desse tipo de monitoramento, aplica-se somente a pacientes neurocríticos que apresentem traumatismo craniano, hemorragia intracerebral ou subaracnóidea e edema cerebral (KHAN et al., 2017).

Entretanto, o monitoramento da PIC em outras condições clínicas e populações também é desejável, permitindo o rastreo e tratamento da PIC elevada em situações em que o monitoramento invasivo não é possível, e também como uma ferramenta de triagem quando as suspeitas de PIC elevada são baixas (HARARY; DOLMANS; GORMLEY, 2018).

Frigieri et al. (2018) desenvolveram um sistema de monitoramento não invasivo (metodologia Brain4care®), no qual um sensor (extensômetro mecânico) é posicionado exteriormente sob o couro cabeludo na região parietal lateral, e detecta pequenas deformações do crânio resultantes das variações da PIC, produzindo continuamente ondas da PIC que são diretamente relacionadas a complacência

cerebral. A simplicidade da aplicação desse método e seu baixo custo, permite o monitoramento da PIC em pacientes, situações e ambientes nunca antes estudados.

O uso da sedação moderada na endoscopia digestiva alta é a rotina na maioria dos hospitais e clínicas. A sedação é uma depressão no nível da consciência induzida e mantida por fármacos, que agem no sistema nervoso central, sendo que, muitos desses ainda não tem seu mecanismo de ação totalmente elucidado, como é o caso do propofol, sendo relevante a análise de possíveis consequências do seu uso na pressão intracraniana, uma vez que os agentes sedativos são também uma opção de tratamento em casos de hipertensão intracraniana.

Com o uso da metodologia Brain4care®, em cerca de 3 minutos é possível fazer uma avaliação precisa da pressão intracraniana, e a partir dos resultados dessa pesquisa na comparação do propofol e midazolam, essa metodologia de monitoramento poderá ajudar na escolha do tipo de sedação, ou na opção pelo não uso da sedação, de acordo com as informações coletadas a respeito da pressão intracraniana de cada paciente, para sua maior segurança.

Desta forma, essa pesquisa se propõe a contribuir aos avanços nessa área de conhecimento, explorando os efeitos do midazolam e do propofol na pressão intracraniana na sedação para a endoscopia digestiva alta.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Realizar o monitoramento da PIC de forma não-invasiva em pacientes submetidos ao exame de endoscopia digestiva alta (EDA), que usaram propofol e midazolam para a sedação moderada.

1.2.2 Objetivos Específicos

- a) Comparar a pressão intracraniana durante e após a endoscopia digestiva alta;
- b) Comparar a relação P2/P1 e *Time to peek* (TTP) em relação ao uso do propofol e midazolam na sedação;
- c) Relacionar a pressão arterial sistólica e diastólica dos voluntários da pesquisa antes e após a endoscopia, considerando a razão P2/P1, TTP, e o fármaco utilizado na sedação;

d) Associar os diagnósticos da endoscopia digestiva alta com os resultados da relação P2/P1, TTP e pressão sistólica e diastólica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

As primeiras tentativas de realização de esofagoscopia e gastroscopia foram feitas pelo clínico alemão Adolf Kussmaul, porém como não havia iluminação suficiente as suas tentativas foram frustradas. Em 1853, o cirurgião Antonin Jean Desormeaux desenvolveu um sistema de iluminação para o endoscópio e aplicou-o na urologia, além de introduzir o termo “endoscópio”, vindo a se tornar o “pai da endoscopia”. A partir desses equipamentos, outros médicos começaram aprimorar o endoscópio rígido, mas somente em 1932 Wolf e Schindler desenvolveram um gastroscópio semi-flexível. Com o advento da tecnologia novas facilidades foram incorporadas ao equipamento, como: fibra óptica, sistema de insuflação de ar, aspiração e lavagem da lente objetiva, aperfeiçoamento dos controles proximais, gastrocâmara e introdução de pinça para biópsia (MACHADO, 2018).

A endoscopia é uma importante ferramenta diagnóstica, sendo a única técnica moderna de imagem que permite a visualização direta do interior de um órgão. Existem diversos tipos de procedimentos endoscópicos e instrumentos específicos, mas, os princípios são similares para todos os equipamentos (KEEN; BROOKS, 2017), que são basicamente compostos pelo: corpo, parte pela qual o equipamento é manipulado e onde se encontram todos os comandos do mesmo, incluindo as manoplas que fazem a angulação da ponta flexível; tubo de inserção ou endoscópico, que é o tubo inserido no paciente durante o exame, por onde passam os cabos do CCD (*charge-coupled device*), o canal de trabalho, ar e água, as espirais de angulação, e fibras de luz; a ponta distal ou terminal, constituída por lentes de luz, lente objetiva, difusor de ar e água, nesta porção também é fixado o CCD, a fibra de luz e o canal de trabalho; o tubo conector faz a ligação do corpo ao conector, sendo que este último possui um videoprocessador e a fonte de luz (HASHIBA; SOBRAL; CORREIA, 2017).

A endoscopia digestiva alta (EDA) ou esofagogastroduodenoscopia é um procedimento seguro, dura poucos minutos, e traz grandes benefícios para o paciente, como uma avaliação minuciosa do esôfago, estômago e duodeno, o que permite um diagnóstico preciso, guiando intervenções eficientes quando necessário, as principais indicações para a realização do exame são listadas no Quadro 1. Apesar desse exame ser bem tolerado, ele pode causar algum desconforto durante a passagem do

endoscópio pela cavidade oral e estômago, por conta disso, e pelo medo de resultados diagnósticos adversos, alguns pacientes ficam angustiados a ponto de impedir a realização do exame ou a sua continuação, e para contornar esse problema, fármacos são utilizados para que se chegue ao nível de sedação moderada (LAURIOLA et al., 2019).

Quadro 1 Indicações da Endoscopia Digestiva Alta

Investigação	Acompanhamento	Terapêutica
Anemia	Esôfago de Barrett	Tratamento de hemorragia no trato gastrointestinal superior
Possíveis sintomas do intestino delgado, como: inchaço, diarreia e perda de peso	Úlcera gástrica prévia	Injeção de Botox no esôfago para problemas de motilidade
Doença celíaca após sorologia positiva		Gastrostomia percutânea para alimentação
Sintomas no trato gastrointestinal alto, como: dispepsia, disfagia, azia, refluxo, vômito e sangramento		Remoção de corpos estranhos
		Remoção de pólipos e mucosas com lesão
		Dilatação endoscópica
	Bandas para hemorragia varicosa	

Fonte: Adaptado de: KEEN, Timothy; BROOKS, Corinne. Principles of gastrointestinal endoscopy. Surgery (Oxford), [s.l.], v. 35, n. 4, p.210-215, abr. 2017.

A anestesia local da orofaringe também é amplamente usada, e está associada a uma melhor tolerância ao exame e facilitação do procedimento. A lidocaína tem sido o fármaco de primeira escolha para esta função, por diminuir a tosse, o reflexo do vômito, e a hiper-reatividade geral das vias aéreas. Esse fármaco pode ser aplicado em forma de spray, ou de solução viscosa para gargarejo, mas essas preparações apresentam um gosto amargo que pode atrapalhar a aceitação do paciente a EDA. Além disso, existem outras desvantagens, tais como a necessidade de dispensação precisa da solução (doses variáveis podem levar a diferentes níveis de anestesia), ou ainda o fato de que uma técnica errada de gargarejo poder levar a uma inadequada anestesia da orofaringe, e o uso de spray poder provocar o reflexo de vômito, rouquidão, dor de garganta e/ou disfagia (HAYASHI et al., 2017).

Para a realização deste exame, é necessário que o paciente se submeta a um jejum absoluto de 6 a 8 horas, a fim de que ocorra o esvaziamento gástrico e não haja risco de aspiração de alimentos durante a sedação, pacientes com diabetes, distúrbios

motores ou mecânicos que possam ter um esvaziamento gástrico mais lento, devem fazer um jejum mais prolongado, com dieta líquida por cerca de 48 a 72 horas e jejum absoluto nas 8 horas prévias ao procedimento (PESSOA et al., 2018).

A ocorrência de eventos adversos durante esse exame é rara, cerca de 0,2%, e as principais complicações relatadas são: eventos adversos cardiopulmonares, infecção, sangramento e perfuração. A complicação mais comum é a ocorrência de eventos adversos cardiopulmonares, que são associados a anestesia e analgesia, e constituem aproximadamente 60-70% de todos os eventos adversos associados a EDA, a literatura reporta a ocorrência desse evento em taxas que variam de 1 em 170 a 1 em 10000, essa variação pode ser atribuída a diferenças nos relatórios de eventos, no nível de habilidade do endoscopista, e na definição de evento adverso usada, pois tais eventos variam de pequenas mudanças na frequência cardíaca e saturação de oxigênio a quadros graves como pneumonia por aspiração, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, parada cardiorrespiratória e morte (KISTLER et al., 2017).

2.2 DOENÇAS DO TRATO GASTROINTESTINAL SUPERIOR

2.2.1 Esôfago

O funcionamento adequado do trato gastrointestinal é essencial para a manutenção da vida, mas desordens são comuns, desagradáveis e complexas, afetando a musculatura, a mucosa e a inervação neural, se manifestando como ulcerações, obstrução, inflamação e dor abdominal (MEERVELD; JOHNSON; GRUNDY, 2017).

Entre as principais desordens que atingem o esôfago estão a hérnia hiatal e a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), estima-se que 40% dos adultos que vivem no ocidente apresentam sintomas da DRGE pelo menos uma vez ao mês, e cerca de 10% sofrem de sintomas diários, entre os sintomas estão a azia, regurgitação e disfagia. Essa doença é considerada principalmente uma desordem de motilidade, porque uma disfunção na barreira antirrefluxo (esfíncter esofágico inferior e diafragma crural) é pré-requisito para o seu desenvolvimento (POINTNER, 2017). Quando existe tal disfunção, ocorre um fluxo retrógrado do conteúdo gástrico para o esôfago (TACK; PANDOLFINO, 2018).

As manifestações da DRGE incluem a doença do refluxo não erosivo e a esofagite erosiva (EE), suas complicações incluem ulceração, estenose e o esôfago

de Barrett, geralmente associadas à EE. Entretanto, a distinção patofisiológica entre a EE e a DRGE não-erosiva ainda não é bem definida, existem evidências de que a frequência do refluxo e o tempo de exposição seja menor nos pacientes com DRGE não-erosiva, mas apesar da ausência de injúria da mucosa e inflamação os pacientes apresentam os sintomas clássicos da DRGE (GRANGER; MORRIS; KVIETYS, 2018). O sistema de classificação mais usado para a EE é o de Los Angeles, sendo baseado na aparência endoscópica das lesões (Quadro 2)

Quadro 2 - Classificação de Los Angeles para a esofagite esofágica

A	Uma ou mais erosões menores que 5 mm, nenhuma se estende entre o topo das pregas
B	Uma ou mais erosões maiores que 5 mm, nenhuma se estende entre o topo de duas pregas
C	Erosões que se estendem entre o topo de duas ou mais pregas, mas envolvem <75% da circunferência esofágica
D	Erosões que envolvem ao menos 75% da circunferência esofágica

Fonte: Adaptado de: WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION GLOBAL GUIDELINES. GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. **Journal Of Clinical Gastroenterology**. [s.l.], p. 467-478. jul. 2017.

As principais complicações da DRGE incluem disfagia (incluindo as que ocorrem em decorrência do Anel de Schatzki e de estenose péptica), ocorrência de sangramentos devido a esofagite erosiva, e o adenocarcinoma esofágico, além de poder estar associada a gastroparestesia e a esofagite eosinofílica (RICHTER; RUBENSTEIN, 2018). A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença crônica, mediada pelo sistema imune, e caracterizada por sintomas esofágicos e por inflamação eosinofílica no esôfago na ausência de outras causas de eosinofilia (LEIMAN; METZ, 2019).

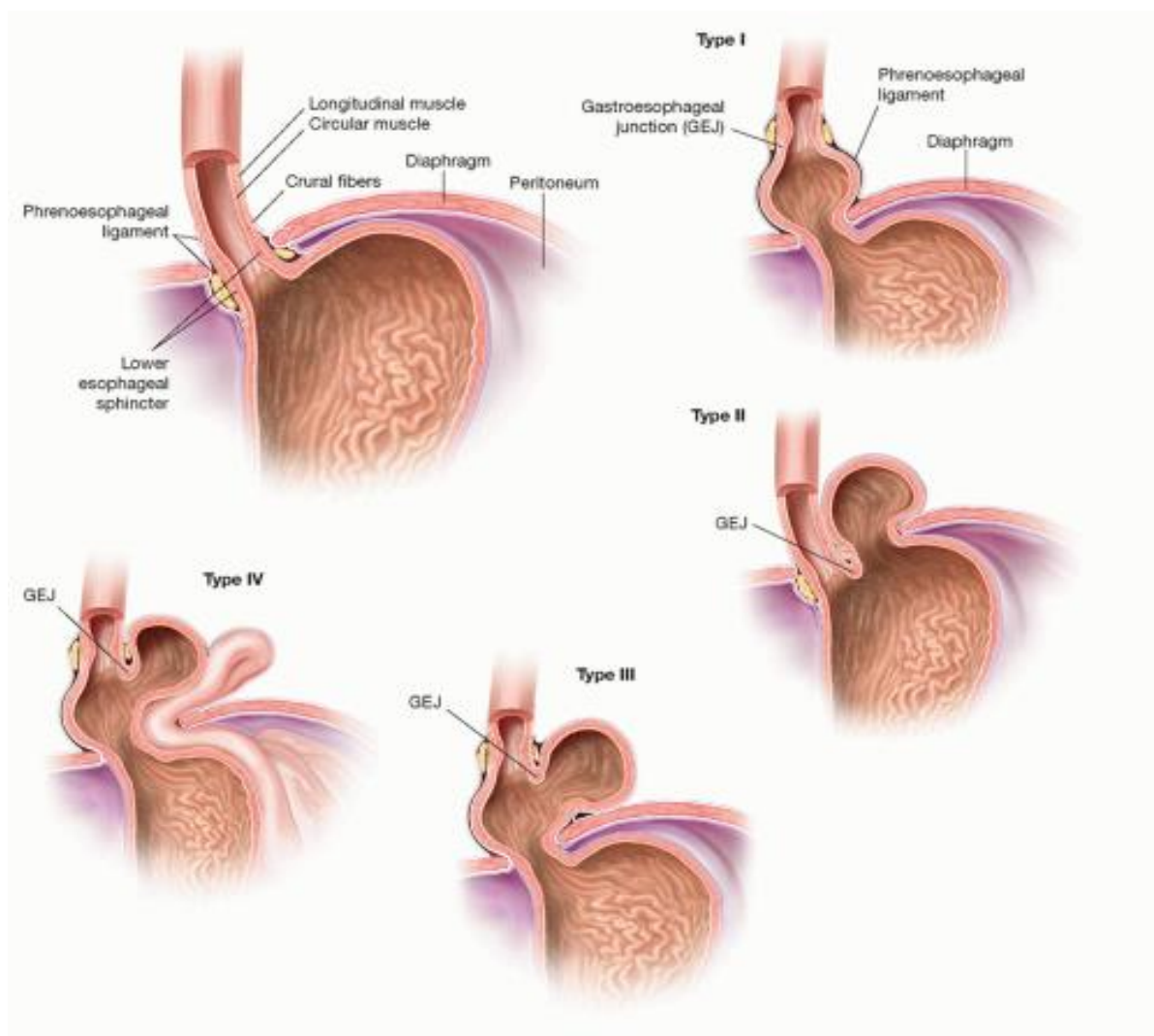
Alguns estudos apontam uma complexa relação de coexistência entre essas doenças, pacientes com DRGE associada a esofagite erosiva e hérnia hiatal podem ter eosinofilia de mucosa, frequentemente na parte distal do esôfago, a etiologia dessa eosinofilia, por estar relacionada a injúria causada pelo ácido ou efeitos da DRGE, que causaria uma maior permeabilidade do epitélio aos antígenos de alimentos, levando a esofagite eosinofílica antígeno-induzida, essa relação é sustentada também pelo fato de que os inibidores de bomba prótons são capazes de reduzir ambos os mecanismos de patogênese (RICHTER; RUBENSTEIN, 2018).

O esôfago de Barrett é o principal fator de risco para o desenvolvimento do adenocarcinoma esofágico, é caracterizado como uma metaplasia gerada em resposta ao dano do tecido e regeneração, causado pelo processo inflamatório crônico em consequência da DRGE, representando uma adaptação protetiva à injúria do tecido, e que predispõe a malignidade por razões ainda não muito claras (SOUZA, 2017).

Pacientes com DRGE frequentemente também possuem hérnia hiatal, que é definida como o enfraquecimento do ligamento frenoesofágico de suporte que liga o esôfago ao diafragma, esse enfraquecimento causa o deslocamento do esfíncter esofágico inferior e potencialmente de outros órgãos abdominais para dentro da cavidade torácica. As hérnias de hiato (Figura 1) podem ser classificadas em 4 tipos:

- Tipo I (hérnia por deslizamento): ocorre uma herniação da junção gastroesofágica e do estômago acima do ligamento frenoesofágico (corresponde a 95% de todas as hérnias de hiato);
- Tipo II (hérnia paraesofágica): o esfíncter esofágico inferior está fixado no local anatômico correto, mas há uma herniação do fundo gástrico para a cavidade torácica, devido a um defeito no ligamento frenoesofágico;
- Tipo III: possui características tanto da hérnia por deslizamento como da hérnia paraesofágica. Havendo a herniação da junção gastroesofágica e da curva maior do estômago através do ligamento frenoesofágico para a cavidade torácica;
- Tipo IV: envolve a hérnia de hiato tipo III, com a herniação de outros órgãos abdominais como o baço e o cólon na cavidade abdominal (MA; EDWARDS, 2018).

Figura 1 – Tipos de hérnia hiatal



Fonte: LIN, Jules; ORRINGER, Mark. **Transthoracic Hiatal Hernia Repair**. 2016. Disponível em: <<https://thoracickey.com/transthoracic-hiatal-hernia-repair/>>. Acesso em: 04 nov. 2019.

2.2.2 Estômago

A gastrite é um processo inflamatório da mucosa e submucosa gástrica em resposta a uma injúria aguda ou crônica, a principal causa da gastrite crônica no mundo é a infecção por *Helicobacter pylori*, e a segunda, é o uso de antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) (DAIRI; SIREGAR; SUNGKAR, 2018). A *H. pylori* é uma bactéria gram-negativa microaerófila que infesta o epitélio do estômago (HOOI et al., 2017), cuja prevalência tem diminuído no ocidente em decorrência na melhora da qualidade de vida, hábitos de higiene, e o uso de antibióticos. O estresse oxidativo gerado pela infecção por *H. pylori* é um fator importante na patogênese e agravamento

da gastrite e úlcera gástrica, esse processo ocorre em consequência do aumento dos radicais livres pelo recrutamento de neutrófilos e macrófagos/monócitos como resultado da infecção (DAIRI; SIREGAR; SUNGKAR, 2018).

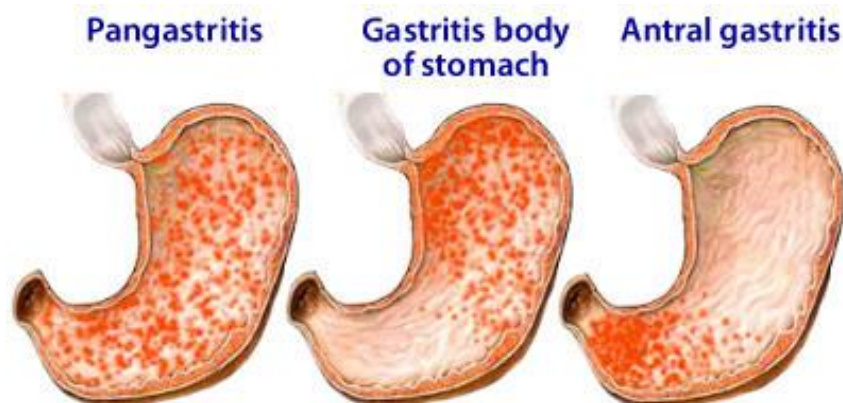
No estômago normal, a acidificação é controlada pela produção de ácido clorídrico nas células parietais da mucosa oxíntica (responsáveis também pela produção de fator intrínseco) por meio da bomba $H^+K^+ATPase$, e pela gastrina produzida pelas células G no antro, a acidez no antro determina a produção de gastrina pelas células G, quando a acidez no antro está baixa há um estímulo para a produção de gastrina, e quando a acidez está alta a produção de gastrina é diminuída, esse hormônio estimula a produção ácida nas células parietais (controle por feedback). As células tipo-enterocromafins também estão presentes na mucosa oxíntica e auxiliam na secreção ácida por meio da produção de histamina (HALL; APPELMAN, 2019).

O tipo de gastrite (Figura 2) e fatores genéticos que afetam a resposta inflamatória, são responsáveis pelo aumento ou diminuição da secreção ácida. Gastrites com predominância no antro são caracterizadas por hipergastrinemia e maior acidez, o que aumenta o risco de desenvolvimento de úlceras pépticas e DGRE, sendo que após a erradicação da bactéria a secreção ácida é normalizada, mas o quadro de refluxo pode ser melhorado ou não. Infecções localizadas no corpo, devido a inflamação prolongada (gastrite atrófica e gastrite severa de corpo) podem reduzir a produção de ácido gástrico, este mecanismo faz com que a *H. pylori* seja um fator de proteção para a DGRE, assim, quando a infecção é erradicada pode haver o desenvolvimento ou o agravamento de sintomas da DRGE. Na pangastrite a secreção ácida diminui, em adultos esse processo é irreversível e como consequência, ocorre a prevenção da DGRE pela infecção por *H. pylori* (YUCEL, 2019).

Apesar de haver distinção entre gastrite de antro e corpo, e consequente hiperacidez e hipoacidez, ambas desencadeiam a gastrite atrófica, condição em que há hipocloridria e hipergastrinemia, predispondo ao câncer gástrico (YUCEL, 2019). Além da gastrite induzida por *H. pylori*, a gastrite autoimune também causa metaplasia, sendo limitada a mucosa oxíntica, causa completa atrofia, gerando anacidez e falta de fatores intrínsecos (WALDUM; REHFELD, 2019) que são essenciais para a absorção da vitamina B12 no íleo (YUCEL, 2019), a falta dessa vitamina causa a anemia perniciosa, que é fator predisponente ao câncer gástrico. Já os mecanismos desencadeadores do câncer a partir da infecção por *H. pylori* ainda

não são muito claros, a apesar dessa relação ser bem consolidada (WALDUM; REHFELD, 2019).

Figura 2 – Tipos de gastrite



Fonte: INDIAMART (Índia). **Gastritis Treatment Services**. Disponível em: <<https://www.indiamart.com/proddetail/gastritis-treatment-services-7029383991.html>>. Acesso em: 05 nov. 2019.

Outros fatores que causam lesões na mucosa gástrica e risco de desenvolvimento da doença ulcerosa péptica são o consumo de álcool, tabaco, cocaína, anfetamina, aspirina, jejum, síndrome de Zollinger-Ellison, tratamento de câncer com inibidores de angiogênese, e cirurgia bariátrica. As lesões causadas pelo uso de AINEs são em decorrência da inibição da cicloxigenase 1, a maioria das úlceras são curadas com a supressão da secreção ácida, principalmente por meio do uso de fármacos inibidores da bomba de prótons (IBPs) sozinhos ou em associação ao tratamento da *H. pylori* em cerca de 6 a 8 semanas (KEMPENICH; SIRINEK, 2018).

A *H. pylori* também está associada ao surgimento de pólipos gástricos, que são lesões geralmente assintomáticas, passíveis de serem diagnosticadas somente a partir da endoscopia digestiva alta, outros fatores que podem ser relacionados são o uso de IBPs, e gastrite crônica atrófica. A classificação dos pólipos é feita com base nas suas características histológicas, sendo os mais prevalentes os pólipos epiteliais, dentre os quais os mais frequentes são os hiperplásicos e os glandulares fúndicos. Pólipos adenomatosos são menos frequentes. Os pólipos gástricos podem se malignizar, e essa transformação é dependente do tipo histológico. Pólipos hiperplásicos têm pouca chance de sofrer malignização (2%), enquanto os adenomas têm uma possibilidade maior (até 30%) (VIÚDEZ et al., 2017).

2.2.3 DUODENO

Pela proximidade com o antro gástrico, a primeira porção do duodeno pode ser considerada sua extensão sendo exposta a secreção ácida também, desta forma o excesso de acidez causa a duodenite péptica, frequentemente como resultado da infecção por *H. pylori*, estima-se que cerca de 44% dos pacientes que apresentam gastrite em decorrência da *H. pylori* possuem duodenite (OWEN; OWEN, 2018).

A doença celíaca (enteropatia sensível ao glúten) é relativamente comum no ocidente, sua prevalência é cerca de 1% na população em geral com diferenças regionais. Essa doença envolve a injúria do pequeno intestino e perda da superfície de absorção de nutrientes, a lesão ocorre a partir de uma reação imunológica inadequada a gliadina, um peptídeo gerado a partir da digestão do glúten, gerando danos citotóxicos intraepiteliais (LEONARD; SAPONE; CATASSI, 2017).

Muitos indivíduos com doença celíaca não apresentam sintomas, ou possuem apenas sintomas mínimos, enquanto outros apresentam sintomas como: diarreia, esteatorreia, perda de peso, inchaço, flatulência, dor abdominal, anemia por deficiência de ferro, doença óssea e de pele, as biópsias do duodeno de pacientes com doença celíaca não tratada possuem três características: linfocitose intraepitelial, número aumentado de células inflamatória na lâmina própria, e atrofia das vilosidades. Alguns pacientes, entretanto, apresentam uma condição rara, a doença refratária celíaca, em que apesar de seguirem uma dieta rigorosa sem a ingestão de glúten por 6 - 12 meses as biópsias continuam apresentando essas três características (OWEN; OWEN, 2018).

O uso de AINEs também é uma causa comum de duodenite, e ocorre em cerca de 60% dos usuários crônicos desses fármacos, suas manifestações histológicas são semelhantes aos presentes na doença celíaca, entretanto, não gera os mesmos sintomas clínicos. Em estado avançado, pode haver o surgimento de erosões e até mesmo úlceras profundas que causam hemorragia e perfuração (OWEN; OWEN, 2018; SHIN, 2019).

2.3 SEDAÇÃO MODERADA

A sedação é uma depressão no nível da consciência induzida por fármacos, sendo uma parte importante da endoscopia pois auxilia na tolerância ao desconforto do procedimento, aliviando a ansiedade e a dor, o que diminui o risco de injúria ao

paciente, enquanto proporciona ao endoscopista um ambiente ótimo para a realização do exame (AXEL; SIMADIBRATA; IKAWARI, 2018). A Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) publicou definições dos diferentes níveis de sedação (Quadro 3), apontando a responsividade, vias aéreas, atividade respiratória, e função cardiovascular em cada nível, para a realização da EDA a dosagem dos sedativos deve alcançar a sedação moderada (sedação com benzodiazepínicos e opioides) ou sedação profunda (anestesia monitorada com propofol) (LIN, 2017).

Quadro 3 - Classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia dos níveis de sedação e anestesia

	Sedação mínima (ansiólise)	Sedação moderada (consciente)	Sedação profunda	Anestesia geral
Responsividade	Resposta normal a estimulação verbal	Resposta decidida a estimulação verbal e tátil	Resposta decidida após estimulação repetida ou dolorosa	Sem resposta mesmo com estimulação dolorosa
Via aérea	Não-afetada	Nenhuma intervenção necessária	Intervenção pode ser necessária	Intervenção frequentemente é necessária
Ventilação espontânea	Não-afetada	Adequada	Pode ser inadequada	Frequentemente inadequada
Função cardiovascular	Não-afetada	Geralmente mantida	Geralmente mantida	Pode apresentar problemas

Fonte: Adaptado de: LIN, Otto S.. Sedation for routine gastrointestinal endoscopic procedures: a review on efficacy, safety, efficiency, cost and satisfaction. **Intestinal Research Journal**. [s.l.], p. 456-466. out. 2017.

A sedação mínima e/ou moderada pode ser administrada com segurança por endoscopistas em pacientes classe I, II, e III (Quadro 4), assim como, em pacientes com histórico prévio de sucesso em procedimentos utilizando a sedação moderada e em procedimentos descomplicados ou de rotina. Os fármacos mais comuns usados para atingir esses níveis de sedação são os benzodiazepínicos midazolam e diazepam, usados sozinhos ou em associação a opioides, como a meperidina. e o fentanil (AMERICAN SOCIETY FOR GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, 2018).

Quadro 4 – Classificação ASA para estratificação de riscos na sedação

Classe	Descrição
I	Paciente normal e saudável
II	Paciente com doença sistêmica leve que não limita as atividades (exemplos: diabetes ou hipertensão controladas sem sequelas sistêmicas)
III	Paciente com doença moderada ou grave que não limita suas atividades (exemplos: angina estável ou diabetes com sequelas sistêmicas)
IV	Paciente com doença grave que é uma ameaça a vida (exemplos: insuficiência cardíaca congestiva grave ou insuficiência renal terminal)
V	Paciente mórbido e com risco substancial de morte em 24 horas (com ou sem o procedimento)
E	Status de emergência: indica também o status ASA subjacente (I-V), o sufixo é usado para indicar qualquer paciente submetido a um procedimento de emergência

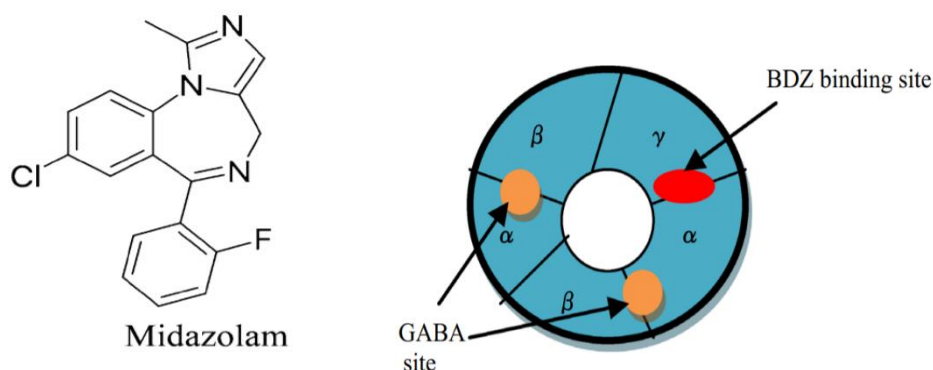
Fonte: Adaptado de: AMERICAN SOCIETY FOR GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY. Guidelines for sedation and anesthesia in GI endoscopy. **Gastrointestinal Endoscopy**. [s.l.], p. 327-377. fev. 2018.

A administração de propofol para indução da sedação profunda, feita por profissionais anestesiológicos, é chamada de cuidado anestésico monitorado e é um dos métodos mais comuns em sedação para procedimentos no trato gastrointestinal. Embora o uso da sedação seja o mais comum, alguns pacientes são capazes de passar pelo procedimento sem sedação, estimulados por vantagens como: menor custo, menor risco, e menor comprometimento após o procedimento, possibilitando que o paciente volte ao trabalho após o exame, e até mesmo volte para a casa dirigindo (LIN, 2017).

2.3.1 Midazolam

O midazolam é um fármaco que produz ação ansiolítica, sedativo-hipnótica, anticonvulsivante e miorrelaxante, assim como os outros benzodiazepínicos (BDZ). Os fármacos dessa classe de psicoativos tem na sua estrutura principal, a fusão de um anel benzênico e um anel diazepínico (Figura 3). O midazolam é um agonista dos receptores ácido gama-aminobutírico A (GABA A), os quais são membros da família *cys-loop*, compostos por subunidades de proteína em um arranjo pentamérico transmembrânico acoplado a um canal iônico (Figura 3) (BROHAN; GOUDRA, 2017).

Figura 3 – Estrutura química do midazolam e estrutura do receptor pentamérico transmembrana GABA-A com a localização do sítio de ligação dos benzodiazepínicos.



Fonte: BROHAN, Janette; GOUDRA, Basavana G.. The Role of GABA Receptor Agonists in Anesthesia and Sedation. **Cns Drugs**. [s.l.], p. 845-856. out. 2017.

Quando a ligação entre o fármaco e o receptor GABA-A ocorre, é desencadeada uma mudança conformacional que resulta numa maior afinidade do receptor GABA-A aos neurotransmissores GABA, e a ligação desse neurotransmissor ao receptor induz a hiperpolarização do neurônio. Existem diversas isoformas do sítio de ligação dos benzodiazepínicos no receptor GABA-A, cada uma localizada em diferentes partes do sistema nervoso: o receptor BDZ1 é encontrado no córtex, tálamo e cerebelo, e é responsável pela atividade sedativa do midazolam, o receptor BDZ2 está presente no sistema límbico, no corno dorsal da medula espinal e nos neurônios motores, produzindo a ação miorrelaxante. Além disso, o midazolam causa efeitos depressores no centro respiratório, diminuindo a resposta ventilatória ao CO_2 (SHTEAMER; DEDHIA, 2016).

Desta forma, o principal efeito colateral é a depressão respiratória, a parada respiratória e a hipotensão, sendo efeitos dose-dependentes (AXEL; SIMADIBRATA; IKAWARI, 2018). A sedação com midazolam, assim como com outros benzodiazepínicos, pode ser revertida com flumazenil, um antagonista competitivo. Entretanto, quando comparada a outros benzodiazepínicos o midazolam se mostra mais potente, tem melhores efeitos de amnésia, duração mais curta e maior satisfação do paciente (LIN, 2017).

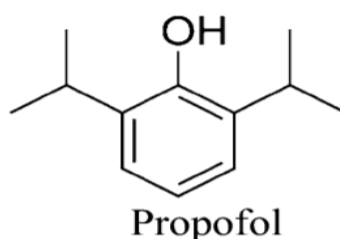
As propriedades lipofílicas do midazolam proporcionam uma rápida distribuição através da barreira hematoencefálica atingindo rapidamente o sistema nervoso central, desta forma, o início da sua ação acontece cerca de 1-2,5 minutos após a sua administração, atingindo seu pico em 3-4 minutos, a duração dos seus efeitos é de

cerca de 15-80 minutos, dependendo do tempo de administração. A metabolização do midazolam ocorre pelo processo de oxidação e conjugação no fígado, e seus metabólitos são excretados na urina, pacientes idosos, obesos, com desordens renais ou hepáticas, tem a excreção desse fármaco diminuída (AXEL; SIMADIBRATA; IKAWARI, 2018).

2.3.2 Propofol

O propofol (2,6-diisopropilfenol) é um dialquilfenol (Figura 4), que foi introduzido em 1977, e se tornou o agente mais comum para a indução da anestesia, assim como, um popular agente sedativo intravenoso. Esse fármaco potencializa a resposta ao GABA nos receptores GABA-A, e ativa diretamente a função do receptor GABA-A, todas as subunidades do receptor (α , β e γ) contribuem para a sensibilidade ao propofol (BROHAN; GOUDRA, 2017).

Figura 4 – Estrutura química do propofol



Fonte: BROHAN, Janette; GOUDRA, Basavana G.. The Role of GABA Receptor Agonists in Anesthesia and Sedation. **CNS Drugs**. [s.l.], p. 845-856. out. 2017.

Esse fármaco sedativo-hipnótico, tem um rápido início de ação, cerca de 0,5-1,0 minutos, com duração de cerca de 4-8 minutos, e um rápido perfil de recuperação. Entretanto, existem efeitos adversos como, depressão respiratória, hipotensão, e dor na injeção, a hipotensão é causada pela diminuição do débito cardíaco e da resistência vascular sistêmica, na sobredosagem a depressão respiratória precede a hipotensão clinicamente significativa (KIM et al., 2018). A dor na injeção é o efeito adverso mais comum e documentado (SAHINOVIC; STRUYS; ABSALOM, 2018), o que pode ser reduzido pela injeção prévia de lidocaína (AXEL; SIMADIBRATA; IKAWARI, 2018).

De forma semelhante aos barbitúricos, o propofol diminui o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e a taxa metabólica cerebral, contribuindo para a cérebro-proteção em

casos de lesão cerebral e tumores, o que pode ser considerado um benefício adicional ao seu uso (BROHAN; GOUDRA, 2017).

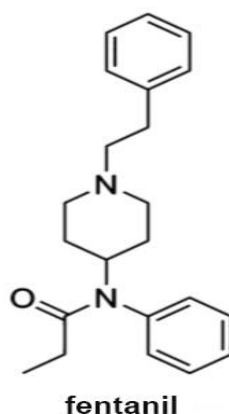
Seus parâmetros farmacocinéticos podem variar de acordo com características como peso, sexo e idade, em pacientes idosos a dose deve ser reduzida. Embora a metabolização desse fármaco aconteça no fígado por meio da hidroxilação, glicorunidação e sulfatação, e a excreção seja feita pelos rins, a doença renal crônica e a cirrose hepática não alteram significativamente a farmacocinética do propofol. Pacientes com função cardíaca comprometida podem ter os efeitos desse fármaco potencializados (NISHIZAWA; SUZUKI, 2018).

2.3.3 Fentanil

Esse fármaco pertence à classe dos opioides, que possui fortes efeitos analgésicos e poucos efeitos sedativos, sendo o fentanil (Figura 5) o principal representante da classe usado na sedação na EDA. Os efeitos desses fármacos são mediados pela sua ligação aos receptores opioides (μ , κ , δ e σ), distribuídos no sistema nervoso central e periférico, inibindo o neurotransmissor da dor por meio da diminuição dos níveis de Ca^{2+} intracelular. Cerca de 100 vezes mais potente que a morfina, o fentanil é lipossolúvel e tem seu início da ação em 1-2 minutos, e duração de 30-60 minutos (AXEL; SIMADIBRATA; IKAWARI, 2018).

Efeitos comuns no uso de opioides também são observados no uso do fentanil, como náusea, vômito, prurido e depressão respiratória (BURNS; CUNNINGHAM; MERCER, 2018). Os efeitos dos opiodes podem ser revertidos com o uso da naloxona, um antagonista dos receptores opioides. A metabolização do fentanil acontece no fígado e a sua excreção através da urina, em pacientes com doença renal crônica a farmacocinética permanece inalterada (AXEL; SIMADIBRATA; IKAWARI, 2018). O fentanil é frequentemente usado em associação com o propofol, reduzindo significativamente a sua dose, o tempo de recuperação e o risco de complicações (ZHANG; LU; WU, 2018).

Figura 5 – Estrutura química do fentanil



Fonte: BURNS, S. Mallory; CUNNINGHAM, Christopher W.; MERCER, Susan L.. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Fentanyl. **Acs Chemical Neuroscience**. [s.l.], p. 2428-2437. jun. 2018.

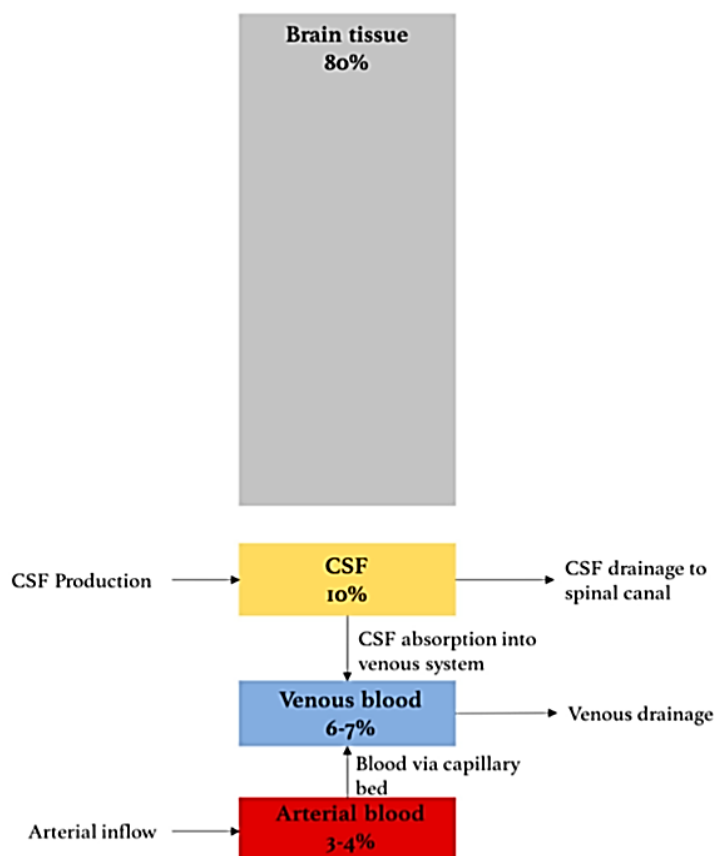
2.4 PRESSÃO INTRACRANIANA

Definida como a pressão do interior do crânio, a pressão intracraniana (PIC) começou a ser sistematicamente discutida a partir dos trabalhos de Alexander Monroe e George Kellie na virada do século XVIII, que postularam a doutrina que leva seus nomes, doutrina de Monroe-Kellie, mais tarde essa doutrina foi aprimorada por Harvey Cushing, e segundo ela o volume do interior do crânio é constante em condições normais, e a manutenção da PIC é dependente do volume do conteúdo presente no crânio. Esse conteúdo é composto por tecido cerebral, sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR) (Figura 6), e como o conteúdo do tecido cerebral é incompressível, o equilíbrio da PIC é mantido pela entrada de sangue arterial e saída de sangue venoso, assim como, pela produção e drenagem do LCR. O aumento em um dos três componentes por qualquer mecanismo pode levar a um aumento da PIC, da mesma forma, o surgimento de um quarto componente como um tumor, hemorragia intracraniana ou edema cerebral pode elevar a PIC superando a capacidade dos mecanismos compensatórios. (HARARY; DOLMANS; GORMLEY, 2018).

Os mecanismos compensatórios consistem da diminuição dos volumes de sangue e LCR, em crianças e adultos jovens estima-se que essa reserva compensatória seja equivalente a 60-80 mL, em idosos a reserva é de cerca de 100-140 mL. A complacência cerebral ou elastância são termos usados para descrever a relação entre a variação na pressão por unidade pela variação no volume, em situações de alta complacência e boas reservas compensatórias as mudanças no

volume geram nenhuma ou pouca mudança na PIC, já em casos em que os mecanismos compensatórios foram depletados, um pequeno aumento no volume levará a um rápido aumento da PIC (OERTEL; ANTES, 2018).

Figura 6 - Modelo de Monroe-Kellie do conteúdo intracraniano



Fonte: HARARY, Maya; DOLMANS, Rianne G.; GORMLEY, William. Intracranial Pressure Monitoring—Review and Avenues for Development. **Sensors**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.465-480, 5 fev. 2018.

O aumento da PIC pode levar a situações graves por meio de dois mecanismos principais:

- 1) O aumento da PIC reduz a pressão de perfusão cerebral (PPC), que é a diferença entre a PIC e a pressão arterial média (PAM) ($PPC = PAM - PIC$), levando a isquemia cerebral;
- 2) Um aumento da PIC significativo, pode levar a uma diferença de pressão entre o crânio e o canal espinhal suficiente para causar o deslocamento do tecido cerebral para o canal espinhal, processo denominado como herniação.

Esses quadros podem ser irreversíveis em minutos, levar a incapacidade ou até mesmo a morte (RAJESH; KINGSTON-HEPNER; KRISHNAKUMAR, 2017). Variações na PIC são esperadas em condições fisiológicas, mas a manutenção em níveis normais (Quadro 5) é importante para a prevenção de complicações. Elevações sustentadas acima de 22 mmHg por mais de 5 min são consideradas quadros de hipertensão intracraniana (HIC) (CADENA; SHOYKHET; RATCLIFF, 2017).

Quadro 5 – Valores normais para a pressão intracraniana

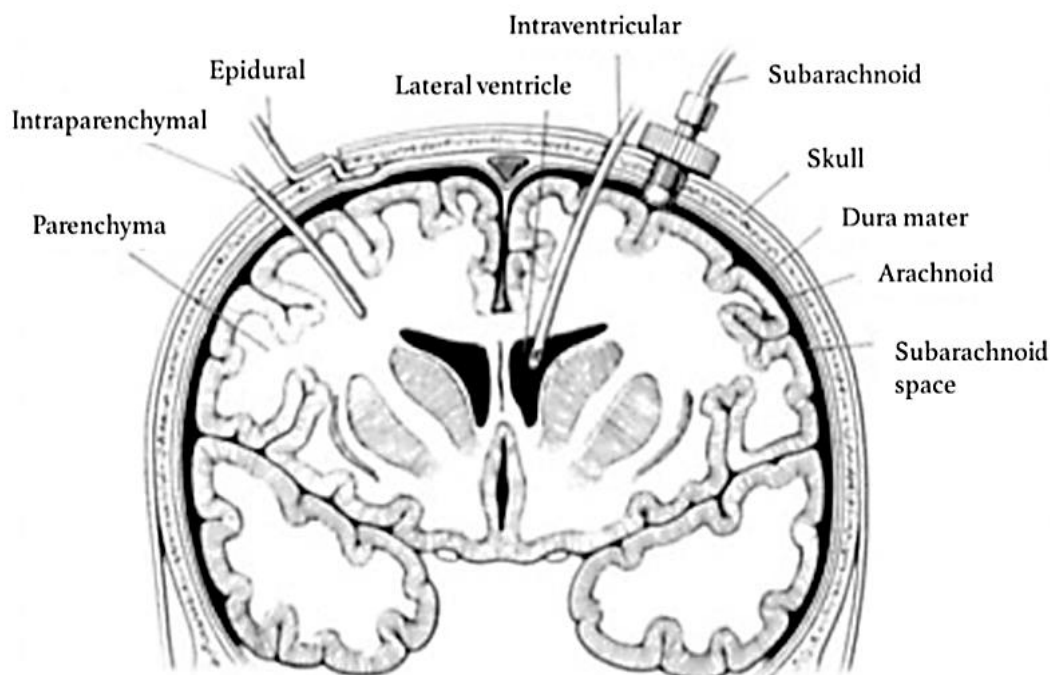
Faixa etária	Valores normais (mmHg)
Adultos	<10-15
Crianças	3-7
Bebês	1,5-6

Fonte: RAJESH, Ambika; KINGSTON-HEPNER, Miranda; KRISHNAKUMAR, Deepa. Raised intracranial pressure. **Paediatrics And Child Health**. [s.l.], p. 260-267. jun. 2017.

O aumento da pressão intracraniana é bem documentado em pacientes com quadros neurológicos agudos, como: tumor cerebral, hemorragia, lesão cerebral anóxica, encefalopatia tóxica ou viral, situações comumente associadas as lesões cerebrais. O monitoramento da PIC é essencial para o diagnóstico seguro, assim como, para guiar intervenções bem-sucedidas no tratamento desta patologia (KHAN et al., 2017).

Os métodos de monitoramento da pressão intracraniana podem ser divididos em métodos invasivos e não invasivos. Os métodos de monitoramento invasivo são geralmente classificados de acordo com a localização do monitor e com a tecnologia empregada (Figura 7). A escolha entre os dispositivos varia dependendo de fatores como familiaridade do cirurgião ao dispositivo, necessidade de drenagem do LCR, riscos associados e a disponibilidade do equipamento. Os tipos de dispositivos, suas vantagens e desvantagens são listadas no Quadro 6. Atualmente, o monitoramento da PIC é indicado em diversas situações de lesão cerebral, como na lesão cerebral traumática, hemorragia subaracnóidea, hematoma intracerebral e isquemia cerebral, sendo utilizado em casos em que o aumento da PIC seja passível de tratamento e a avaliação da PIC seja importante para guiar o tratamento e intervenções (SHAH et al., 2019).

Figura 7 – Locais de monitoramento invasivo da pressão intracraniana



Fonte: HARARY, Maya; DOLMANS, Rianne G.; GORMLEY, William. Intracranial Pressure Monitoring—Review and Avenues for Development. **Sensors**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.465-480, 5 fev. 2018.

O método padrão ouro para monitoramento da PIC é a ventriculostomia, que além de ser um método acurado, permite a drenagem do LCR diminuindo a pressão e a administração de fármacos. Por consistir em um método invasivo, complicações como riscos de hemorragia, infecção, obstrução, dificuldade de inserção e mal posicionamento são possíveis (KHAN et al., 2017).

O monitoramento da PIC tem benefícios clínicos claros, mas não há consenso se quando comparado ao monitoramento baseado nos exames neurológicos do paciente, achados de imagem e experiência do clínico, existem de fato vantagens. Alguns estudos associam que o monitoramento invasivo da PIC melhora a sobrevida, enquanto outros sugerem que o monitoramento não é benéfico, mas leva a piores resultados, como o aumento da taxa de mortalidade, maior tempo de internação, maiores custos e maiores riscos de complicações (HARARY; DOLMANS; GORMLEY, 2018).

Quadro 6 – Tipos de dispositivos de monitoramento invasivo da pressão intracraniana.

Tipo	Vantagens	Desvantagens
Ventriculostomia	Capaz de recalibrar, acurada, confiável, mais barata, capaz de drenar o LCR.	Risco de infecção e hemorragia.
Parenquimatoso	Menos invasivo que a ventriculostomia, acurado, confiável, rápido e fácil de inserir.	Não é capaz de recalibrar, incapaz de drenar o LCR e caro.
Parafuso subaracnóideo	Menos invasivo que a ventriculostomia.	Incapaz de drenar o LCR.
Subdural	Menos invasivo que a ventriculostomia.	Baixa acurácia e confiabilidade ao longo do tempo e incapaz de drenar o LCR.
Epidural	Menos invasivo que a ventriculostomia.	Baixa acurácia e confiabilidade ao longo do tempo e incapaz de drenar o LCR.

Fonte: Adaptado de: SHAH, Syed Omar et al. Monitoramento Invasivo da Pressão Intracraniana e Manejo da Hipertensão Intracraniana. In: LOFTUS, Christopher M. (Org.). **Emergências Neurocirúrgicas**. 3. ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações, 2019. Cap. 2.

Como as técnicas de monitoramento invasivo trazem diversos riscos de complicações, diferentes técnicas de monitoramento não invasivo têm sido propostas. As características ideais buscadas são o baixo custo, baixos riscos, a independência do usuário, a adequação em casos de emergência, e alta precisão (OERTEL; ANTES, 2018). As técnicas tradicionais são descritas no Quadro 7.

Além das metodologias tradicionais apresentadas no Quadro 7, atualmente encontra-se disponível a metodologia Brain4care®, cuja primeira versão de equipamento foi desenvolvida em 2010, e era denominado “minimamente invasivo” pois seu sensor era posicionado sob a pele e colado no osso craniano (VILELA, 2010). A partir de então o método foi aprimorado e atualmente é totalmente “não invasivo”, pois o sensor que capta as pequenas deformações do crânio apenas toca o couro cabeludo, na região parietal lateral à sutura sagital (Figura 8).

Quadro 7 - Métodos de monitoramento da pressão intracraniana de forma não invasiva

Tipo	Descrição	Vantagens	Desvantagens
Imagem por ressonância magnética	Permite a observação de mudanças nas estruturas anatômicas associadas ao aumento da PIC	Útil na triagem de pacientes que precisam de tratamento para diminuir a PIC após eventos agudos	Usuário-dependente
Tomografia computadorizada		Alta especificidade	Exposição a radiação e alto custo
Diâmetro da bainha do nervo óptico	Aumentos na PIC expandem o diâmetro da bainha do nervo óptico, que pode ser observada pelo ultrassom transocular	Alta sensibilidade e especificidade	Não pode ser realizado em pacientes com lesão de órbita ou no nervo óptico
Doppler transcraniano	O fluxo do sangue na artéria cerebral média é medido, e é calculada a PIC	Técnica segura e replicável	Requer treinamento para diminuir variações entre os analistas
Deslocamento da membrana timpânica	Correlaciona o movimento da membrana timpânica com a PIC	Permite o monitoramento em tempo real	Baixa taxa de sucesso, especialmente em idosos, e em pacientes com anormalidades anatômicas no ouvido médio
Fundoscopia	Permite visualizar o papiledema causado pela elevação da PIC	Usado para excluir casos de PIC elevada	Não detecta aumentos agudos da PIC
Eletroencefalograma	Detecta alterações na atividade neuronal causadas pelo aumento da PIC	Melhor método para detectar a atividade convulsiva	Necessita de treinamento
Potencial evocado visual	Luzes estimulam o sistema visual, e a atividade elétrica é captada por eletrodos	Boa correlação com a PIC	Procedimento complicado, e não deve ser usado na prática clínica para a detecção do aumento da PIC

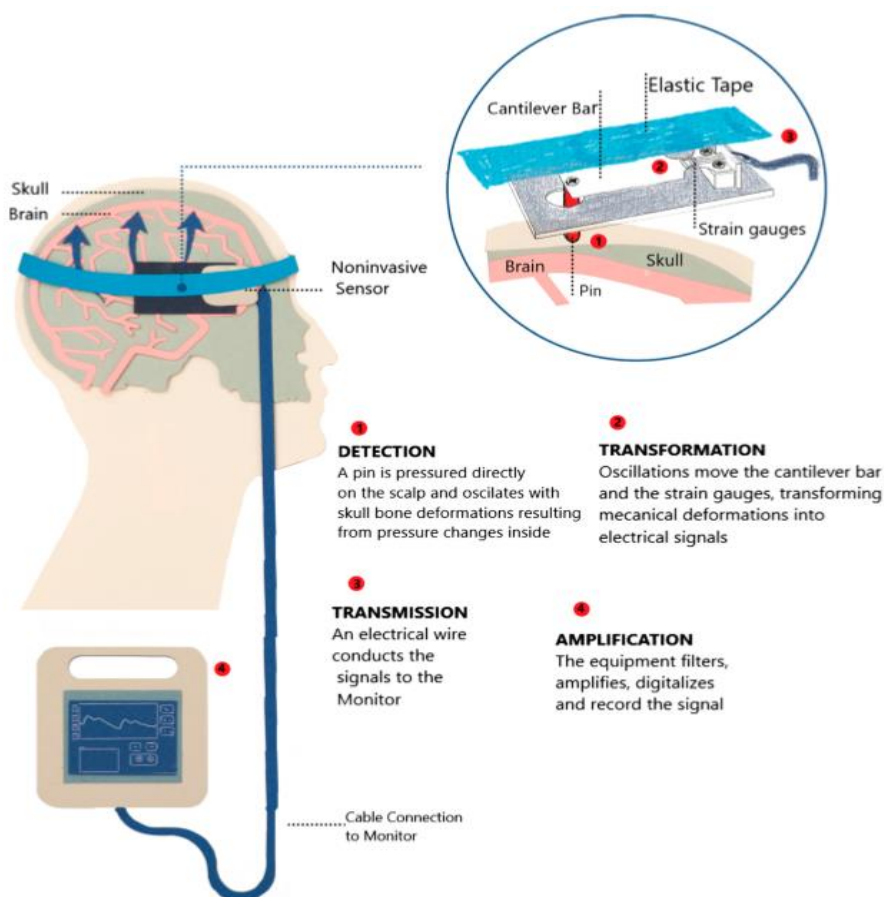
Fonte: Adaptado de: OERTEL, Joachim; ANTES, Sebastian. Intracranial Pressure Monitoring: Indications, Techniques, Interpretation. In: CINALLI, Giuseppe; OZEK, M. Memet; SAINTE-ROSE, Christian (Ed.). Pediatric Hydrocephalus. Cham: Springer, 2018. p. 1-27.

Esse sensor conhecido como *strain gauge* ou extensômetro mecânico, é baseado na variação elétrica de um fio metálico quando submetido a uma solicitação mecânica, sendo usado para detectar deformações no crânio resultantes de mudanças da PIC, e produzindo informações contínuas sobre as ondas da PIC e não valores de pressão em mmHg (FRIGIERI et al., 2018)

Alguns autores apontam que a dependência dos valores de médios da PIC (expressos em mmHg) para a definição do tratamento clínico, seria um dos motivos pelos quais os benefícios do monitoramento da pressão intracraniana não tiveram o benefício clínico inicialmente esperado, por tornar o tratamento reativo e não proativo. Deste modo, tem se voltado a atenção para a análise das ondas da PIC (análise

morfológica), que permite verificar como está a curva volume-pressão de um paciente a um dado momento, fazer inferências sobre a complacência intracraniana e rastrear o esgotamento da reserva compensatória do sistema (HARARY; DOLMANS; GORMLEY, 2018).

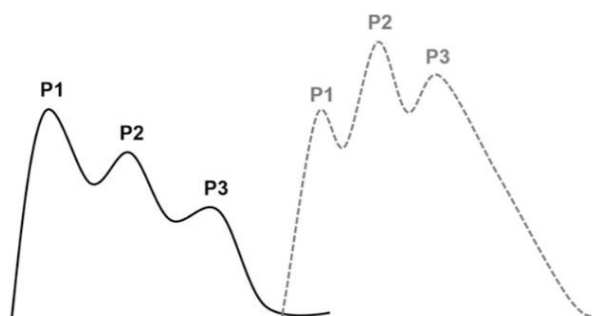
Figura 8 - Esquema que demonstra o método Brain4care® de monitoramento não invasivo da pressão intracraniana



Fonte: BALLESTERO, Matheus Fernando Manzolli et al. Prediction of intracranial hypertension through noninvasive intracranial pressure waveform analysis in pediatric hydrocephalus. **Child's Nervous System**. [s.l.], p. 1517-1524. set. 2017.

A onda da PIC possui três picos característicos, o pico P1 ou onda de percussão gerada pela transmissão da pressão arterial do plexo coroide aos ventrículos, o pico P2 ou onda tidal, relacionado a complacência cerebral, e o pico P3 ou onda dicrótica, associado ao fechamento da válvula aórtica. Em condições normais a relação entre os três picos é $P1 > P2 > P3$ (Figura 9), mas, em condições de aumento da pressão intracraniana e diminuição da complacência cerebral, a morfologia é alterada gradualmente, aumentando a razão $P2/P1$, com a eventual superação do pico P1 pelo P2 (BALLESTERO et al., 2017).

Figura 9 – Morfologia da onda da pressão intracraniana em condições normais (linha sólida) e em condições patológicas (linha tracejada)



Fonte: OERTEL, Joachim; ANTES, Sebastian. Intracranial Pressure Monitoring: Indications, Techniques, Interpretation. In: CINALLI, Giuseppe; OZEK, M. Memet; SAINTE-ROSE, Christian (Ed.). **Pediatric Hydrocephalus**. Cham: Springer, 2018. p. 1-27.

3 METODOLOGIA

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi avaliado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa (CEP-UEPG) por meio da Plataforma Brasil, e aprovado dia 27 de julho de 2018 (número do parecer: 2.788.026) (Anexo A). Os pacientes que realizaram o exame de endoscopia digestiva alta foram convidados a serem voluntários da pesquisa, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo B) foi assinado e demais dúvidas foram sanadas.

3.2 SELEÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS

Foram selecionados pacientes que realizaram o exame de endoscopia digestiva alta de ambos os sexos. Esses pacientes foram divididos em dois grupos: propofol e midazolam, sendo o tipo de sedação definido de acordo com critérios médicos.

Os critérios de exclusão foram: pacientes com idade inferior a 18 anos sem autorização dos pais ou responsável, pacientes que realizaram o exame sem o uso de sedação, e pacientes que decidirem não dar continuidade a sua participação durante a pesquisa.

A pesquisa foi realizada em uma clínica especializada privada da cidade de Ponta Grossa – PR (Clínica Acras Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva). O tamanho amostral foi estabelecido como amostra de conveniência conforme atendimento realizado nesta clínica, a pesquisa teve início em novembro de 2018 e foi finalizada em agosto de 2019. Os resultados da endoscopia digestiva alta foram coletados para complementar os resultados desta pesquisa.

O n amostral foi definido como amostra de conveniência, 80 voluntários participaram da pesquisa, mas, os dados de apenas 60 pacientes foram considerados para análise estatística, devido à amostras de qualidade insuficiente.

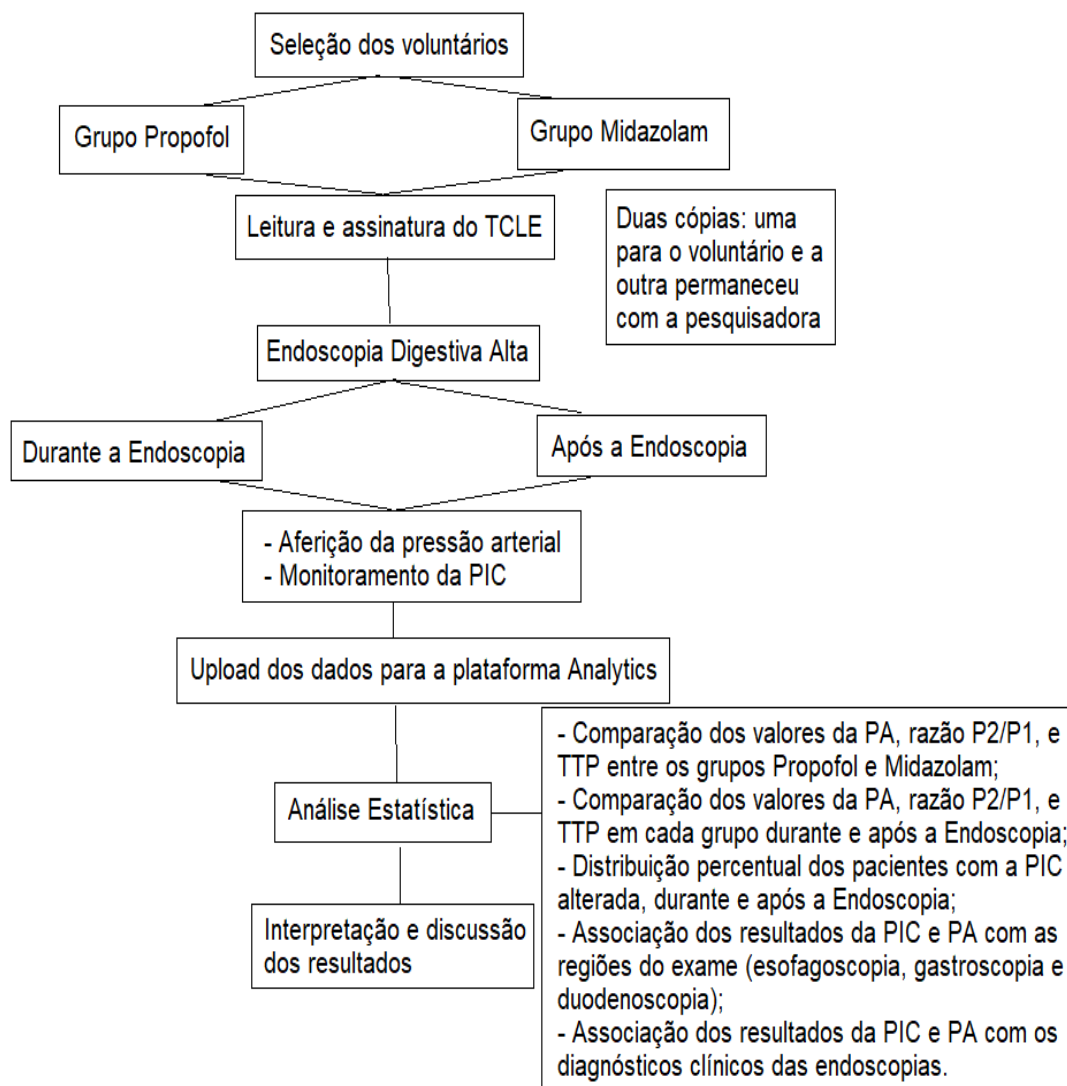
3.3 AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

A pressão arterial (PA) foi aferida com o auxílio do esfigmomanômetro, antes e após a realização do exame.

3.4 MONITORAMENTO DA PRESSÃO INTRACRANIANA

A pressão intracraniana foi monitorada por meio do equipamento de monitoramento da pressão intracraniana não invasivo, desenvolvido pela empresa Brain4care®, modelo BcMM-1500-R. Os monitoramentos foram realizados em dois momentos, durante e após a EDA, com duração de cerca de 3 minutos cada. Durante os dois monitoramentos todos os pacientes permaneceram em decúbito lateral esquerdo, sendo que o sensor foi posicionado do lado direito da cabeça em todos os casos. Os arquivos contendo os dados das ondas da PIC foram armazenados em um computador e posteriormente foi feito o upload para a plataforma Brain4care *Analytics* a qual gerou para cada monitoramento, o valor médio da razão P2/P1 para cada minuto de monitoramento em cada paciente, assim como os valores do *time to peak* (TTP), o número de pulsos cardíacos e o tamanho da amostra aproveitada pelo sistema. Os minutos contendo amostra insuficiente ou de qualidade inadequada devido a movimentações dos pacientes não tiveram esses dados calculados pelo *Analytics*. Nos monitoramentos em que os dados foram calculados em mais de um minuto tiveram tais informações expressas pela sua média. A seguir, o fluxograma da Figura 10 ilustra as etapas da pesquisa:

Figura 10 – Fluxograma de trabalho



Fonte: A autora (2019).

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados referentes as características gerais da amostra, como idade e gênero, foram comparados com os testes t Student não pareado (variáveis quantitativas) e χ^2 (variável nominal).

Para a análise dos pacientes que utilizaram propofol e midazolam, considerando a pressão arterial (sistólica e diastólica), pressão intracraniana não invasiva (P2/P1) e TTP (*time to peak*) foram realizados o teste de Mann-Whitney (comparação entre os grupos) e Wilcoxon (comparação entre o mesmo grupo em

diferentes momentos de aferição). A opção pelos modelos não-paraméricos aplicados a estas variáveis quantitativas, foi feita, uma vez que os dados, mesmos após transformação logarítmica, predominantemente não apresentaram uma distribuição normal (teste de Kolmogorov-Smirnov, $p < 0,05$).

A distribuição percentual entre os indivíduos (independente do grupo) com alteração da pressão intracraniana não invasiva durante e depois da endoscopia digestiva e a pressão arterial antes e depois do exame foi analisada com o modelo não-paramétrico de McNemar para dados qualitativos nominais pareados. O critério para a definição da pressão intracraniana como alterada ou não alterada, baseou-se no fato de que em condições normais a relação entre os picos da onda da PIC é $P1 > P2 > P3$, valores iguais a 1 representam o igualamento entre os picos P1 e P2, e valores superiores a 1 representam uma superação do pico P1 pelo pico P2 (BALLESTERO et al., 2017), desta forma, os pacientes com razão $P2/P1 < 1$ foram considerados como não alterados, e pacientes com a razão $P2/P1 \geq 1$ foram considerados como alterados.

Para a análise da pressão arterial, usou-se os critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Cardiologia (AAC) e pela Associação Americana do Coração (AHA) (ACC/AHA HYPERTENSION GUIDELINE WRITING COMMITTEE, 2018), e definiu-se como pacientes normotensos os que apresentaram valores de pressão sistólica e diastólica iguais ou menores que 120 e 80 mmHg, respectivamente. Pacientes com valores de pressão sistólica igual ou acima de 130 mmHg, e diastólica igual ou acima de 90 mmHg, foram considerados hipertensos (tanto para a alteração em uma das pressões como para ambas).

A associação entre pressão intracraniana não invasiva (não alterada e alterada) pressão arterial (normotenso e hipertenso), de acordo a região do exame e diagnóstico clínico (variáveis qualitativas nominais) foi realizada com o teste de χ^2 .

Para ambas as análises, a comparação foi feita em relação aos dados de pressão arterial e pressão intracraniana após a EDA. A primeira análise relacionou a presença de achados endoscópicos nas três regiões do exame: esofagoscopia, gastroscopia e duodenoscopia, com a alteração ou não alteração da razão $P2/P1$, e a normotensão ou hipertensão arterial. Para a segunda análise, as conclusões da EDA foram divididas em três grupos, lesões associadas a processo inflamatório, alterações anatômicas, e lesões associadas a pré-malignidade. No primeiro grupo foram lotadas

as esofagites (incluindo a EoE), pangastrites, duodenites, úlceras gástricas e duodenais, no segundo grupo foram incorporadas a hérnia hiatal, a funduplicatura gástrica e a gastrectomia parcial, e no terceiro grupo, o esôfago de Barrett e a presença de pólipos gástricos. Houveram pacientes com diagnósticos presentes em um, dois, assim como, nos três grupos.

O nível de significância adotado foi de 5%. Todos os cálculos foram realizados com dois programas específicos (IBM®-SPSS® versão 21, IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS, Armonk, NY: IBM Corp, USA; e GraphPad Prism version 7.00 for Windows, GraphPad Software, La Jolla, California, USA).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O n amostral analisado estatisticamente nessa pesquisa foi de 60 voluntários, na Tabela 1 são apresentadas as características e número de voluntários dos dois grupos dessa pesquisa: grupo propofol e midazolam. Não houve diferença significativa em relação a idade média ou gênero entre os dois grupos.

Tabela 1 - Características gerais da amostra de pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta de uma clínica especializada privada na cidade de Ponta Grossa, 2019.

Variáveis	Sedação		Valor de P
	Propofol	Midazolam	
Idade em anos (média±DP) [‡]	54,2 ± 18,6	54,8 ± 17,6	0,896 ^{ns}
Gênero (%) [†]			
Masculino	13 (35)	10 (43)	0,518 ^{ns}
Feminino	24 (65)	13 (57)	
Total	37 (100)	23 (100)	
Volume de medicação em mL (média±DP) [‡]	16,7 ± 5,2	1,6 ± 0,4	

[‡]t *student*; [†] χ^2 ; ^ssignificativo; ^{ns}não significativo

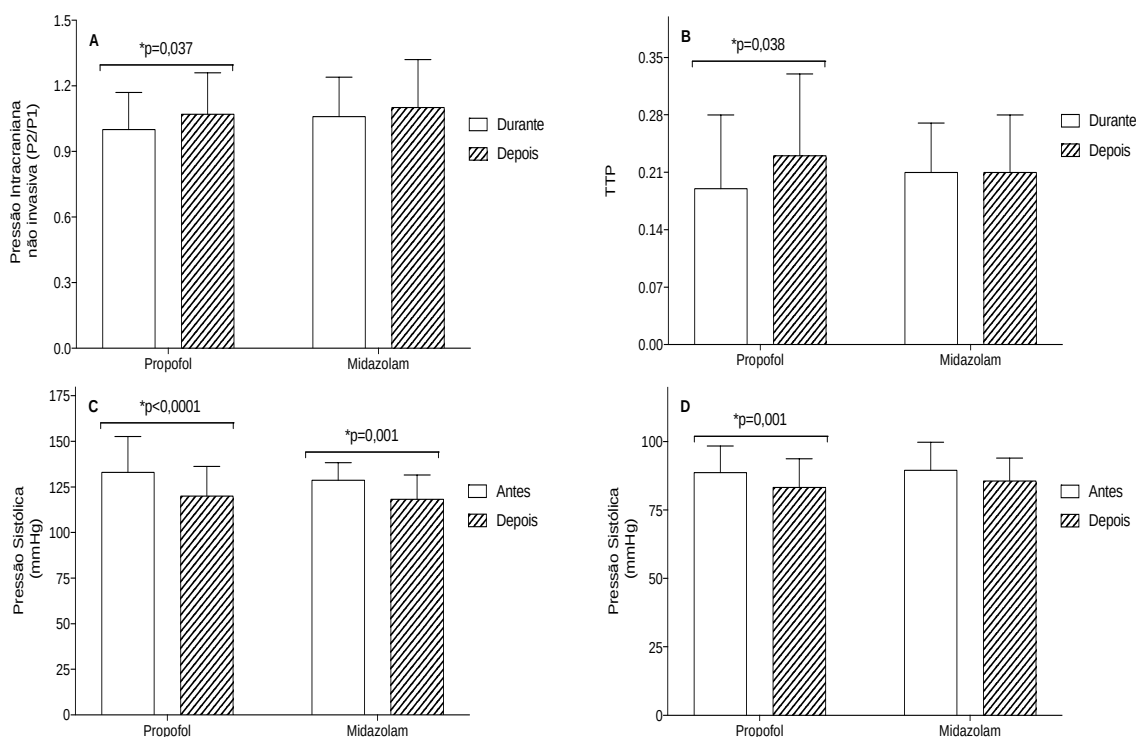
Nota: 20 pacientes foram excluídos por não terem apresentado amostra suficiente para a análise da razão P2/P1 no monitoramento durante ou após a endoscopia, ou não terem o exame concluído.

Fonte: A autora (2019).

O volume médio de fármaco administrado em cada grupo também é apresentado pela Tabela 1, sendo que, alguns pacientes do grupo propofol também fizeram uso de fentanil em pequenas quantidades conforme critérios dos anestesistas.

A Figura 11 apresenta os resultados obtidos na comparação da razão P2/P1, TTP, pressão sistólica e pressão diastólica de forma intergrupar (comparação entre os grupos propofol e midazolam) e intragrupal (comparação dentro de cada grupo em relação a durante e após a EDA).

Figura 11 - Média e desvio padrão dos valores de pressão intracraniana não invasiva (A); *time to peak* (TTP) (B); pressão arterial sistólica (C) e diastólica (D) obtidos de pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta de uma clínica especializada privada na cidade de Ponta Grossa, 2019. Comparação entre os grupos, diferença não significativa ($p>0,05$), teste de Mann-Whitney. Comparação entre o mesmo grupo em diferentes momentos ($*p<0,05$, diferença significativa), teste de Wilcoxon.



Fonte: A autora (2019).

Os gráficos A, B, C, e D apresentados acima mostram que não houve diferença significativa entre os grupos midazolam e propofol (comparação intergrupo), quanto a relação P2/P1, ao TTP, a pressão sistólica e diastólica. Alnemari et al. (2017) afirmam que o propofol e o midazolam tem efeitos equivalentes sobre a redução da PIC e a redução da PPC. Os resultados dos gráficos A e B, por meio da análise da razão P2/P1 e TTP endossam a afirmação de que ambos os fármacos possuem efeitos similares na redução da PIC, pois os parâmetros apresentados pelos gráficos relacionam-se ao comportamento da PIC, mostrando que não houve diferença significativa com o uso dos diferentes fármacos, propofol e midazolam.

O TTP é um parâmetro auxiliar na determinação da complacência cerebral, à medida que ele indica na onda da PIC qual é o tempo até o surgimento do pico mais alto. Quanto maior o valor, maiores as chances do maior pico ser o pico P2. Trata-se de um novo parâmetro proposto pela Metodologia Brain4care®, sobre o qual ainda não existem estudos publicados. Os resultados da análise desse parâmetro são

apresentados pelo gráfico B da Figura 11, não havendo diferença significativa na comparação intergrupos.

Os gráficos C e D mostram que não houve diferença significativa entre a pressão sistólica e diastólica, na comparação entre os grupos midazolam e propofol. A pressão arterial foi aferida em dois momentos, antes e após a EDA, desta forma, a ausência de diferença significativa entre esses grupos na aferição antes da EDA, era esperada, pois nenhuma intervenção médica havia sido realizada. Em relação a aferição da pressão arterial após a EDA, Keerthy et al. (2014) afirma que o midazolam em doses usuais causa efeitos mínimos na dinâmica respiratória e cardiovascular em pacientes classificados como ASA I e II, e o propofol pode diminuir a pressão arterial média sem afetar a frequência cardíaca, sendo a hipotensão dose-dependente, transitória, raramente necessitando de uma correção farmacológica. Dessa forma, os resultados dos gráficos C e D podem ser explicados pelos efeitos cardiovasculares mínimos no uso do midazolam, e pelo uso de doses de propofol insuficientes para causar uma diminuição da pressão arterial estatisticamente significativa em relação ao midazolam.

Na comparação intragrupos (comparação entre os parâmetros durante e após a EDA para a razão P2/P1 e TTP, e comparação entre antes e após a EDA para a PA sistólica e diastólica), houve uma diferença significativa para os quatro parâmetros (gráficos A, B, C e D da Figura 11) no grupo propofol, mas não para o grupo midazolam, no qual encontrou-se diferença significativa entre os momentos apenas para PA sistólica.

Spitzfaden, Jimenez e Tobias (1999) afirmam que apesar de vários estudos mostrarem uma diminuição da PIC com o uso do propofol, o uso desse fármaco também provoca uma diminuição da PAM, que pode resultar numa diminuição na PPC. Se a diminuição da PAM não for prevenida com a administração de vasoconstritores, a diminuição na PPC pode levar a um reflexo de vasodilatação cerebral para a manutenção do FSC resultando num aumento da PIC, anulando a diminuição da PIC causada pela diminuição da taxa de metabolismo de oxigênio cerebral.

Corroborando com esta afirmação, Abdalla (2018) exprime que o propofol causa hipotensão sistêmica por meio da vasodilatação arteriolar e venosa, assim como, diminui a taxa de metabolismo cerebral de oxigênio, causando no cérebro vasoconstrição, diminuição do FSC, do volume sanguíneo cerebral e da PIC. A

hipotensão que acompanha o uso do propofol também pode diminuir a PPC. Tais afirmações vão de encontro aos resultados obtidos nessa pesquisa, pois os gráficos C e D (Figura 11) mostram uma diminuição significativa na pressão sistólica e diastólica no grupo propofol, e os gráficos A e B, mostram um aumento significativo na relação P2/P1, relacionada a pressão intracraniana, e no TTP que acompanhou a variação ocorrida na razão P2/P1.

Na comparação intragrupos, também houve diminuição significativa da PA sistólica no grupo midazolam, sem, no entanto, haver alteração na pressão diastólica, na razão P2/P1 e no TTP. Assim como o propofol, o midazolam possui efeitos cardiovasculares, Abdalla (2018) destaca que os benzodiazepínicos causam dilatação venosa, diminuindo o retorno venoso, causando discreta diminuição do débito cardíaco e da pressão arterial, com um ligeiro aumento da frequência cardíaca.

Abdalla (2018) afirma ainda que a hipotensão comumente causada pelo propofol, não é acompanhada pelo aumento da frequência cardíaca, devido a atenuação do reflexo barorreceptor. Em contrapartida, Franchi, Mazzetti e Scolletta (2018) apontam que o midazolam não afeta a resposta simpática do barorreflexo à hipotensão, havendo um aumento quase imediato da frequência cardíaca e contratilidade, com a mobilização de sangue, como por exemplo do baço, para a circulação central.

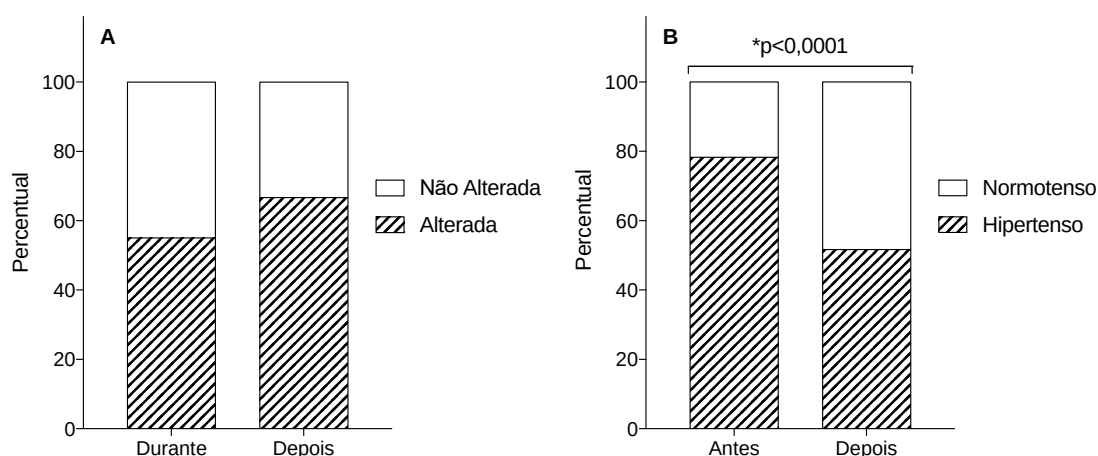
Essa divergência de efeitos nos barorreceptores causados pelo propofol e midazolam, pode estar refletida dos gráficos C e D. Pois, a diminuição significativa das pressões sistólica e diastólica observadas após o uso do propofol possivelmente estão associadas a ação desse fármaco na atenuação dos barorreceptores, e no caso do midazolam, a diminuição significativa apenas da pressão sistólica, pode estar relacionada a resposta normal dos barorreceptores a hipotensão.

Frölich et al. (2011), em sua pesquisa a respeito das características hemodinâmicas do propofol, midazolam e dexmedetomidina, encontraram resultados semelhantes, diminuições significativas na pressão sistólica e diastólica com o uso do propofol, enquanto o midazolam manteve a pressão arterial durante o estudo.

Em relação aos efeitos do midazolam sobre a PIC, os gráficos A e B (razão P2/P1 e TTP) mostram que não houve uma diferença significativa entre durante e após a EDA, esse resultado está de acordo com Abdalla (2018), que afirma que o midazolam provoca uma diminuição da taxa de metabolismo do oxigênio cerebral menor que a causada pelo propofol, não alterando a PIC.

O gráfico seguinte (Figura 12) apresenta uma distribuição percentual, do número de indivíduos normotensos e hipertensos, antes e após a EDA, e número de indivíduos alterados e não alterados em relação a pressão intracraniana, durante e após a EDA.

Figura 12 - Distribuição percentual. (A) alteração da pressão intracraniana não invasiva (não alterada e alterada) durante e depois o exame de endoscopia digestiva alta. (B) pressão arterial (normotenso e hipertenso) antes e depois do exame * $p < 0,05$, diferença significativa, McNemar.



Fonte: A autora (2019)

Os resultados dessa distribuição percentual evidenciam que não houve uma diferença significativa na relação P2/P1 durante a após o exame quando se comparam todos os pacientes sem distinção de grupos (A), contudo, na comparação entre o número de pacientes hipertensos antes e após o exame (B), tivemos um resultado significativo. Após o exame, o número de pacientes com a pressão arterial acima do normal diminuiu.

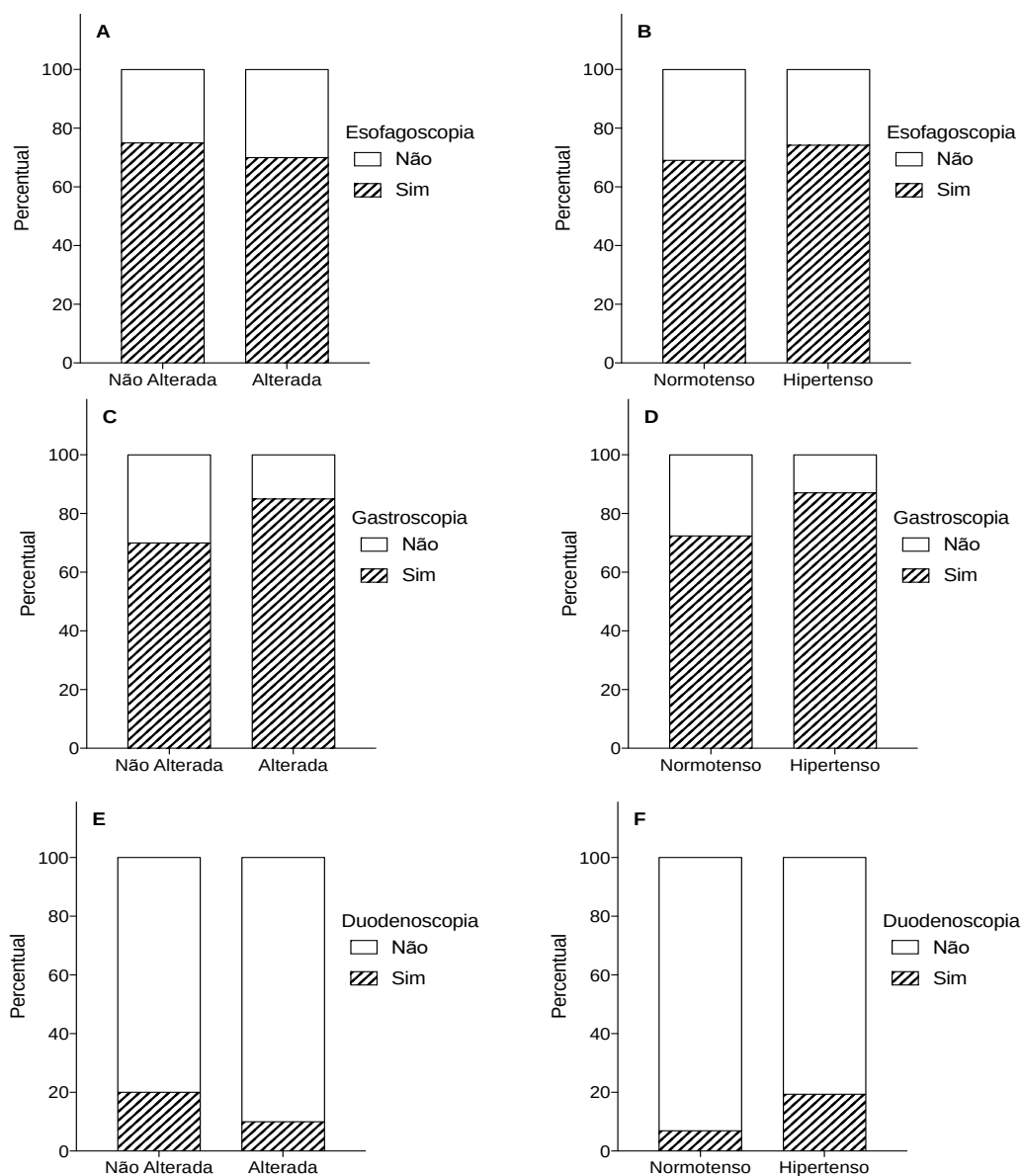
Stefanits, Reinprecht e Klein (2019) explicam que a autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, é a capacidade da vasculatura cerebral em manter estável o fluxo sanguíneo cerebral apesar de mudanças na pressão de perfusão cerebral. Assim, quando a autorregulação está intacta, um aumento da PA produz vasoconstrição, diminuição do volume sanguíneo cerebral, e diminuição da PIC. Já, quando há uma diminuição da PA, os efeitos são contrários. Entretanto, quando o mecanismo de autorregulação sofre alguma perturbação, os aumentos da PA são transmitidos para o compartimento intracraniano, produzindo um aumento da PIC. Dessa forma, o fato

de que apenas houve diferença significativa para a pressão arterial, indica que a pressão intracraniana não acompanhou a variação desse parâmetro como seria esperado em pacientes com uma autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral normal, o que pode sugerir uma perturbação no sistema de autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral em alguns pacientes.

Da mesma forma, a ansiedade dos pacientes frente a realização do exame também deve ser considerada. Ifeagwazi, Egberi e Chukwuorji (2017) afirmam que a reatividade emocional está implicada na pressão arterial, e respostas emocionais inadequadas a estímulos estressantes estabelecem alterações psicofisiológicas, que podem eventualmente elevar a pressão arterial. Assim, o aumento da pressão arterial antes do exame, pode ter sido consequência da ansiedade ocasionada pela perspectiva da realização do exame, e a sua diminuição após a realização do mesmo, como consequência do encerramento do estímulo da ansiedade.

Utilizando os mesmos critérios para a divisão dos pacientes como alterados e não alterados quanto a pressão intracraniana (razão P2/P1), e normotensos e hipertensos para a pressão arterial, comparou-se tais resultados obtidos após a realização da EDA, com a presença de achados endoscópicos nas três regiões do exame (Figura 13): esofagoscopia (A e B), gastroscopia (C e D) e duodenoscopia (E e F):

Figura 13 - Distribuição percentual da alteração da pressão intracraniana não invasiva (não alterada e alterada) pressão arterial (normotenso e hipertenso) de acordo a região do exame. (A) e (B) Esofagoscopia; (C) e (D) Gastrosopia; e (E) e (F) Duodenoscopia. Diferença não significativa ($p>0,05$), teste χ^2 .



Fonte: A autora (2019).

Houve pacientes com achados diagnósticos em apenas uma dessas regiões do exame, assim como, em duas, ou nas três. Não houve diferença significativa em nenhuma das comparações, mostrando que não houve relação entre a distribuição de patologias no sistema digestório com a PIC e a PA.

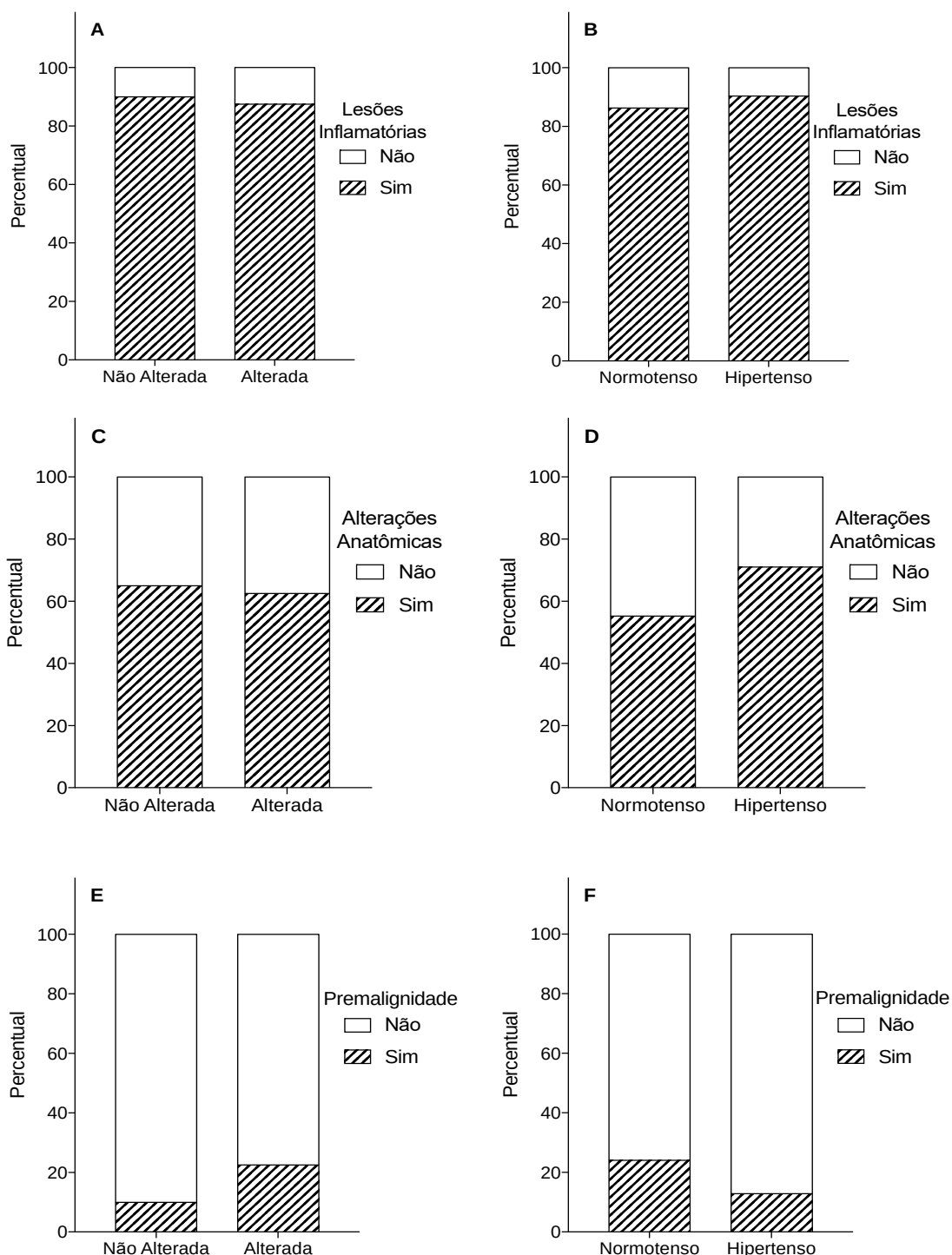
Mukhtar, Nawaz e Abid (2019) afirmam que apesar da alta prevalência, a patofisiologia das doenças gastrointestinais não é bem entendida, restringindo as ferramentas diagnósticas e as terapias aos sintomas. Os complexos mecanismos que

envolvem a comunicação entre o trato gastrointestinal e o cérebro desempenham um papel importante na patogênese dessas doenças, assim como, no seu entendimento.

Keshavarzi et al. (2017) apontam que o aumento da PIC causa grande aumento na atividade simpática, responsável por diversos sintomas periféricos e gastrointestinais, entre eles, mudanças na motilidade gastrointestinal, na absorção de água e eletrólitos. Distúrbios gastrointestinais como motilidade anormal e alterações da mucosa, podem causar úlceras, inflamação, e aumento da permeabilidade intestinal. Entretanto, nossos resultados não mostraram uma relação entre o aumento da PIC e os achados presentes na esofagoscopia, gastroscopia e duodenoscopia.

Deste modo, a análise seguinte (Figura 14) relaciona o aumento da PIC e PA com as doenças diagnosticadas pela EDA, que foram divididas em três grupos, lesões associadas a processo inflamatório (A e B), alterações anatômicas (C e D), e lesões associadas a pré-malignidade (E e F). Houveram pacientes com diagnósticos presentes em um, dois, assim como, nos três grupos.

Figura 14 - Distribuição percentual da alteração da pressão intracraniana não invasiva (não alterada e alterada) pressão arterial (normotenso e hipertenso) de acordo com o diagnóstico. (A) e (B) Lesões inflamatórias; (C) e (D) Alterações anatômicas; e (E) e (F) Lesões associadas à pré-malignidade. Diferença não significativa ($p>0,05$), teste χ^2 .



Fonte: A autora (2019).

A partir dos resultados obtidos, verificou-se que não houve resultado significativo, isto é, as alterações na pressão intracraniana e pressão arterial

encontradas, não foram associadas a presença de lesões associadas a inflamação, a pré-malignidade, e a alterações anatômicas.

Wan et al. (2017) afirmam que a *H. pylori*, infecção bacteriana crônica mais comum, se manifesta principalmente por meio das doenças gastrointestinais (incluindo gastrite crônica, úlceras pépticas e cânceres gástricos), mas também pode estar associada a obesidade, diabetes mellitus, rigidez arterial e doenças cardiovasculares. O autor aponta que poucos estudos realizados associam o *H. pylori* e a hipertensão arterial, sendo que os resultados desses estudos foram controversos. Na pesquisa desenvolvida pelos autores citados, houve uma associação positiva entre a infecção pela *H. pylori* e a hipertensão arterial. O estudo de Migneco et al. (2003) encontrou resultados similares, apontando que a erradicação da infecção pela *H. pylori* em pacientes hipertensos reduziu significativamente a pressão arterial sistólica e diastólica desses pacientes.

Entretanto, essa pesquisa não contou com os resultados laboratoriais das biópsias e com o histórico médico dos pacientes, impedindo uma análise direta da relação da hipertensão arterial e pressão intracraniana com a presença da bactéria

A necessidade de jejum para a realização do exame colabora com a veracidade das conclusões tomadas a partir dos resultados dessa pesquisa, pois elimina possíveis ações de outros medicamentos e alimentos, sob a pressão arterial, assim como sob a PIC.

5 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos nessa pesquisa, podemos concluir que na sedação moderada para a endoscopia digestiva alta, não existem diferenças significativas na pressão arterial e na pressão intracraniana, quanto ao uso do propofol e do midazolam.

Os achados diagnósticos da endoscopia digestiva alta não influenciam na PA ou na PIC.

O propofol altera a PIC, elevando a razão P2/P1 e o TTP após o procedimento endoscópico. O propofol reduz a PA sistólica e a PA diastólica ao final do procedimento endoscópico.

O midazolam reduz PA sistólica, mas não altera PA diastólica ou parâmetros da PIC após endoscopia digestiva alta.

A presente pesquisa apresenta uma análise nunca antes realizada e, portanto, inovadora. Os resultados indicam grande potencial de aplicação da Metodologia Brain4care®, que, com apenas três minutos de monitoramento oferece dados em tempo real da pressão intracraniana dos pacientes de forma segura, o que pode ser uma informação complementar para a decisão do médico na avaliação do risco-benefício de cada tipo de sedação para cada paciente.

Tendo em vista que esta pesquisa demonstrou um aumento significativo da pressão intracraniana, após a realização da EDA com o uso do propofol, deve-se considerar outra opção de sedação em pacientes que mediante ao monitoramento prévio à EDA, possuam uma relação entre P2/P1 aumentada, e por consequência uma alteração na pressão intracraniana.

Sugere-se a possibilidade de inclusão do monitoramento da PIC na rotina médica como um sinal vital a ser monitorado, assim como, o estudo da relação de outros medicamentos com a PIC, quanto aos seus efeitos e segurança.

REFERÊNCIAS

ABDALLA, Mohamed. Pharmacology of Non-opioid Intravenous Anesthetics. In: FARAG, Ehab et al (Ed.). **Basic Sciences in Anesthesia**. Cham: Springer, 2018. p. 107-121.

ACC/AHA HYPERTENSION GUIDELINE WRITING COMMITTEE. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Hypertension**, [s.l.], v. 71, n. 6, p.13-115, jun. 2018.

ALNEMARI, Ahmed M. et al. A Comparison of Pharmacologic Therapeutic Agents used for the Reduction of Intracranial Pressure Following Traumatic Brain Injury. **World Neurosurgery**. [s.l.], p. 509-528. jul. 2017.

AMERICAN SOCIETY FOR GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY. Guidelines for sedation and anesthesia in GI endoscopy. **Gastrointestinal Endoscopy**. [s.l.], p. 327-377. fev. 2018.

AXEL, Benvenuto; SIMADIBRATA, Marcellus; IKAWARI, Dina. Sedation in Gastrointestinal Endoscopy. **The Indonesian Journal Of Gastroenterology Hepatology And Digestive Endoscopy**. [s.l.], p. 97-101. ago. 2018.

BALLESTERO, Matheus Fernando Manzolli et al. Prediction of intracranial hypertension through noninvasive intracranial pressure waveform analysis in pediatric hydrocephalus. **Child's Nervous System**. [s.l.], p. 1517-1524. set. 2017.

BROHAN, Janette; GOUDRA, Basavana G.. The Role of GABA Receptor Agonists in Anesthesia and Sedation. **Cns Drugs**. [s.l.], p. 845-856. out. 2017.

BURNS, S. Mallory; CUNNINGHAM, Christopher W.; MERCER, Susan L.. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Fentanyl. **Acs Chemical Neuroscience**. [s.l.], p. 2428-2437. jun. 2018.

CADENA, Rhonda; SHOYKHET, Michael; RATCLIFF, Jonathan J.. Emergency Neurological Life Support: Intracranial Hypertension and Herniation. **Neurocritical Care**. [s.l.], p. 82-88. set. 2017.

DAIRI, Laura; SIREGAR, Gontar Alamsyah; SUNGKAR, Taufik. The Comparision of Serum Malondialdehyde Level Between *H. pylori* Positive and *H. pylori* Negative Gastritis Patients. **The Indonesian Journal Of Gastroenterology Hepatology And Digestive Endoscopy**. [s.l.], p. 03-06. abr. 2018.

EKSERT, Sami et al. Safety of midazolam-propofol combination for sedation in pediatric patients undergoing gastrointestinal endoscopy. **Medicine Science International Medical Journal**. [s.l.], p. 716-719. maio 2019.

FERRARI JUNIOR, Angelo Paulo. **Atlas de Endoscopia Digestiva**. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2009. 392 p.

FRANCHI, Federico; MAZZETTI, Loredana; SCOLLETTA, Sabino. Sedation and Hemodynamics. In: GAUDIO, Angelo Raffaele de; ROMAGNOLI, Stefano (Ed.). **Critical Care Sedation**. Cham: Springer, 2018. p. 155-166.

FRIGIERI, Gustavo et al. Analysis of a Non-invasive Intracranial Pressure Monitoring Method in Patients with Traumatic Brain Injury. In: HELDT, Thomas (Ed.). **Intracranial Pressure & Neuromonitoring XVI**. Cham: Springer, 2018. p. 107-110.

FRÖLICH, Michael A. et al. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers. **Journal Of Clinical Anesthesia**. [s.l.], p. 218-223. maio 2011.

GRANGER, D. Neil; MORRIS, James D.; KVIETYS, Peter R.. **Physiology and Pathophysiology of Digestion**. San Rafael: Morgan & Claypool Life Sciences, 2018.

HALL, Sara N.; APPELMAN, Henry D.. Autoimmune Gastritis. **Archives Of Pathology & Laboratory Medicine**. [s.l.], p. 1327-1331. nov. 2019.

HARARY, Maya; DOLMANS, Rianne G.; GORMLEY, William. Intracranial Pressure Monitoring—Review and Avenues for Development. **Sensors**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.465-480, 5 fev. 2018.

HASHIBA, Luis Akio; SOBRAL, Mário de Jesus Lemos de; CORREIA, Fabiano de Almeida. Estrutura do Endoscópio. In: AVERBACH, Marcelo et al (Org.). **Tratado Ilustrado de Endoscopia Digestiva**. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações, 2017. Cap. 8.

HAYASHI, Tomoyuki et al. Lidocaine spray alone is similar to spray plus viscous solution for pharyngeal observation during transoral endoscopy: a clinical randomized trial. **Endoscopy International Open**. [s.l.], p. 47-53. jan. 2017.

HOOI, James K. Y. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. **Gastroenterology**. [s.l.], p. 420-429. ago. 2017.

IFEAGWAZI, Chuka Mike; EGBERI, Helen Eleh; CHUKWUORJI, Johnbosco Chika. Emotional reactivity and blood pressure elevations: anxiety as a mediator. **Psychology, Health & Medicine**. [s.l.], p. 585-592. nov. 2017.

INDIAMART (Índia). Gastritis Treatment Services. Disponível em: <<https://www.indiamart.com/proddetail/gastritis-treatment-services-7029383991.html>>. Acesso em: 05 nov. 2019.

KEEN, Timothy; BROOKS, Corinne. Principles of gastrointestinal endoscopy. **Surgery (Oxford)**, [s.l.], v. 35, n. 4, p.210-215, abr. 2017.

KEERTHY, P. Hari et al. Comparative Evaluation of Propofol and Midazolam as Conscious Sedatives in Minor Oral Surgery. **Journal Of Maxillofacial And Oral Surgery Volume**. [s.l.], p. 773-783. set. 2014.

KEMPENICH, Jason W.; SIRINEK, Kenneth R. . Acid Peptic Disease. **Surgical Clinics Of North America**. [s.l.], p. 933-944. out. 2018.

KESHAVARZI, Zakieh et al. Traumatic Brain Injury and the Gastrointestinal Tract: The Role of Female Sexual Hormones. **Journal Of Endocrinology And Metabolism**. [s.l.], p. 163-171. jan. 2017.

KHAN, Marium Naveed et al. Noninvasive monitoring intracranial pressure: a review of available modalities. *Surgical Neurology International*, [s.l.], v. 8, n. 1, p.51-61, abr. 2017.

KIM, Eun Hye et al. Effect of the midazolam added with propofol-based sedation in esophagogastroduodenoscopy: A randomized trial. **Journal Of Gastroenterology And Hepatology**, [s.l.], v. 33, n. 4, p.894-899, 6 fev. 2018.

KIM, Joo Hyung; KIM, Dae Hyun; KIM, Jin Hong. Low-dose midazolam and propofol use for conscious sedation during diagnostic endoscopy. **The Kaohsiung Journal Of Medical Sciences**, [s.l.], v. 35, n. 3, p.160-167, mar. 2019.

KISTLER, Charles Andrew et al. Complications of Upper Endoscopy and Their Management. In: ADLER, Douglas G. (Ed.). **Upper Endoscopy for GI Fellows**. Cham: Springer, 2017. Cap. 10. p. 105-124.

LAURIOLA, Marco et al. Intolerance of Uncertainty and Anxiety-Related Dispositions Predict Pain During Upper Endoscopy. **Frontiers In Psychology**, [s.l.], v. 10, p.01-13, 15 maio 2019.

LEIMAN, David A.; METZ, David C.. Gastroesophageal reflux disease. In: CHANDRASEKHARA, Vinay et al (Ed.). **Clinical Gastrointestinal Endoscopy**. 3. ed. Philadelphia: Elsevier, 2019. p. 02-05.

LEONARD, Maureen M.; SAPONE, Anna; CATASSI, Carlo. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: a review. **Journal Of The American Medical Association**. [s.l.], p. 647-656. ago. 2017.

LIN, Jules; ORRINGER, Mark. **Transthoracic Hiatal Hernia Repair**. 2016. Disponível em: <<https://thoracickey.com/transthoracic-hiatal-hernia-repair/>>. Acesso em: 04 nov. 2019.

LIN, Otto S.. Sedation for routine gastrointestinal endoscopic procedures: a review on efficacy, safety, efficiency, cost and satisfaction. **Intestinal Research Journal**. [s.l.], p. 456-466. out. 2017.

LOFTUS, Chistopher M. **Emergências Neurocirúrgicas**. 3. ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações, 2019. 1116 p.

MA, Christopher; EDWARDS, Kirk. Anesthesia for Esophageal Surgery. In: GOUDRA, Basavana G. et al. **Anesthesiology: A Practical Approach**. Cham: Springer, 2018. p. 119-130.

MACHADO, Glaciomar. História da Endoscopia Digestiva. In: AVERBACH, Marcelo et al (Org.). **Tratado Ilustrado de Endoscopia Digestiva**. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações, 2018. Cap. 1.

MEERVELD, Beverley Greenwood-van; JOHNSON, Anthony C.; GRUNDY, David. Gastrointestinal Physiology and Function. In: B, Greenwood-van Meerveld (Ed.). **Gastrointestinal Pharmacology**. Cham: Springer, 2017. p. 1-16. (Handbook of Experimental Pharmacology).

MIGNECO, Alessio et al. Eradication of *Helicobacter pylori* Infection Improves Blood Pressure Values in Patients Affected by Hypertension. **Helicobacter**. [s.l.], p. 585-589. nov. 2003.

MOHAMED, Fouad Ibrahim; ABDELSALAM, Yousry. Propofol versus Midazolam in Sedation for Upper Gastrointestinal Endoscopy. **International Journal Of Medical Arts**. [s.l.], p. 138-146. 18 out. 2019.

MUKHTAR, Kashif; NAWAZ, Hasham; ABID, Shahab. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold?. **World Journal Of Gastroenterology**. [s.l.], p. 552-566. fev. 2019.

NISHIZAWA, Toshihiro; SUZUKI, Hidekazu. Propofol for gastrointestinal endoscopy. **United European Gastroenterology Journal**. [s.l.], p. 801-805. mar. 2018.

OERTEL, Joachim; ANTES, Sebastian. Intracranial Pressure Monitoring: Indications, Techniques, Interpretation. In: CINALLI, Giuseppe; OZEK, M. Memet; SAINTE-ROSE, Christian (Ed.). **Pediatric Hydrocephalus**. Cham: Springer, 2018. p. 1-27.

OWEN, Daniel R.; OWEN, David A.. Celiac Disease and Other Causes of Duodenitis. **Archives Of Pathology & Laboratory Medicine**. [s.l.], p. 35-43. jan. 2018.

PESSOA, Ricardo Rangel de Paula et al. Orientações Pré e Pós Exame Endoscópico. In: AVERBACH, Marcelo et al (Org.). **Tratado Ilustrado de Endoscopia Digestiva**. Rio de Janeiro: Thieme Revintes Publicações, 2018. Cap. 5.

POINTNER, Rudolph. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) and Hiatal Hernia. In: BONJER, H. Jaap (Ed.). **Surgical Principles of Minimally Invasive Procedures**. Cham: Springer, 2017. p. 47-51.

RAJESH, Ambika; KINGSTON-HEPNER, Miranda; KRISHNAKUMAR, Deepa. Raised intracranial pressure. **Paediatrics And Child Health**. [s.l.], p. 260-267. jun. 2017.

RICHTER, Joel E.; RUBENSTEIN, Joel H.. Gastroesophageal Reflux Disease: Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. **Gastroenterology**. [s.l.], p. 267-276. jan. 2018.

SAHINOVIC, Marko M.; STRUYS, Michel M. R. F.; ABSALOM, Anthony R.. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. **Clinical Pharmacokinetics**. [s.l.], p. 1539-1558. dez. 2018.

SHAH, Syed Omar et al. Monitoramento Invasivo da Pressão Intracraniana e Manejo da Hipertensão Intracraniana. In: LOFTUS, Christopher M. (Org.). **Emergências Neurocirúrgicas**. 3. ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações, 2019. Cap. 2.

SHIN, Woon Geon. Duodenitis and Duodenal Ulcers. In: CHANDRASEKHARA, Vinay et al. **Clinical Gastrointestinal Endoscopy**. 3. ed. Philadelphia: Elsevier, 2019. Cap. 15. p. 298-319.

SHTeamER, Jack W.; DEDHIA, Raj C.. Sedative choice in drug-induced sleep endoscopy: Sedative choice in drug-induced sleep endoscopy. **The Laryngoscope**. [s.l.], p. 273-279. jul. 2016.

SOUZA, Rhonda Frances. Reflux esophagitis and its role in the pathogenesis of Barrett's metaplasia. **Journal Of Gastroenterology**. [s.l.], p. 767-776. jul. 2017.

SPITZFADEN, Andrew C.; JIMENEZ, David F.; TOBIAS, Joseph D.. Propofol for sedation and control of intracranial pressure in children. **Pediatric Neurosurgery**. [s.l.], p. 194-200. out. 1999.

STEFANITS, Harald; REINPRECHT, Andrea; KLEIN, Klaus Ulrich. Intracranial Pressure. In: MASHOUR, George A.; ENGELHARD, Kristin (Ed.). **Oxford Textbook of Neuroscience and Anaesthesiology**. United Kingdom: Oxford University Press, 2019.

TACK, Jan; PANDOLFINO, John E.. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. **Gastroenterology**. [s.l.], p. 277-288. jan. 2018.

VILELA, Gustavo Henrique Frigieri. **Desenvolvimento de um sistema minimamente invasivo para monitorar a pressão intracraniana**. 2010. 127 f. Tese (Doutorado) - Curso de Pós Graduação em Física, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2010.

VIÚDEZ, Lidia Argüello et al. Pólipos gástricos: análisis retrospectivo de 41.253 endoscopias digestivas altas. **Gastroenterología y Hepatología**. [s.l.], p. 507-514. out. 2017.

WALDUM, Helge L.; REHFELD, Jens F.. Gastric cancer and gastrin: on the interaction of *Helicobacter pylori* gastritis and acid inhibitory induced hypergastrinemia. **Scandinavian Journal Of Gastroenterology**. [s.l.], p. 1118-1123. set. 2019.

WAN, Zhengce et al. *Helicobacter pylori* infection and prevalence of high blood pressure among Chinese adults. **Journal Of Human Hypertension**. [s.l.], p. 158-164. dez. 2017.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION GLOBAL GUIDELINES. GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. **Journal Of Clinical Gastroenterology**. [s.l.], p. 467-478. jul. 2017.

YOON, Sang Won et al. Comparison of propofol monotherapy and propofol combination therapy for sedation during gastrointestinal endoscopy: A systematic review and meta-analysis. **Digestive Endoscopy**, [s.l.], v. 30, n. 5, p.580-591, 17 abr. 2018.

YUCEL, Oya. Interactions between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. **Esophagus**. Singapore, p. 52-62. jan. 2019.

ZACHARIAS, Prakash et al. Sedation practices in gastrointestinal endoscopy—A survey from southern India. **Indian Journal Of Gastroenterology**, [s.l.], v. 37, n. 2, p.164-168, mar. 2018.

ZHANG, Rongzan; LU, Quan; WU, Younong. The Comparison of Midazolam and Propofol in Gastrointestinal Endoscopy. **Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques**, [s.l.], p.153-158, maio 2018.

ANEXO A – PARECER CONSUBTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MONITORAMENTOS DA PRESSÃO INTRACRANIANA PARA ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA: EFEITOS DO PROPOFOL E DO MIDAZOLAM

Pesquisador: JOSÉ CARLOS REBUGLIO VELLOSA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 93020418.8.0000.0105

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.788.026

Apresentação do Projeto:

A pressão intracraniana (PIC) é um parâmetro monitorado atualmente de modo invasivo, o que gera diversos riscos para o paciente e limita a sua utilização. A criação de um novo método não invasivo por Vilela (2010) proporciona a expansão do uso desse parâmetro tanto em âmbito hospitalar quanto ambulatorial, assim, será estudada a aplicação deste novo equipamento em pacientes submetidos a endoscopia digestiva alta, antes, durante e após o procedimento e será comparada a implicação do uso de diferentes fármacos sedativos, o midazolam e o propofol, prescritos conforme critérios médicos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Realizar o monitoramento da pressão intracraniana de forma não invasiva em pacientes submetidos ao exame de endoscopia digestiva alta (EDA).

Objetivo Secundário:

Observar alterações na pressão intracraniana e na pressão arterial em pacientes submetidos a endoscopia, antes, durante e após o procedimento.

Consultar os prontuários dos pacientes buscando informações relevantes para a interpretação dos resultados obtidos e comparar os resultados entre os pacientes, com relação ao uso do propofol e

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 116-B
Bairro: Uvaranas **CEP:** 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 **E-mail:** coep@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 2.788.026

midazolam como agentes anestésicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A avaliação da pressão intracraniana não causa riscos, os únicos riscos existentes estão relacionados a própria endoscopia pela qual o paciente passará independentemente da participação na pesquisa.

Benefícios:

Os dados relacionando o procedimento de endoscopia digestiva alta e a pressão intracraniana serão de cunho inédito, ajudarão a sedimentar o uso do equipamento de monitoramento não invasivo da pressão intracraniana e proporcionarão o estudo dos efeitos dos fármacos propofol e midazolam sobre a pressão intracraniana.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo importante, pois apresentara evidencias referente a monitoramento da pressão intracraniana não invasivo, bem como da sedação utilizada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os documentos pertinentes.

Recomendações:

Enviar relatório final após a conclusão do projeto de pesquisa para evitar pendências com a CEP ou com a PROPESP, via notificação pela Plataforma Brasil (online).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1163203.pdf	05/07/2018 09:31:14		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	UNIVERSIDADEESTADUALDEPONTA GROSSA.pdf	05/07/2018 09:28:47	BIANCA DREWNOWSKI	Aceito

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 116-B
 Bairro: Uvaranas CEP: 84.030-900
 UF: PR Município: PONTA GROSSA
 Telefone: (42)3220-3108 E-mail: coep@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 2.788.028

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	05/07/2018 09:27:02	BIANCA DREWNOWSKI	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	05/07/2018 09:25:29	BIANCA DREWNOWSKI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PONTA GROSSA, 27 de Julho de 2018

Assinado por:
ULISSES COELHO
(Coordenador)

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 116-B
Bairro: Uvaranas **CEP:** 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 **E-mail:** coop@uepg.br

ANEXO B - TCLE



Universidade Estadual de Ponta Grossa

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS Av.: Gen. Carlos Cavalcanti, 4748 CEP: 84030-900 Bloco M, Sala 12

Campus Uvaranas Ponta Grossa Fone: (42) 3220.3108 e-mail: seccoep@uegp.br

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Eu, _____, estou sendo convidada (o) a participar da pesquisa com o título: "Monitoramentos da pressão intracraniana para a endoscopia digestiva alta: efeitos do propofol e do midazolam", sob responsabilidade da farmacêutica, mestrandia Bianca Drewnowski e orientação do Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso.

Sei que esta pesquisa tem por objetivo verificar a minha pressão arterial (PA) e variações na minha pressão intracraniana (PIC) antes, durante e após a endoscopia digestiva alta (EDA), através de um novo método não invasivo, com a finalidade de avaliar se existem variações na PIC durante o procedimento, e se a PIC pode ser influenciada pelo agente sedativo empregado na anestesia.

Sei que todas as informações que darei vão ficar em sigilo, ou seja, meu nome não vai ser divulgado. Fui informado (a) que os parâmetros avaliados (PIC e pressão arterial) serão verificados antes e depois da realização da endoscopia digestiva alta, e que durante o procedimento será monitorada a PIC. Além disso, serão colhidas informações do meu prontuário para complementar os resultados do estudo.

Estou ciente que não tenho obrigação de participar do estudo e que posso sair dele em qualquer momento sem sofrer qualquer dano.

Em caso de reclamação poderei entrar em contato com a secretaria da Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa, situada à Avenida Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas, bloco M, sala 12, campus universitário, CEP: 84030-900, Ponta Grossa-PR, telefone (42)3220-3108 e através da mestrandia responsável pelo telefone: (042) 88214672.

Li, portanto, este termo, fui orientado (a) quanto a esta pesquisa e concordo, voluntariamente em participar desta pesquisa, sabendo que não receberei ou pagarei nenhum valor econômico pela minha participação.

Assinatura do voluntário

Assinatura da mestrandia

Ponta Grossa, ____ de _____ de 2019.