

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
MEDICINA – PNEUMOLOGIA**

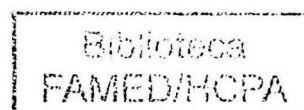
**ANESTESIA EM BRONCOSCOPIA FLEXÍVEL: ENSAIO  
CLÍNICO RANDOMIZADO COMPARANDO O USO DE  
LIDOCAÍNA TÓPICA ISOLADA OU EM  
ASSOCIAÇÃO COM PROPOFOL,  
ALFENTANIL OU MIDAZOLAM.**

**André Germano Leite**

Professor orientador: Rogério Gastal Xavier

**Tese apresentada para  
obtenção do Título de Doutor**

**Porto Alegre  
2003**



**SUMÁRIO**

<b>Ficha catalográfica</b>	<b>III</b>
<b>Dedicatória</b>	<b>IV</b>
<b>Agradecimentos</b>	<b>V</b>
<b>Lista de tabelas</b>	<b>VI</b>
<b>Lista de quadros</b>	<b>VII</b>
<b>Lista de figuras</b>	<b>VIII</b>
<b>Lista de gráficos</b>	<b>IX</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>X</b>
<b>Sumário</b>	<b>XII</b>
<b>Abstract</b>	<b>XIII</b>
<b>Introdução</b>	<b>1</b>
<b>Revisão bibliográfica</b>	<b>4</b>
<b>Objetivo</b>	<b>35</b>
<b>Materiais e métodos</b>	<b>36</b>
<b>Resultados</b>	<b>58</b>
<b>Discussão</b>	<b>70</b>
<b>Conclusão</b>	<b>83</b>
<b>Referências bibliográficas</b>	<b>84</b>

## FICHA CATALOGRÁFICA

L533a Leite, André Germano

Anestesia em broncoscopia flexível – ensaio clínico randomizado comparando o uso de lidocaína tópica isolada ou em associação com propofol, alfentanil ou midazolam : estudo prospectivo e randomizado / André Germano Leite: orient. Rogério Gastal Xavier, - Porto Alegre 2003.

92f.: 20 il.color.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia.

1. Broncoscopia. 2. Anestesia endovenosa. 3. Lidocaína. 4. Propofol. 5. Midazolam. 6. Alfentanil. I. Xavier, Rogério Gastal. II. Título.

NLM: WF 600

Catálogo Biblioteca FAMED / HCPA

MED  
T  
WF600 L533a 2003

05344452

[0375737] Leite, André Germano. Anestesia em broncoscopia flexível : ensaio clínico randomizado comparando o uso de lidocaína tópica ou em associação com propofol, alfentanil ou midazolam : estudo prospectivo e randomizado. 2003. xiii, 92 f. : il.

## DEDICATÓRIA

**Esta tese de doutorado é inteiramente dedicada ao Professor José Antônio Lopes de Figueiredo Pinto, chefe do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital São Lucas e professor titular da disciplina de Cirurgia Torácica do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, profissional de notória competência médica, além de exemplo de dedicação ao sacerdócio da docência, transferindo conhecimentos científicos para profissionais em formação, mas, acima de tudo, ensinando-lhes postura médica e, principalmente, respeito aos pacientes. Mais do que meu professor e mestre, Dr Figueiredo Pinto conta com minha mais profunda e sincera amizade e gratidão.**

## AGRADECIMENTOS

Ao concluir esta tese para a obtenção do grau de Doutor, gostaria de agradecer algumas pessoas que foram essenciais para que esse projeto pudesse tornar-se realidade.

Ao Professor Rogério Gastal Xavier, que aceitou o desafio de acreditar em uma idéia, meu agradecimento e reconhecimento pela sua excelência na formação de professores que terão a responsabilidade de ministrar o ensino da medicina.

Ao Serviço de Anestesiologia de Caxias do Sul (SANE), particularmente aos Drs. Jordão Chaves de Andrade e José Carlos Dal Ponte, sem os quais a execução desse ensaio clínico randomizado não seria possível.

Ao Dr. Mário Wagner, professor da disciplina de bioestatística do Curso de Pós-graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, cuja contribuição foi fundamental na análise estatística dos resultados apurados nessa tese.

Finalmente, e principalmente, à minha esposa, Márcia Leite e ao meu filho Rodrigo, que sempre me estimularam a persistir, mesmo nas situações mais adversas. A dedicação, compreensão e carinho que sempre me despenderam, mesmo na minha ausência, foram o combustível necessário para suplantarmos as dificuldades inerentes ao objetivo tão almejado – o título de Doutor em Medicina.

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b>	O pior momento referido pelo paciente durante a broncoscopia flexível	<b>Página 14</b>
<b>Tabela 2</b>	Achados durante o procedimento broncoscópico	<b>Página 15</b>
<b>Tabela 3</b>	Características demográficas dos grupos estudados	<b>Página 58</b>
<b>Tabela 4</b>	Causas da necessidade de troca do método anestésico inicialmente proposto	<b>Página 67</b>
<b>Tabela 5</b>	Comparação das variáveis componentes do escore composto de avaliação de eventos observados durante o procedimento de broncoscopia flexível	<b>Página 68</b>
<b>Tabela 6</b>	Comparação do escore composto na avaliação de eventos observados durante o procedimento de broncoscopia flexível	<b>Página 69</b>

**LISTA DE QUADROS**

<b>Quadro 1</b>	Classificação do risco anestesiológico	<b>Página 36</b>
<b>Quadro 2</b>	Escala de Coma de Glasgow	<b>Página 45</b>
<b>Quadro 3</b>	Correlação entre a saturação da hemoglobina por oxigênio e a pressão parcial de oxigênio	<b>Página 49</b>
<b>Quadro 4</b>	Grau de hipoxemia segundo o grau de saturação da hemoglobina	<b>Página 49</b>
<b>Quadro 5</b>	Escore de tosse segundo sua magnitude e influência no desempenho do procedimento broncoscópico	<b>Página 51</b>
<b>Quadro 6</b>	Escore para agitação psico-motora segundo sua magnitude e influência no desempenho do procedimento broncoscópico	<b>Página 52</b>
<b>Quadro 7</b>	Graus de hipotensão arterial segundo o nível da pressão sanguínea arterial	<b>Página 55</b>
<b>Quadro 8</b>	Escore composto de avaliação de eventos observados durante a broncoscopia	<b>Página 56</b>

**LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1</b>	Randomização	<b>Página 37</b>
<b>Figura 2</b>	Monitorização do paciente durante a realização do exame	<b>Página 38</b>
<b>Figura 3</b>	Injeção de lidocaína através de punção da membrana crico-tiroídea	<b>Página 39</b>
<b>Figura 4</b>	Indução do método anestésico randomizado previamente	<b>Página 40</b>
<b>Figura 5</b>	Broncoscópio flexível ótico e videobroncoscópio	<b>Página 41</b>
<b>Figura 6</b>	Injeção de lidocaína de acordo com a progressão do broncoscópio	<b>Página 43</b>



## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b>	Número de broncoscopias por ano durante a formação de residentes de pneumologia e intensivismo	<b>Página 9</b>
<b>Gráfico 2</b>	Níveis de queda da saturação da hemoglobina e necessidade de suplementação de oxigênio, conforme a função respiratória	<b>Página 22</b>
<b>Gráfico 3</b>	Relação entre dose total de lidocaína administrada e concentração sérica de lidocaína	<b>Página 25</b>
<b>Gráfico 4</b>	Saturação mínima da hemoglobina nos diferentes grupos	<b>Página 60</b>
<b>Gráfico 5</b>	Comparação do escore composto na avaliação de eventos observados durante o procedimento de broncoscopia flexível	<b>Página 69</b>

**ABREVIATURAS**

<b>ALF:</b>	alfentanil
<b>ASA:</b>	Associação Americana de Anestesiologia
<b>BIS:</b>	índice bi-espectral
<b>cm:</b>	centímetros
<b>CTI:</b>	Centro de Terapia Intensiva
<b>CVF:</b>	capacidade vital forçada
<b>ECG:</b>	eletrocardiograma
<b>FEF<sub>25-75%</sub>:</b>	fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF
<b>FiO<sub>2</sub>:</b>	fração parcial de oxigênio inalado
<b>IC:</b>	intervalo de confiança
<b>IM:</b>	intramuscular
<b>IV:</b>	intravenoso
<b>Kg:</b>	quilograma
<b>L:</b>	litro
<b>LID:</b>	lidocaína
<b>mcg:</b>	micrograma
<b>mg:</b>	miligrama
<b>MID:</b>	midazolam
<b>min:</b>	minuto
<b>ml:</b>	mililitro
<b>mm:</b>	milímetro
<b>mmHg:</b>	milímetro de mercúrio
<b>ng:</b>	nanograma
<b>nº:</b>	número
<b>O<sub>2</sub>:</b>	oxigênio
<b>PaCO<sub>2</sub>:</b>	pressão parcial de gás carbônico
<b>PAM:</b>	pressão arterial média

<b>PaO<sub>2</sub>:</b>	pressão parcial de oxigênio
<b>PPF:</b>	propofol
<b>PS:</b>	pressão sistólica
<b>RS:</b>	Rio Grande do Sul
<b>SaO<sub>2</sub>:</b>	saturação da hemoglobina por oxigênio
<b>TOT:</b>	tubo orotraqueal
<b>U\$:</b>	dólares americanos
<b>VEF<sub>1</sub>:</b>	volume expiratório forçado no primeiro segundo
<b><math>\dot{V}/\dot{Q}</math>:</b>	gradiente ventilação/perfusão

## RESUMO

**Introdução:** a broncoscopia flexível é um procedimento invasivo utilizado rotineiramente na prática clínica pneumológica. Além de apresentar um baixo risco, a broncoscopia detém uma relação risco/benefício altamente favorável à sua realização. Esse procedimento é geralmente realizado utilizando-se anestesia tópica, com ou sem a associação de sedação, visando propiciar conforto ao paciente, e condições ideais para o broncoscopista proceder o exame. Uma vez caracterizada a necessidade do emprego de um método anestésico na realização da broncoscopia flexível, assume grande importância uma análise comparativa de diferentes técnicas utilizadas para tanto.

**Objetivo:** estabelecer qual modalidade anestésica utilizada durante a broncoscopia flexível apresenta melhores resultados quanto a facilitação da realização do procedimento pelo broncoscopista, e menores índices de complicações.

**Materiais e métodos:** trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, no qual foram analisados 80 pacientes, submetidos a broncoscopia flexível, divididos de forma aleatória em quatro grupos de 20 pacientes, de acordo com a modalidade terapêutica instituída: 200 mg de lidocaína tópica (grupo LID), 200 mg de lidocaína tópica e 2 mg/kg de propofol (grupo PPF), 200 mg de lidocaína tópica e 20 mcg/kg de alfentanil (grupo ALF) e 200 mg de lidocaína tópica e 0,05 mg/kg de midazolam (grupo MID). Os pacientes foram analisados de acordo com as variáveis observadas durante o procedimento endoscópico (arritmia cardíaca, saturação da hemoglobina, necessidade adicional de anestésico local, necessidade de mudança do método anestésico inicialmente proposto, tosse, agitação psico-motora, náuseas e/ou vômitos, depressão respiratória, broncoespasmo, laringoespasmo, intoxicação por lidocaína, hipotensão arterial e nível de consciência). Foram atribuídos escores para cada uma dessas variáveis, determinando um escore composto final, o qual determinou a diferenciação dos métodos anestésicos utilizados.

**Resultados:** os resultados do escore composto (média e desvio padrão) na avaliação das variáveis observadas durante a realização da broncoscopia flexível foram  $4,6 \pm 3,9$  para o grupo PPF,  $7,9 \pm 6,6$  para o grupo ALF,  $10,0 \pm 4,5$  para o grupo LID e  $11,3 \pm 5,8$  para o grupo MID ( $p = 0,001$ ).

**Conclusões:** os resultados demonstram a superioridade da utilização combinada de propofol e lidocaína tópica como método anestésico em broncoscopias flexíveis, quando comparado ao uso exclusivo de lidocaína tópica, ou de sua associação com midazolam ou alfentanil.

## ABSTRACT

**Introduction:** Flexible bronchoscopy is an invasive procedure regularly used on pulmonary treatment. Besides having low risks, bronchoscopy's benefits outnumber the risks. Such procedure is usually performed by applying a topical anesthetic to bring more comfort to the patient and better working conditions for the operator to carry out the exam. Once anesthetic is needed along a flexible bronchoscopy, it is vital that a comparative analysis of different techniques be performed.

**Objective:** Define which anesthetic used during a flexible bronchoscopy generates the best results, facilitates the procedure and presents the lowest complication rate.

**Materials and Methods:** 80 patients were analyzed in a random prospective study. They were divided in 4 groups of 20 at random and submitted to the flexible bronchoscopy respecting the therapeutic pattern: 200mg of topical lidocain (LD group), 200mg of topical lidocain plus 2mg/kg of propofol (PPF group), 200mg of topical lidocain plus 20mcg/kg of alfentanil (ALF group) and 200mg of topical lidocain plus 0.5mg/kg of midazolam (MID group). The patients were analyzed following some variables observed along the endoscopy (cardiac dysrhythmia, hemoglobin saturation, extra local anesthetic, need to switch the anesthetic method previously proposed, coughing, restlessness, dizziness and/or vomiting, respiratory depression, bronchospasm, laryngospasm, lidocain poisoning, hypotension and consciousness). Each variable was given a score to determine a final compound score which set the difference between the anesthetics methods applied.

**Results:** The compound score results in the variables assessed along the flexible bronchoscopy were  $4,6 \pm 3,9$  for the PPF group,  $7,9 \pm 6,6$  for the ALF group,  $10,0 \pm 4,5$  for the LID group and  $11,3 \pm 5,8$  for the MID group ( $p = 0,001$ ).

**Conclusions:** The results herein obtained point out the effectiveness of propofol associated with topical lidocain as an anesthetic method in flexible bronchoscopy when compared to the use of topical lidocain alone or even when midazolam is associated with alfentanil.

## 1. Introdução:

A broncoscopia flexível é um procedimento invasivo utilizado rotineiramente na prática clínica pneumológica. Trata-se da introdução de uma sonda contendo uma fibra ótica e um canal para aspiração/instrumentação, através das cavidades nasal ou oral, objetivando a visualização da árvore traqueobrônquica. Por tratar-se de uma região de alta sensibilidade, a realização do mesmo induz a diferentes graus de estimulação nervosa, sobretudo no desencadeamento do reflexo da tosse, fazendo com que o exame possa ficar bastante prejudicado na sua realização, uma vez que a estimulação repetitiva faz com que o paciente não suporte a sua execução, freqüentemente apresentando agitação motora no sentido de retirar o aparelho da via aérea. Um fator importante nestes pacientes é que não raras vezes os mesmos podem necessitar repetir o exame novamente, o que deve também ser levado em consideração no planejamento de um procedimento endoscópico que não ofereça desconforto significativo.

Outro aspecto a ser considerado, embora pouca importância se tenha dado a este fato, é que os pacientes apresentam um impacto emocional negativo adicional com relação a sua terapêutica, quando submetidos a procedimentos invasivos. Vale a pena lembrar que são pacientes muitas vezes com doenças crônicas graves, com psicopatia associada, a qual deve alertar o médico para sua correção, não apenas com apoio psicológico, mas também pela não exposição do mesmo a procedimentos que produzam desconforto adicional.

Uma vez constatada a necessidade da realização da broncoscopia flexível sob condições ótimas, tanto para o examinado quanto para o examinador, torna-se imperativo que seja estabelecido qual método terapêutico devemos utilizar para atingir esse objetivo.

Apesar de apresentar um baixo risco, a broncoscopia caracteriza-se por uma relação risco/benefício altamente favorável à sua utilização. Credle e colaboradores<sup>30</sup>, em 1974, publicaram um estudo com 24.000 broncoscopias flexíveis realizadas, sendo que os autores observaram uma taxa de complicações da ordem de 0,08% e uma mortalidade ainda menor (0,01%). A pré-medicação e o uso de anestésicos tópicos foram responsáveis por 11 das 22 complicações maiores observadas nessa série. Embora pouco freqüentes, as complicações estão presentes e devem alertar o médico que está realizando o exame para sua rápida identificação e imediata correção.

A broncoscopia flexível apresenta uma resposta neuro-humoral de estresse menor, quando comparada com a broncoscopia rígida, apesar de que a ocorrência de isquemia miocárdica deve ser levada em consideração, sobretudo em pacientes idosos.

O procedimento pode ser realizado mediante sedação do paciente, combinada com o uso tópico de anestésico local, podendo este último contribuir para a incapacidade transitória do paciente de proteção de sua via aérea contra aspiração de conteúdo gástrico, no caso de regurgitação.

Embora a maioria dos endoscopistas utilize a combinação de sedação e anestésico local, a mesma não é obrigatória, uma vez que a maioria dos procedimentos broncoscópicos, incluindo a colocação de *stent* intrabrônquico, pode ser realizada apenas com a administração de anestésico tópico<sup>27</sup>. A lidocaína é o agente anestésico local mais freqüentemente utilizado na broncoscopia flexível<sup>79</sup>.

Apesar de um grande número de agentes anestésicos tenham sido utilizados nas cirurgias de vias aéreas, agentes anestésicos de ação curta vêm desempenhando um papel cada vez mais importante, possibilitando a realização dos procedimentos de forma segura, com rápida recuperação dos pacientes.

Estes agentes têm permitido a realização de procedimentos broncoscópicos em pacientes ambulatoriais<sup>79</sup>. O rápido retorno ao estado alerta, além da recuperação do reflexo da via aérea e da contratilidade muscular, são de fundamental importância em pacientes com comprometimento da função respiratória e obstrução residual, possibilitando aos mesmos reassumirem uma ventilação espontânea efetiva.

Este estudo visa estabelecer uma comparação entre a realização de broncoscopias utilizando-se anestésico local isoladamente ou em associação com diferentes agentes anestésicos de ação curta.



## 2. Revisão Bibliográfica:

A broncoscopia é um procedimento cirúrgico que consiste na introdução de uma sonda (a qual contém um canal de aspiração/instrumentação) através da via aérea, sendo que as imagens são transmitidas para o observador através de fibra-ótica. O observador poderá então visualizar o interior da via aérea superior e inferior diretamente através de um conjunto ótico de lentes ou através da digitalização da imagem e sua exibição em monitores de vídeo.

Existe uma grande variedade de indicações para a realização do procedimento, diagnósticas e/ou terapêuticas. Uma das principais indicações da broncoscopia flexível é no diagnóstico do carcinoma brônquico. A sensibilidade da broncoscopia flexível na detecção do carcinoma brônquico, incluindo biópsia, lavados e escovados brônquicos, foi de 85,3% (IC 95% 80,1 a 90,5%) na série de Govert e colaboradores<sup>43</sup>. A sensibilidade da biópsia isoladamente foi de 80,8% (IC 95% 75 a 86,6%). A adição de lavados e escovados brônquicos elevou a sensibilidade do método de 80,8% para 85,3% ( $p = 0,01$ ). Uma análise de custo-efetividade demonstrou que a realização da biópsia brônquica, com a adição de lavado e escovado brônquico é provavelmente a melhor estratégia. Outra observação importante com relação ao diagnóstico de carcinoma brônquico é que a broncoscopia flexível pode exercer papel principal ou coadjuvante. A combinação de broncoscopia flexível e punção-biópsia de medula óssea em pacientes com lesão brônquica centralmente localizada, sugestiva de carcinoma de pequenas células, reduziu significativamente a necessidade de métodos diagnósticos mais invasivos e onerosos na série de Bruya e colaboradores<sup>20</sup>.

A indicação de broncoscopia diagnóstica de rotina em pacientes portadores de nódulos pulmonares menores do que 2 cm de diâmetro e que localizem-se periféricamente não é justificável. Os casos devem ser individualizados e a conduta definida pela acessibilidade à punção-biópsia transtorácica, pelo risco de malignidade e pela tolerância do paciente à toracotomia<sup>8</sup>.

A broncoscopia é um procedimento diagnóstico que pode ser utilizado em pacientes selecionados para diagnóstico de doença pulmonar metastática, sobretudo naqueles pacientes com neoplasia primária conhecida que apresentam hemoptise, sinais de obstrução local da via aérea ou radiografia do tórax evidenciando atelectasias ou doença pulmonar difusa (biópsia transbrônquica na suspeita de linfangite carcinomatosa)<sup>99</sup>.

Outra importante indicação diagnóstica da broncoscopia é o estadiamento do carcinoma do esôfago, sobretudo naqueles pacientes portadores de neoplasia esofágica localizada no terço médio. Riedel e colaboradores<sup>108</sup> observaram uma incidência de 32% de achados broncoscópicos de anormalidade num grupo de 116 pacientes nessa condição, sendo que a alteração mais freqüente (20,7%) foi a presença de protusão móvel da parede posterior da traquéia. Quando comparado com resultados histológicos, a observação de uma broncoscopia normal determinou um valor preditivo negativo de 98,5%, porém o valor preditivo positivo de todas as anormalidades observadas para o diagnóstico de extensão da neoplasia para a via aérea foi baixo, sobretudo naqueles pacientes submetidos à radioterapia. A acurácia global da broncoscopia flexível com citologia de escovado e biópsia brônquica para provar ou excluir invasão da via aérea em pacientes portadores de carcinoma do terço médio do esôfago clinicamente operáveis foi de 95,8% (IC 95% 88,3 a 99,1%). Nesta série, os autores excluíram da cirurgia 9,7% dos pacientes estudados por invasão da via aérea. Os resultados da broncoscopia flexível e da tomografia computadorizada do tórax foram discordantes em 40% dos pacientes, sendo que a especificidade e valor preditivo positivo foram maiores para a broncoscopia. Os autores concluíram que a estratégia ideal no estadiamento do carcinoma do terço médio do esôfago é a realização da broncoscopia flexível com citologia de escova e biópsia brônquica, sendo que apenas os achados macroscópicos isoladamente são insuficientes para descartar a invasão da via aérea. A combinação de broncoscopia e esofagoscopia (utilizando-se um broncoscópio flexível) pode ser realizada de forma segura, simples e efetiva<sup>45</sup>.

O *toilete* brônquico representa uma das grandes indicações terapêuticas da broncoscopia flexível, possibilitando manter a via aérea pérvia através da remoção de secreções, permitindo inclusive a coleta deste material para exames microbiológicos. A presença de secreção na via aérea inferior pode acarretar atelectasias, pneumonia e alteração do gradiente ventilação/perfusão. Com conseqüente hipoxemia. Estas alterações assumem papel muito importante no período pós-operatório, em que os pacientes perdem a efetividade da tosse pela presença de dor. Jaworski e colaboradores<sup>54</sup>, em um estudo prospectivo e randomizado, compararam a broncoscopia flexível e a fisioterapia respiratória na prevenção de atelectasias em pacientes no pós-operatório imediato de lobectomia pulmonar. Os autores não evidenciaram diferenças significativas entre os dois métodos.

Outra indicação freqüente de broncoscopia é a remoção de corpo estranho da via aérea. Nestas circunstâncias, a equipe envolvida na broncoscopia flexível deve ter suas funções individualizadas. A otimização do procedimento deve ser idealmente buscada através da designação de um profissional exclusivamente para a realização da sedação e monitoramento dos sinais vitais, enquanto o broncoscopista, previamente treinado e com instrumental adequado, realiza o procedimento de forma segura. É importante salientar que o cirurgião torácico e o anestesiológista devem estar acessíveis devido a possível ocorrência de complicações não previstas no decorrer do procedimento. Baharloo e colaboradores<sup>9</sup> demonstraram que o nível de estresse profissional na remoção de corpo estranho da via aérea é bem menor quando a equipe é composta por profissionais experientes.

O local mais freqüente de impactação de corpo estranho na via aérea é no brônquio lobar inferior direito, provavelmente devido ao fato de tratar-se de um brônquio mais largo e verticalizado, de forma a ser considerado como uma continuação da traquéia<sup>9,66,67</sup>.

Complicações associadas com a broncoscopia em pacientes com obstrução da via aérea incluem hipoxemia, sangramento, broncoespasmo e perfuração da via aérea<sup>18</sup>.

A maior vantagem da broncoscopia flexível em relação a rígida é que a primeira pode ser realizada sob anestesia local, evitando os riscos e os custos de uma anestesia geral. Com o uso de sedação, a via aérea pode não apresentar a mesma segurança do que quando utilizada a anestesia geral. Este argumento tem sido reportado como o principal fator determinante na utilização preferencial da broncoscopia rígida por muitos cirurgiões nesta situação. A maior crítica na utilização da broncoscopia flexível na remoção de corpo estranho é o risco da perda do mesmo na região subglótica, determinando asfixia do paciente. Essa é uma situação rara e que pode ser resolvida através da imediata entubação traqueal e retirada do corpo estranho através do tubo. Na maioria dos casos, não é necessária sedação porque a remoção do corpo estranho por broncoscopia flexível é bem tolerada pelo paciente. Além disso, a sedação pode inibir o reflexo de tosse, o qual facilita a remoção do corpo estranho. Com a utilização da máscara laríngea, a broncoscopia flexível pode ser realizada com controle da ventilação adequadamente, inclusive com planos mais profundos de sedação<sup>81</sup>.

A broncoscopia é um procedimento cirúrgico e, como tal, não é isento de complicações. Pue e colaboradores<sup>103</sup> estudaram 4.273 pacientes submetidos à broncoscopia flexível (incluindo a realização de 2.493 lavados bronco-alveolares e 173 biópsias transbrônquicas). A incidência de complicações maiores e menores foi de 0,5% e 0,8%, respectivamente. A mortalidade desta série de pacientes foi zero.

Lukomsky e colaboradores<sup>71</sup>, estudando 2.143 pacientes submetidos à broncoscopia flexível sob anestesia local e 3.449 pacientes submetidos à broncoscopia rígida sob anestesia geral, observaram uma morbidade de 5,1% e uma mortalidade de 0,1%. A broncoscopia rígida apresentou maior índice de

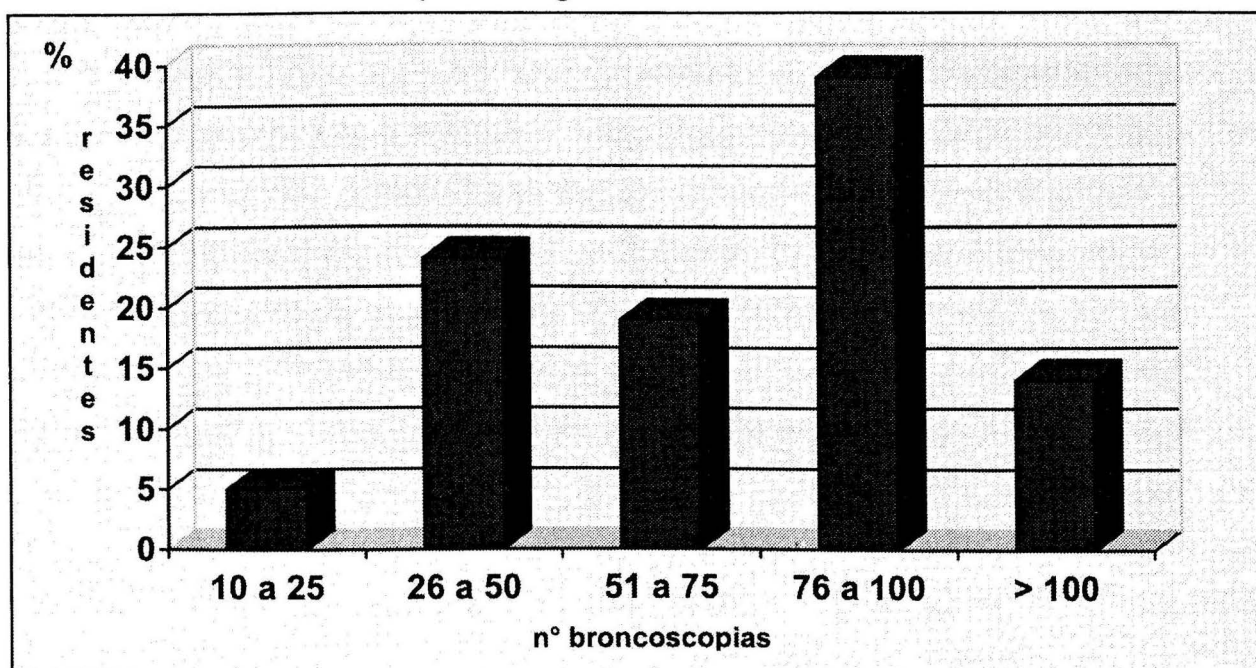
complicações maiores relacionadas com a manipulação através do broncoscópio, quando comparada à broncoscopia flexível. Algumas condições podem elevar os índices de morbidade do método. Um exemplo é a realização do procedimento em pacientes com distúrbio de coagulação. Weiss e colaboradores<sup>133</sup> estudaram 47 pacientes portadores de trombocitopenia (67% com contagem de plaquetas < 50.000/ml e 20% com contagem de plaquetas < 20.000/ml). O exame broncoscópico foi realizado via transnasal em 64%, trans-oral em 9% e via tubo oro-traqueal em 28% dos pacientes. Foram observados 8% de complicações hemorrágicas (epistaxe/hemoptise). Embora a morbidade do método seja maior na presença de trombocitopenia significativa, os autores concluíram que a realização de broncoscopia flexível com lavado broncoalveolar, via transnasal, pode ser efetivada de forma relativamente segura nesta circunstância.

Outra questão a ser levantada é o diagnóstico das complicações secundárias ao procedimento de aparecimento tardio. Milam e colaboradores<sup>84</sup> concluíram que a radiografia de tórax realizada imediatamente após a broncoscopia flexível raramente provém utilidade clínica ou detecta a ocorrência de complicações em pacientes assintomáticos, sendo portanto seu uso rotineiro questionável.

É importante salientar que a morbi-mortalidade da broncoscopia também sofre influência da curva de aprendizado do profissional que realiza o procedimento. Deve-se exigir do profissional que o mesmo seja habilitado para desempenhar tal função. Haponik e colaboradores<sup>47</sup> estudaram 59 residentes em pneumologia e/ou intensivismo quanto ao grau de treinamento na realização de broncoscopia flexível. O tempo médio de treinamento foi de  $2,4 \pm 0,7$  anos com a realização de uma média de  $77,7 \pm 34$  broncoscopias por ano (gráfico 1). Embora a maioria dos residentes tenha apresentado conhecimentos satisfatórios sobre os procedimentos básicos na realização da broncoscopia, poucos tinham experiência em vários procedimentos correlatos como entubação traqueal (71,2%), biópsia transbrônquica com agulha fina (72,9%), cultura bacteriana quantitativa (64,4%),

colocação endoscópica de *stents* (27,1%), foto-coagulação com *laser* (25,4%), ou crioterapia (6,8%).

Gráfico 1. Número de broncoscopias por ano durante a formação de residentes de pneumologia e intensivismo.<sup>47</sup>



Por tratar-se de um procedimento invasivo, a broncoscopia determina um desconforto bastante variável ao paciente e ao médico broncoscopista durante a sua execução.

As respostas usuais da broncoscopia flexível são um incremento no trabalho cardíaco e na pressão arterial, juntamente com episódios de queda da saturação da hemoglobina<sup>34,72,85</sup>.

As respostas estão relacionadas com a pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ), pressão parcial de gás carbônico ( $\text{PaCO}_2$ ) e com o débito cardíaco. É de grande importância a restrição da aspiração através do broncoscópio para intervalos de tempo menores nestes pacientes, evitando desta forma, alterações significativas no gradiente ventilação – perfusão ( $\dot{V}/\dot{Q}$ )<sup>69</sup>. Estas alterações podem levar a um aumento substancial no risco de arritmias<sup>60</sup> e isquemia miocárdica durante a realização da broncoscopia flexível<sup>77</sup>. A broncoscopia flexível determina a ocorrência de efeitos deletérios sobre a função pulmonar durante sua realização, principalmente sobre o  $\text{VEF}_1$  e a CVF<sup>14</sup>. Mesmo em pacientes sem patologia de vias aéreas, ocorre um comprometimento da função respiratória imediatamente após a broncoscopia. A redução da função pulmonar após a broncoscopia pode ser resultante do uso de drogas anti-sialogênicas e sedativas como pré-medicação, anestésico tópico ou resultado da obstrução mecânica por lesão<sup>94</sup>. Albertini e colaboradores<sup>2</sup> demonstraram que a queda da  $\text{PaO}_2$  secundária à broncoscopia flexível pode ser evitada em grande parte dos pacientes através da utilização de máscara de Venturi a 40% durante e após a realização do procedimento. Muitas diferentes técnicas podem ser usadas para ventilar o paciente durante a realização da broncoscopia rígida ou flexível, incluindo respiração espontânea, ventilação com pressão positiva intermitente<sup>6</sup>, uso do sistema de injeção de Sanders e ventilação com jatos de alta frequência<sup>51</sup>. Antonelli e colaboradores<sup>6</sup> estudaram a utilização de ventilação não-invasiva com pressão positiva, via máscara facial em pacientes imunossuprimidos com anormalidades de trocas gasosas, as quais contra-indicavam a realização de broncoscopia flexível *standard*. Os critérios de elegibilidade foram: (1) relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor ou igual a 100, (2) pH maior ou igual a 7,35 e (3) aumento da saturação da hemoglobina durante a ventilação não-invasiva com pressão positiva antes do procedimento. Os pacientes submeteram-se a ventilação não-invasiva com pressão positiva 10 minutos antes do início da broncoscopia flexível, a qual foi continuada por um período igual ou superior a 90 minutos após o procedimento ser completado. A ventilação não-invasiva com pressão positiva determinou um aumento significativo da  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  e da saturação da hemoglobina. O método

mostrou-se bem tolerado e nenhum paciente necessitou submeter-se à entubação traqueal. Os autores concluíram que a ventilação não-invasiva com pressão positiva com máscara pode e deve ser considerada durante a realização de broncoscopia flexível em pacientes imunossuprimidos com severa hipoxemia.

Instabilidade vascular (hipertensão, hipotensão, arritmias) é um achado freqüente durante a realização de broncoscopias. Bradicardia pode ocorrer como resposta vagal imediata à inserção do broncoscópio, podendo ser evitada com o uso de medicações anticolinérgicas. Anestésicos que determinam liberação de catecolaminas, hipoxemia e hipercapnia também podem, em conjunto ou isoladamente, contribuir para a ocorrência de arritmias. Embora o procedimento não seja isento de complicações, seu emprego tem demonstrado bons índices de segurança com uma morbidade bastante aceitável, mesmo em pacientes graves. Em um estudo realizado em Unidade Coronariana, Dunagan e colaboradores<sup>35</sup>, observaram que a broncoscopia flexível pode ser de grande utilidade na confirmação diagnóstica de pacientes com suspeita clínica de pneumonia e doença cardíaca aguda, podendo ser executada com uma baixa morbidade (3% de complicações), em pacientes com infarto agudo do miocárdio.

A broncoscopia flexível é considerada um procedimento seguro e eficaz em pacientes pediátricos. Slonim e Ognibene<sup>117</sup> observaram uma incidência de 9% de complicações (incluindo hipoxemia, estridor, tosse, apnéia e sangramento nasal), em pacientes submetidos à broncoscopia flexível com uso adicional de sedação, sobretudo em crianças com idade menor do que 3 anos e imunossuprimidas.

Schnapf<sup>113</sup> estudou 36 pacientes com idade média de 12 anos submetidos à broncoscopia flexível. Ele observou a presença de queda na saturação da hemoglobina abaixo de 5% da linha de base em 80% dos casos (29 dos 36 pacientes estudados), principalmente quando o broncoscópio foi posicionado na metade da traquéia.



Bandla e colaboradores<sup>11</sup>, estudaram a utilização da máscara laríngea durante a realização de broncoscopia flexível com lavado broncoalveolar. Os autores observaram que as complicações foram semelhantes a outras séries e que a utilização da máscara laríngea não determinou aumento na mortalidade. Observaram ainda que a anestesia geral sob ventilação com máscara laríngea facilitou a realização de broncoscopia flexível em crianças. As vantagens observadas foram a obtenção de um excelente padrão ventilatório e a imobilidade do paciente, além de permitir a passagem de broncoscópios de grande calibre, possibilitando uma melhor instrumentação da via aérea, inclusive com melhor sucção requerida para a realização do lavado broncoalveolar.

Picard e colaboradores<sup>98</sup> estudaram 99 pacientes pediátricos submetidos a broncoscopia flexível, buscando determinar a incidência de febre e bacteremia. Eles observaram que 44 pacientes (48%) apresentaram febre dentro das primeiras 24 horas após a realização do procedimento. Nenhum caso de bacteremia foi identificado nesse grupo de pacientes. A média de idade dos pacientes que desenvolveram febre foi menor do que naqueles pacientes que mantiveram-se sem febre ( $2,4 \pm 3,6$  anos *versus*  $4,2 \pm 3,7$  anos /  $p = 0,025$ ). No grupo de pacientes febris, em 66% dos casos, a broncoscopia flexível foi considerada anormal, comparada com 45% de anormalidade no grupo de pacientes afebris ( $p = 0,04$ ). Quando pacientes com idade menor do que 2 anos foram incluídos neste modelo de estudo, a presença da febre passou a desempenhar um papel altamente significativo (risco relativo de 5,01 – IC 95% 1,83-13,75 –  $p = 0,002$ ).

Uma vez definido que o procedimento tem um caráter invasivo, com graus variados de intolerabilidade pelo paciente e que não é isento de complicações, torna-se então imperioso determinar quais modalidades terapêuticas devemos adicionar ao método no sentido de proporcionar maior conforto ao paciente, tornando o procedimento mais tolerável (determinando uma maior efetividade do método), sem no entanto sobrepor morbidade adicional significativa.

O uso de pré-medicação na broncoscopia flexível é de indicação questionável, dependendo da experiência pessoal dos médicos que realizam a endoscopia. Muitos broncoscopistas administram drogas sedativas antes da broncoscopia flexível com a convicção de que proporcionam um maior conforto para o paciente durante o exame<sup>88,102,116</sup>.

Putinati e colaboradores<sup>104</sup> estudaram 100 pacientes submetidos à broncoscopia flexível, sendo que 50 pacientes receberam pré-medicação com lidocaína spray e sulfato de atropina intramuscular, enquanto que os outros 50 receberam adicionalmente a infusão de diazepam endovenoso. Todos os pacientes foram monitorizados através de ECG e oximetria digital. A totalidade dos pacientes que receberam sedação prévia concluíram o exame enquanto que seis pacientes do grupo controle não toleraram a realização do procedimento proposto ( $p < 0,05$ ).

Li e colaboradores<sup>70</sup> estudaram 93 pacientes submetidos a cirurgia anorretal, buscando determinar o custo-efetividade de três diferentes técnicas anestésicas comumente utilizadas na prática médica. Foram randomizados em três diferentes grupos (1) anestesia local com 15 ml de lidocaína a 2% e 15 ml de bupivacaína 0,5% com vasoconstritor (epinefrina 1:200.000), associada com a infusão de propofol endovenoso (25-100 mcg/kg/min); (2) bloqueio peridural com 30mg de lidocaína e 20 mcg de fentanil, associados com 1 a 2 mg de midazolam endovenoso; (3) sevoflurane 0,5-2% em associação com 65% de óxido nítrico. Nos grupos 2 e 3 também foram administrados 10 ml da solução anestésica tópica descrita no grupo 1. Os resultados não evidenciaram diferenças significativas entre os grupos com relação a efeitos adversos pós-operatórios ou tempo de internação. A necessidade da administração analgésica foi menor nos grupos 1 e 2 do que no grupo 3 (19% e 19% versus 45% -  $p < 0,05$ ). Não houve casos de náuseas e/ou vômitos registrados no grupo 1, comparados com 3% e 26% nos grupos 2 e 3, respectivamente. O grau de satisfação máxima também foi maior no grupo 1 (68%) do que nos grupos 2 (58%) e 3 (39%). Finalmente, os autores

evidenciaram um custo menor para o grupo 1 (U\$ 69 ± 20) do que para os grupos 2 (U\$ 104 ± 18) e 3 (U\$ 145 ± 25).

Negrin e colaboradores<sup>89</sup> estudaram 128 pacientes submetidos à fibrobroncoscopias, sendo randomizados em quatro grupos: 1) pré-medicação com midazolam (3 mg IM 15 minutos antes do procedimento) e anestesia transtraqueal através da instilação de 2 ml da solução de lidocaína 2% (n = 28); 2) pré-medicação com midazolam (3 mg IM 15 minutos antes do procedimento) e nebulização com 4 ml da solução de lidocaína a 1% (n = 20); 3) anestesia transtraqueal através da instilação de 2 ml da solução de lidocaína a 2%, sem pré-medicação (n = 32) e 4) nebulização com 4 ml da solução de lidocaína a 1%, sem pré-medicação (n = 48). Sessenta pacientes não receberam qualquer tipo de intervenção (sem anestesia, nebulização ou pré-medicação) – servindo como grupo controle. Os resultados desta série podem ser evidenciados nas tabelas 1 e 2.

**Tabela 1. O pior momento referido pelo paciente durante a broncoscopia flexível<sup>89</sup>.  
(\* O paciente pôde selecionar mais de um item somente.**

<b>Item*</b>	<b>Controle</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>Grupo 4</b>
<b>Espera</b>	3%	7%	5%	12%	-
<b>Anestesia nasal</b>	15%	7%	10%	12%	2%
<b>Passagem nasal</b>	22%	21%	5%	41%	10%
<b>Passagem cordas vocais</b>	32%	21%	25%	44%	40%
<b>Coleta de material</b>	13%	7%	30%	28%	10%
<b>Sem pior momento</b>	23%	39%	30%	25%	15%

Tabela 2. Achados durante o procedimento broncoscópico<sup>89</sup>.

(\*) O paciente pôde selecionar mais de um item somente.

Achados clínicos*	Controle	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Dor nasal	10%	14%	10%	16%	8%
Náusea	5%	36%	5%	34%	12%
Tosse persistente	30%	43%	-	19%	10%
Dispnéia temporária	8%	29%	15%	22%	4%
Dispnéia contínua	-	4%	-	-	-
Tosse isolada	23%	57%	70%	44%	17%
Nenhuma	23%	25%	35%	6%	4%
Outras sensações	3%	14%	15%	12%	2%

Os autores<sup>89</sup> concluíram que até o presente momento, a realização de broncoscopia flexível é bem tolerada pelo paciente, independentemente do método utilizado, embora esta tolerância possa sofrer um incremento significativo com o uso de drogas sedativas previamente ao procedimento, particularmente naqueles pacientes cuja exploração endoscópica provavelmente demande em um tempo maior de duração do exame. Adicionalmente, a anestesia local através da administração de lidocaína através da punção crico-tiroídea demonstrou facilitação da passagem do aparelho através das cordas vocais, encurtando o período de duração do exame, além de determinar redução da ansiedade do paciente. A administração de lidocaína através de nebulização pode ser eventualmente indicada para pacientes com anormalidades anatômicas do nariz, as quais podem determinar dificuldades na passagem do aparelho.

Neuhaus e colaboradores<sup>90</sup>, em 1978, atentavam para o uso de pré-medicação durante a realização de broncoscopia. Eles estudaram os efeitos deletérios da broncoscopia sobre a função pulmonar. Foram estudados 21 pacientes, sendo que 8 receberam pré-medicação com atropina e 13 foram submetidos à broncoscopia sob anestesia tópica com lidocaína. Os autores analisaram a função pulmonar imediatamente após o término do procedimento endoscópico e observaram que o grupo de pacientes que receberam atropina

como pré-medicação, apresentaram melhores índices espirométricos quanto à capacidade vital,  $VEF_1$ ,  $FEF_{25-75\%}$  e volume residual, concluindo que os efeitos deletérios da broncoscopia sobre a função pulmonar seriam atenuados pelos efeitos da atropina, administrada antes do procedimento.

Um agente anticolinérgico como a atropina, pode ser útil, especialmente na presença excessiva de secreção na via aérea, a qual pode determinar inclusive uma perda da efetividade da anestesia tópica. Um agente que produz diminuição da secreção reduz a necessidade freqüente de aspiração durante a realização do procedimento, evitando deste modo, a interferência com as trocas gasosas, diminuindo a possibilidade de hipoxemia<sup>18</sup>.

Por outro lado, o uso de agentes anticolinérgicos antes da broncoscopia não alterou a tolerabilidade dos pacientes a broncoscopia flexível ou índices de complicações na série de Cowl e colaboradores<sup>28</sup>. A sua utilização não demonstrou benefício apreciável na diminuição de secreções da via aérea comparativamente ao grupo de pacientes recebendo sedação com benzodiazepínicos.

A atropina é utilizada como pré-medicação na realização de broncoscopia flexível com o objetivo de diminuir as secreções, produzir broncodilatação ou prevenir reações vaso-vagais. Williams e colaboradores<sup>134</sup> observaram que quando o método eleito para a sedação do paciente durante a broncoscopia foi o midazolam endovenoso, tornou-se desnecessária a pré-medicação com atropina.

Mais recentemente, Hasanoglu e colaboradores<sup>49</sup> estudaram 93 pacientes submetidos a broncoscopia flexível de forma prospectiva e randomizada, buscando determinar a necessidade da administração de atropina como pré-medicação. Os grupos foram divididos da seguinte maneira: (1) pacientes que receberam a administração IM de 10 mg de diazepam e (2) pacientes que receberam atropina IM, na dose de 0,5 mg, além da administração do diazepam,

conforme especificado no grupo 1. Os autores observaram que a pressão sangüínea arterial sofreu aumento em ambos os grupos durante a realização do procedimento, embora o aumento isolado da pressão diastólica, comparativamente com os valores determinados antes do procedimento, foi significativamente mais alto no grupo que recebeu atropina como pré-medicação. O aumento global da pressão sangüínea arterial não demonstrou diferenças significativas entre os grupos. A freqüência cardíaca sofreu aumento significativo em ambos os grupos ( $p < 0,05$ ) e comparativamente entre os grupos, houve uma diferença significativa em favor do grupo de pacientes que recebeu atropina como pré-medicação ( $p < 0,05$ ). Também os níveis de glicose foram significativamente mais elevados após a realização do procedimento ( $p < 0,05$ ), embora este aumento não tenha determinado diferença significativa entre os grupos. A morbidade do procedimento (incluindo a presença de secreções na via aérea) foi semelhante nos dois grupos. Os autores concluíram que a utilização de atropina como pré-medicação não tem demonstrado vantagens que justifique seu uso rotineiro. Ao contrário, a utilização da atropina pode determinar algumas desvantagens como hiperglicemia e taquiarritmia em pacientes com diabetes mellitus e doenças cardíacas, respectivamente.

As drogas sedativas preferencialmente utilizadas são os opióides e os benzodiazepínicos, isoladamente ou em combinação<sup>102,115</sup>. O uso de benzodiazepínicos tem sido justificado pelos seus potenciais efeitos ansiolítico e amnésico, porém as evidências permanecem controversas. Alguns estudos têm demonstrado um efeito benéfico dos benzodiazepínicos na tolerabilidade do paciente ao submeter-se a broncoscopia flexível<sup>74,107,135</sup>; já outros estudos<sup>25,50,95</sup> não evidenciaram qualquer benefício. A hipoxemia tem sido atribuída ao procedimento propriamente dito<sup>34,111</sup> ou à depressão respiratória secundária ao uso de sedativos<sup>115,132</sup>. Mais da metade das complicações graves ocorridas durante a realização de broncoscopia flexível têm sido relatadas com o uso de regimes de pré-medicação que incluem drogas sedativas<sup>30,38</sup>. A incidência e a severidade da depressão respiratória durante a realização da broncoscopia pode

estar relacionada com a dose do agente sedativo empregado<sup>37</sup>. A utilização de benzodiazepínicos determina um menor grau de depressão respiratória, quando comparada ao uso de opióides<sup>24,33,132</sup>, já que a depressão respiratória é o efeito colateral mais conhecido e temido na administração de drogas opióides<sup>16</sup>. O uso de pré-medicação sedativa pode e deve ser considerado de forma bastante criteriosa, devido ao potencial risco hipoventilação e comprometimento adicional da via aérea. Pacientes com marcada obstrução da via aérea devem preferencialmente não ser submetidos à sedação.

Pacientes que recebem a combinação de um benzodiazepínico e um opióide para sedação do nível de consciência correm o risco de desenvolver depressão respiratória. O flumazenil determina eficazmente o antagonismo da depressão respiratória associada aos benzodiazepínicos isoladamente, porém sua eficácia na presença da associação benzodiazepínico-opióide permanece controversa. Gross e colaboradores<sup>46</sup> observaram que o flumazenil efetivamente reverte o componente benzodiazepínico da depressão respiratória, mesmo durante a administração combinada de benzodiazepínico e opióide.

O efeito anestésico de determinada droga pode ser mensurado através do índice bi-espectral (BIS), o qual deriva da eletroencefalografia. O escore BIS estabeleceu uma correlação com a concentração da droga significativamente melhor em relação ao propofol, quando comparado com midazolam, isoflurano e alfentanil<sup>42</sup>.

Escores bi-espectrais individuais sofrem variabilidade significativa, demonstrando a dificuldade da sua utilização como fator de avaliação da sedação. A relação entre BIS e sedação pode não ser dependente do agente anestésico. Ibrahim e colaboradores<sup>53</sup> observaram que as características de recuperação pós-anestésica foram semelhantes entre as drogas estudadas, embora a presença de excitação tenha ocorrido mais freqüentemente nos casos da utilização do sevoflurane.

Drogas sedativas hipnóticas não somente aumentam a sedação, como também diminuem o nível de memória com o aumento da sua concentração sérica<sup>127</sup>.

A utilização oral de midazolam produz significativa amnésia anterógrada quando administrado precocemente, cerca de 10 minutos antes do procedimento<sup>57</sup>.

Veselis e colaboradores<sup>128</sup> estudaram os efeitos do midazolam, propofol, fentanil e tiopental sobre a memória para palavras e gravuras de pacientes voluntários, utilizando doses equisedativas das drogas. Os autores observaram que utilizando doses equivalentes de sedação destas drogas, somente o propofol e o midazolam produziram efeitos significativos na perda de memória dos pacientes. Também concluíram que em doses equisedativas, o propofol determina o mesmo grau de perda de memória do que o midazolam.



## Midazolam:

Embora Perry e Sanderson<sup>97</sup> tenham demonstrado que a realização de broncoscopia prolongada sob anestesia geral permitiu a localização de carcinoma brônquico oculto mais precocemente do que quando comparado com a técnica *standard*, o uso da anestesia geral tem restringido-se basicamente à procedimentos muito prolongados, como por exemplo a realização de lavado broncoalveolar em pacientes com proteinose alveolar. Drogas sedativas de nova geração, particularmente o midazolam, têm demonstrado sua habilidade em proporcionar excelente amnésia retrógrada, relaxamento e efeito ansiolítico em pacientes submetidos à broncoscopia<sup>80</sup>. Como resultado, o uso de sedativos intravenosos em broncoscopia flexível sofreu um incremento significativo na última década<sup>101</sup>. Atualmente, benzodiazepínicos como o midazolam, são freqüentemente utilizados em unidades de tratamento intensivo para sedação pós-operatória<sup>13</sup>. Barr e colaboradores<sup>13</sup> demonstraram o entendimento da farmacologia clínica da sedação em unidades de terapia intensiva. Eles estimaram que anualmente são gastos nos Estados Unidos aproximadamente 1 bilhão de dólares somente com drogas utilizadas em sedação de pacientes em unidades de terapia intensiva. Os resultados de um estudo realizado em 1986, através de correspondência, evidenciaram que de 231 endoscopistas britânicos, 47% utilizavam drogas sedativas como pré-medicação antes da realização de broncoscopia flexível<sup>116</sup>. Outra pesquisa realizada em 1989, através de correspondência, com 1.700 broncoscopistas norte-americanos evidenciou que 48% utilizavam midazolam na realização de broncoscopias flexíveis<sup>102</sup>. Outro estudo realizado em 1999 com 2.500 broncoscopistas norte-americanos evidenciou que 84% deles utilizavam rotineiramente sedativos endovenosos durante a realização de broncoscopia flexível, sendo que o midazolam foi a droga mais utilizada isoladamente (87% dos endoscopistas)<sup>26</sup>. Atualmente o midazolam é a droga de escolha para a maioria dos endoscopistas na sedação de pacientes submetidos a broncoscopia flexível<sup>17,19</sup>. Contrariamente ao diazepam, o

midazolam tem uma meia-vida curta, grande volume de distribuição, rápida depuração corporal total, atingindo significativa amnésia anterógrada na grande maioria dos pacientes, além de proporcionar níveis superficiais de sedação<sup>112,115</sup>. A dose recomendada para sedação com midazolam é de 0,07 mg/kg. A dose necessária de midazolam para sedação é sexo-dependente, com o sexo masculino necessitando em média de 1,0 mg mais do que o sexo feminino<sup>15</sup>. Pacientes mais velhos são particularmente mais sensíveis aos efeitos do midazolam, sendo que é mandatório ter extremo cuidado com o uso desta droga neste grupo de pacientes<sup>15,118</sup>.

Os benzodiazepínicos têm ação direta na musculatura lisa da via aérea, determinando broncodilatação, embora os mecanismos envolvidos nesse fenômeno ainda permaneçam obscuros<sup>94</sup>. Yamakage<sup>139</sup> e Yoshimura<sup>141</sup>, observaram que o diazepam e o midazolam apresentam efeito inibitório sobre os canais de cálcio voltagem-dependentes, o que determina relaxamento muscular, embora sejam necessárias altas concentrações destas drogas para determinar inibição dos canais de potássio.

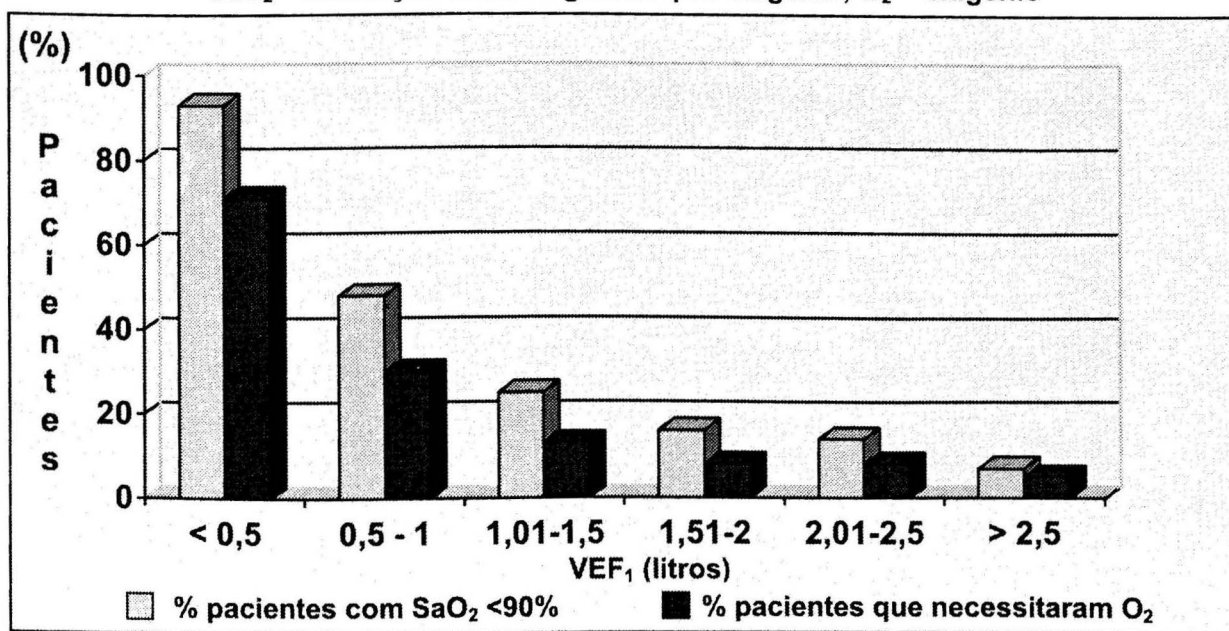
Pohlman e colaboradores<sup>100</sup> não identificaram diferenças na eficácia ou na duração do efeito na descontinuação da utilização de lorazepam ou midazolam, apesar das conhecidas diferenças na farmacocinética das duas drogas. De fato, a média de duração do efeito foi menor nesta série para o lorazepam do que para o midazolam, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Os resultados produzidos por este estudo, associados com aspectos econômicos, levaram inúmeras instituições a adotar o lorazepam como rotina para sedação em unidades de terapia intensiva.

Midazolam é hoje freqüentemente utilizado para sedação de pacientes durante broncoscopias. A dose usual é de 0,05 mcg/kg, sendo que ajustes podem ser necessários dependendo da idade e da condição clínica do paciente<sup>79</sup>.

A concentração plasmática do midazolam diminui mais rapidamente do que a do lorazepam após a administração das duas drogas<sup>10</sup>.

Doses baixas ou moderadas de sedação com midazolam não alteraram a probabilidade da ocorrência de queda da saturação da hemoglobina na série de Jones e colaboradores<sup>56</sup> ( $p = 0,204$ ). A queda na saturação pode ocorrer em pacientes com qualquer nível de VEF<sub>1</sub>, mesmo sem sedação (gráfico 2). Os autores estudaram 1.501 pacientes submetidos a broncoscopia flexível e observaram que em sua maioria, não houve a necessidade de suplementação de oxigênio através de oferta adicional, especialmente naqueles com VEF<sub>1</sub> acima de 1 litro. A suplementação de oxigênio foi necessária em 35%, 14% e 7% dos pacientes com VEF<sub>1</sub> de 1 litro, 1 a 1,5 litros e acima de 1,5 litros, respectivamente.

Gráfico 2. Níveis de queda da saturação da hemoglobina e necessidade de suplementação de oxigênio, conforme a função respiratória<sup>56</sup>.  
SaO<sub>2</sub> = saturação da hemoglobina por oxigênio; O<sub>2</sub> = oxigênio



Toft e Romer<sup>124</sup> estudaram 50 pacientes submetidos a procedimentos endoscópicos (laringoscopia, broncoscopia e mediastinoscopia) de forma duplo-cega, sendo que metade dos pacientes recebeu a administração de 250 mg de quetamina associada a 12,5 mg de midazolam enquanto que a outra metade recebeu a administração da mesma dose de quetamina, em associação com 20 mg de diazepam. Os dois grupos receberam administração adicional de fentanil, em doses que variaram de forma equânime em ambos os grupos, variando de 50 a 100 mcg. Os autores observaram que aquele grupo de pacientes que recebeu a associação de quetamina e midazolam, apresentou um tempo de recuperação significativamente menor, uma significativa menor incidência de complicações maiores, além do que, referiram um maior grau de satisfação com o procedimento, quando comparado com o grupo de pacientes que recebeu a associação de quetamina e diazepam. Não foram observadas diferenças entre os grupos com respeito à frequência cardíaca ou pressão sanguínea arterial.

A associação de midazolam com remifentanil produz sedação e analgesia efetiva durante anestesia ambulatorial. Avramov e colaboradores<sup>7</sup> evidenciaram que o midazolam produziu potencialização do efeito de depressão respiratória do remifentanil durante anestesia local. Em pacientes recebendo a combinação de remifentanil e midazolam durante anestesia local, o nível de sedação desempenhou influência na ocorrência de prurido, náuseas e/ou vômitos.

## Lidocaína

Agentes anestésicos locais são aplicados tópicamente durante a realização da broncoscopia flexível. Este procedimento de rotina está raramente relacionado com toxicidade à droga ou absorção sistêmica significativa.

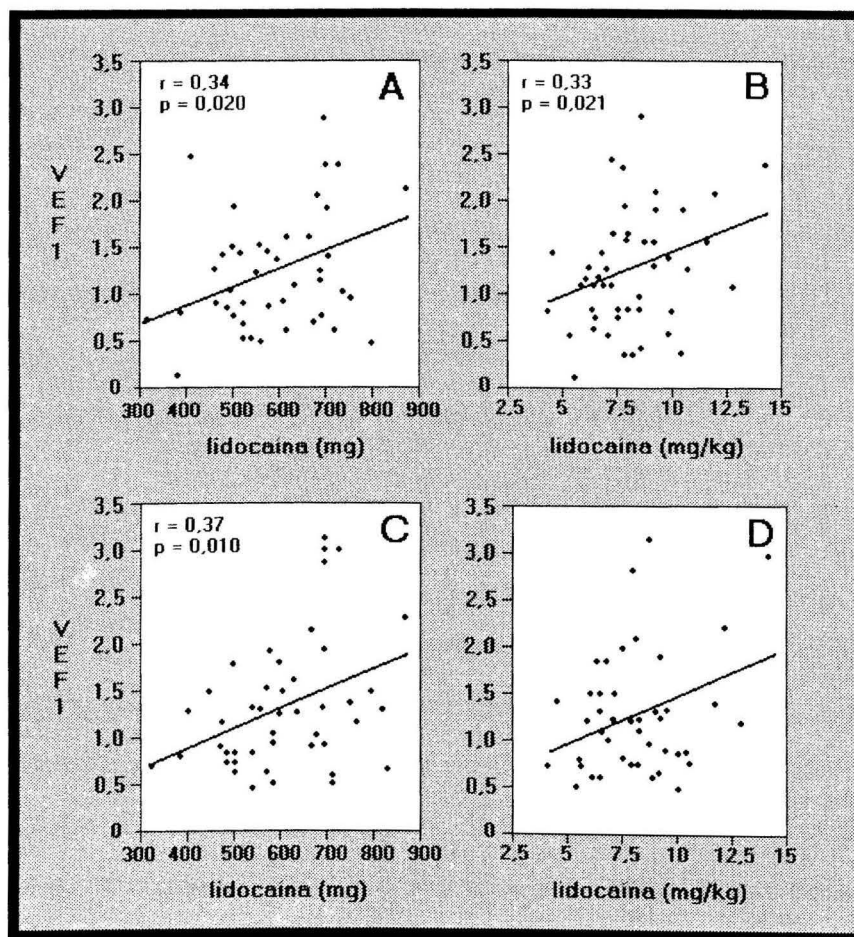
Doses de lidocaína de 7 a 8,5 mg/kg podem ser utilizadas de forma segura e resultam em concentração sérica terapêutica de lidocaína, devendo não exceder o limite de  $175 \text{ mg/m}^2$ , sendo administrada num intervalo mínimo de 15 minutos<sup>5</sup>. A dose máxima recomendada para administração de lidocaína tópica é de 5mg/kg.<sup>79</sup>

Graham e colaboradores<sup>44</sup> estudaram três grupos de pacientes submetidos a broncoscopia flexível sob diferentes técnicas de anestesia tópica: 1) administração de 4 ml da solução de cocaína a 2,5% intratraqueal, 2) administração de 4 ml da solução de cocaína a 2,5% através do broncoscópio e 3) administração de 4 ml de solução de lidocaína a 4% através de nebulização, 20 minutos antes da realização do procedimento. Os resultados nesta série de 53 pacientes demonstraram, segundo os autores, que a administração de 4 ml da solução de cocaína a 2,5% em topografia intratraqueal mostrou-se um excelente método de anestesia tópica para a realização de broncoscopia flexível, sem complicações significativas, sendo portanto o método preferido pelos autores.

Langmack e colaboradores<sup>65</sup> estudaram a concentração de lidocaína sérica em pacientes asmáticos submetidos a broncoscopia flexível. A média de lidocaína administrada foi de  $600 \pm 122 \text{ mg}$  ( $8,2 \pm 2,0 \text{ mg/kg}$ ). Nenhum sinal ou sintoma de intoxicação por lidocaína foi observado. O nível sérico de lidocaína variou de 0,10 a 2,90 mg/L (gráfico 3). Os autores concluíram que a administração de lidocaína na dose de 8,2 mg/kg pode ser utilizada com segurança em pacientes com asma leve a moderada.

Gráfico 3. Relação entre dose total de lidocaína administrada e concentração sérica de lidocaína. A e B expressam a concentração de lidocaína sérica 30 minutos após a anestesia da via aérea superior durante a broncoscopia flexível. C e D expressam a concentração de lidocaína sérica 30 minutos após o término da broncoscopia<sup>65</sup>.

VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no primeiro segundo.



Ameer e colaboradores<sup>4</sup> descreveram um caso isolado de rápida absorção sistêmica e elevada concentração de lidocaína plasmática após a realização de broncoscopia flexível em um homem com candidíase oral e câncer de pulmão.

**Alfentanil:**

Outra droga bastante difundida em nosso meio na realização de procedimentos ambulatoriais é o alfentanil. Trata-se de um derivado opióide de ação curta que determina efeitos hipnóticos e analgésicos durante a realização de procedimentos invasivos<sup>77</sup>.

O alfentanil tem um rápido início de ação, sendo sua eliminação realizada através de uma rápida redistribuição e metabolização hepática. A administração desta droga através de injeção endovenosa de um bolus de 20 mcg/kg determina uma meia vida da droga de aproximadamente 15 minutos<sup>79</sup>.

A meia-vida da taxa de sensibilidade, melhor do que a meia-vida de eliminação, tem sido proposta como o marcador clínico mais relevante na determinação do decréscimo da concentração da droga, após sua infusão. A meia-vida de sensibilidade é um marcador derivado de um modelo de computador utilizando parâmetros farmacocinéticos conhecidos. A taxa de meia-vida de sensibilidade após a infusão contínua de 3 horas de alfentanil foi de 50 minutos, enquanto a meia-vida de eliminação foi de 111 minutos na série de Kapila e colaboradores<sup>59</sup>.

Diversos opióides têm diferentes atrasos (latências) entre sua concentração plasmática e seus efeitos no cérebro. Possíveis mecanismos incluem diferenças em sua taxa de penetração no cérebro e no seu volume de distribuição intracerebral. A meia-vida de equilíbrio entre as concentrações plasmática e cerebral do alfentanil foi de 0,8 minutos no estudo de Upton e colaboradores<sup>126</sup>.

O débito cardíaco sabidamente influencia a farmacocinética de drogas anestésicas. Kuipers e colaboradores<sup>62</sup>, estudando a farmacocinética do alfentanil, observaram que o volume de distribuição pulmonar da droga não sofreu interferência do débito cardíaco.

A hipotermia pode resultar de inibição do controle da termorregulação induzida por drogas. Apesar dos opióides serem rotineiramente administrados para um grande número de pacientes, seus efeitos sobre a termorregulação ainda permanecem incertos. Kurz e colaboradores<sup>63</sup> observaram que o alfentanil aumenta o limiar à sudorese e reduz marcadamente a vasoconstrição e o limiar ao desenvolvimento de tremores.

Langevin e colaboradores<sup>64</sup> observaram que a incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório é significativamente menor com a utilização de alfentanil, quando comparado com fentanil e sufentanil em procedimentos cirúrgicos ambulatoriais (12, 34 e 35%, respectivamente).

Uma desvantagem das drogas opióides é sua freqüente associação com depressão respiratória. A resposta ventilatória a hipóxia é bifásica, com um rápido aumento inicial, seguido por um declínio mais lento. Em humanos, a magnitude do declínio na ventilação é proporcional ao tamanho do aumento inicial. Cartwright e colaboradores<sup>22</sup> evidenciaram que o alfentanil reduziu a resposta ventilatória aguda a hipóxia. O valor absoluto do declínio ventilatório a hipóxia não sofreu aumento, porém a mensuração do declínio ventilatório residual a hipóxia sofreu diminuição, a qual suporta a hipótese dos autores de que os opióides potencializam o declínio ventilatório mediados centralmente.

Alfentanil e midazolam são drogas anestésicas metabolizadas por mecanismo enzimático através do citocromo P450. Essas enzimas são inibidas por outras medicações, incluindo bloqueadores dos canais de cálcio como o diltiazem. Ahonen e colaboradores<sup>1</sup> observaram uma lentificação na eliminação do midazolam e propofol nos pacientes que receberam concomitantemente diltiazem em pós-operatório de *by-pass* coronariano, o que pode determinar um retardamento na extubação traqueal de pacientes que receberam grandes doses destes agentes anestésicos. A interação farmacológica de drogas que agem sobre



o citocromo P450 deve ser considerada, sobretudo em recuperação pós-anestésica de pacientes que receberam infusão de alfentanil ou midazolam.

Quando os componentes, hipnótico e analgésico, da anestesia geral endovenosa foram avaliados através da administração de doses equipotentes de alfentanil e remifentanil, este último demonstrou uma recuperação respiratória mais rápida após procedimentos cirúrgicos de curta duração, quando comparado com a administração de alfentanil<sup>137</sup>.

Jhaveri e colaboradores<sup>55</sup> observaram que a administração de remifentanil determinou uma resposta 15 vezes mais potente do que o alfentanil para produzir a perda de resposta ao comando verbal, baseada na dose média efetiva.

## **Propofol:**

O propofol é um agente de indução anestésica intravenoso de ação curta. Apresenta-se como uma droga insolúvel em soluções aquosas, sem apresentar metabólitos ativos. A recuperação pós-anestésica ocorre pela rápida metabolização da droga, sendo que sedação pós-operatória e vômitos são pouco freqüentes<sup>79</sup>. Propofol foi considerada a droga chave na popularização da anestesia endovenosa total na década de 80<sup>114</sup>.

Stacca e colaboradores<sup>120</sup> observaram uma rápida velocidade e alta qualidade de recuperação dos pacientes submetidos a broncoscopias flexíveis sob sedação com propofol. Os autores sugerem que a utilização de propofol na sedação de pacientes submetidos a broncoscopia flexível oferece vantagens quando comparada com outros métodos.

Kazama e colaboradores<sup>61</sup> determinaram que a concentração plasmática ideal de propofol para a realização de procedimentos endoscópicos ambulatoriais é de 0,5 a 4,0 mcg/ml e demonstraram que o aumento da idade do paciente determina diminuição da concentração necessária da droga.

Barr e colaboradores<sup>12</sup>, testaram modelos para determinação de níveis séricos de propofol que produzissem graus de sedação leve e profundo. A concentração plasmática foi relacionada. Os escores de sedação variando de 2 a 3 (sedação leve) e 4 a 5 (sedação profunda), foram relacionados com as concentrações plasmáticas de 0,25 a 0,6 e 1,0 a 2,0 mcg/mL, respectivamente.

Passot e colaboradores<sup>92</sup>, comparando infusão de propofol mediante injeção endovenosa por *bolus* ou por infusão através de bomba, observaram que as duas técnicas são similares quanto à perda de consciência, abertura ocular e grau de sedação.

O pulmão tem sido mencionado como um sítio potencialmente envolvido na depuração extra-hepática do propofol. Yan-Ling e colaboradores<sup>140</sup> observaram que a maioria do propofol detectado no pulmão durante a primeira passagem retornou à circulação sistêmica por difusão retrógrada. Os autores não identificaram metabólitos do propofol após a primeira passagem pulmonar em humanos. Em contraste aos achados de Yan-Ling e colaboradores<sup>140</sup>, outro estudo coordenado Dawidowicz e colaboradores<sup>31</sup> evidenciou que os pulmões participam da eliminação do propofol, através de sua biotransformação no metabólito 2,6-diisopropil-1,4-quinol.

O propofol determina relaxamento da musculatura lisa da via aérea<sup>68</sup>. Wallin e colaboradores<sup>131</sup> estudaram pacientes asmáticos moderados submetidos a broncoscopia flexível mediante sedação com a utilização de propofol. Eles concluíram que a sedação com propofol, neste grupo de pacientes, é um procedimento seguro, bem tolerado e que pela rápida recuperação dos pacientes, são necessários menores tempos de observação dos mesmos após o procedimento.

Clarkson e colaboradores<sup>24</sup> compararam a utilização de propofol (*bolus* IV de 2 mg/kg) e midazolam (*bolus* IV de 2 mg) na sedação de pacientes sabidamente asmáticos, submetidos a broncoscopia flexível. Os pacientes foram previamente medicados com glicopirrolato e terbutalina. O tempo necessário para atingir os níveis pretendidos de sedação foi menor no grupo de pacientes que recebeu propofol (125,4 *versus* 179,4 segundos). A recuperação do nível de consciência (caracterizado pela capacidade do paciente mencionar seu nome e data de nascimento) foi significativamente mais rápida no grupo que recebeu propofol em comparação ao grupo que recebeu midazolam (2,3 *versus* 6,3 minutos). Não houve diferenças significativas entre os dois grupos com relação a estabilidade hemodinâmica. Crawford e colaboradores<sup>29</sup> também evidenciaram que a recuperação pós-sedação foi mais rápida em pacientes que receberam

propofol durante a realização de broncoscopia flexível, comparativamente com pacientes que receberam midazolam.

A entubação traqueal freqüentemente resulta em broncoespasmo reversível. O propofol tem sido reportado por minimizar esta resposta, sobretudo em pacientes asmáticos, porém sua utilização é questionável em pacientes com instabilidade hemodinâmica, nos quais tem sido preterido em favor do etomidato<sup>85</sup>. Eames e colaboradores<sup>36</sup> observaram que a resistência respiratória foi menor após entubação traqueal quando a indução anestésica foi realizada com propofol, quando comparada com a indução com tiopental ou etomidato.

Thaung e Balakrishnan<sup>123</sup> demonstraram que a administração de propofol sem intubação traqueal é uma técnica segura e efetiva em crianças submetidas a broncoscopia.

Concentrações sub-hipnóticas de propofol, isoflurane e sevoflurane causam um aumento na incidência de disfunção faríngea, com penetração do meio de contraste na laringe. Comparativamente com o isoflurane e sevoflurane, o propofol determinou um maior efeito no relaxamento da musculatura faríngea no estudo de Sudman e colaboradores<sup>121</sup>.

Atividade do nervo frênico foi abolida pelo propofol e remifentanil, isoladamente ou em combinação, antes que significativa depressão da resposta pressora nociceptiva tenha ocorrido. Seus efeitos combinados na atividade do nervo frênico, freqüência cardíaca e pressão arterial média são maiores do que os efeitos aditivos, isto é, são drogas com efeito sinérgico<sup>73</sup>.

A instabilidade cardiovascular observada freqüentemente após a indução anestésica pode ser explicada, em parte, pelo efeito inotrópico negativo direto das drogas administradas. Gelissen e colaboradores<sup>41</sup> realizaram o primeiro estudo demonstrando o efeito inotrópico negativo concentração-dependente de

anestésicos endovenosos em músculo atrial humano isolado. Não foi detectada inibição da contratilidade miocárdica quando utilizados propofol, midazolam e etomidato. Em contraste, a utilização de tiopental e quetamina determinou efeitos inotrópicos negativos de intensa e leve intensidade, respectivamente. Estes efeitos inotrópicos negativos podem parcialmente explicar a depressão cardiovascular em indução anestésica com tiopental, porém a asserção não é válida para a utilização de propofol, midazolam e etomidato.

O uso do propofol está relacionado com depressão cardiovascular, porém sem efeito significativo na contratilidade intrínseca do miocárdio em várias espécies<sup>109</sup>. Seu uso tem sido associado com episódios de bradicardia, embora o mecanismo responsável por este fenômeno ainda não esteja bem definido.<sup>3</sup>

Os efeitos do propofol em anestesia, na resistência vascular e na complacência venosa são similares aos efeitos da denervação simpática secundária ao bloqueio do gânglio estrelado. A ação vascular periférica do propofol parece ser primariamente devido à inibição da atividade nervosa da vasoconstrição simpática.<sup>110</sup>

Uetsuki e colaboradores<sup>125</sup>, não observaram diferenças significativas quanto à pressão sangüínea arterial, freqüência cardíaca, freqüência respiratória e níveis de saturação da hemoglobina quando compararam grupos de pacientes de diferentes faixas etárias, submetidos à anestesia com propofol durante a realização de broncoscopia em CTI.

Miro e colaboradores<sup>86</sup> relataram um caso de cessação de fibrilação atrial paroxística durante a rápida infusão de propofol.

As simulações observadas por Gan e colaboradores<sup>39</sup> em outra série, demonstraram que a concentração plasmática do propofol de 343 ng/ml foi necessária para a efetividade da droga no controle de náuseas e/ou vômitos,

sendo administrada em *bolus* inicial de 10 mg, seguidos da infusão de aproximadamente 10 mcg/kg/min.

A utilização de propofol como droga sedativa oferece vantagens em pacientes criticamente enfermos em condições de emergência pelo rápido início dos efeitos e curta duração de ação, embora possa conferir efeitos hemodinâmicos adversos, limitando potencialmente seu uso nesses pacientes. Wahr e colaboradores<sup>130</sup>, estudaram os efeitos cardiovasculares da sedação com propofol. Os autores compararam a utilização de midazolam e propofol nas primeiras 12 horas após a realização de revascularização miocárdica. Os autores observaram que episódios de alterações hemodinâmicas ocorrem freqüentemente nas primeiras 12 horas após a revascularização miocárdica. Quando comparado com o regime de sedação *standard* com midazolam, propofol modulou as respostas hemodinâmicas, reduzindo a incidência e severidade de taquicardia, hipertensão e aumento da incidência de hipotensão. Ambos os regimes de sedação mostraram-se seguros no manejo de pacientes isquêmicos. Estes achados evidenciaram que a infusão de propofol produz uma sedação efetiva, sem a ocorrência de efeitos deletérios hemodinâmicos significativos em pacientes em recuperação de revascularização miocárdica.

Chan e colaboradores<sup>23</sup> demonstraram que as doses necessárias de propofol para suprimir a resposta verbal e a estimulação tetânica foram 23% e 32% menores em pacientes com grandes lesões tumorais intra-cranianas, quando comparados com o grupo controle. A presença de pequenos tumores não interferiu na potência do propofol.

O propofol altera a farmacocinética do alfentanil. Quando utilizado em associação com o alfentanil, o propofol diminuiu a taxa de eliminação, taxa de distribuição rápida e taxa de distribuição lenta do alfentanil em 15%, 68% e 51%, respectivamente, na série de Mertens e colaboradores<sup>82</sup>

A associação de alfentanil reduz a concentração necessária de propofol para produzir perda do reflexo ciliar e perda da consciência. Além disso, o alfentanil determina sinergismo no efeito depressor do propofol na pressão sangüínea sistólica e na frequência cardíaca, embora não tenha havido alteração significativa da estabilidade hemodinâmica quando comparado ao uso do propofol isoladamente na indução anestésica<sup>129</sup>.

Pavlin e colaboradores<sup>93</sup> observaram que a concentração plasmática de propofol foi 22% maior quando combinado com alfentanil do que quando utilizado isoladamente, com objetivo de determinar a sedação. Os autores concluíram que a combinação de propofol e alfentanil determina maior sedação e analgesia quando comparado com qualquer uma das drogas isoladamente. Outra importante observação foi de que o propofol compensa o efeito emético do alfentanil. Depressão equivalente da curva de resposta ao dióxido de carbono foi observada tanto na combinação propofol-alfentanil como no uso isolado de alfentanil.

Matot e Kramer<sup>76</sup> concluíram que a administração de um opióide em associação com midazolam ou propofol é uma técnica de sedação útil em broncoscopia flexível. Os autores evidenciaram que a associação de alfentanil e propofol atenuou a resposta de queda da pressão sangüínea arterial durante a broncoscopia flexível, podendo ser uma técnica bastante apropriada para utilização em pacientes de risco, como coronariopatas.

Hill e colaboradores<sup>52</sup> demonstraram que a utilização isolada de propofol em pacientes submetidos a broncoscopia flexível determina sedação e estabilidade hemodinâmica, sendo a utilização complementar de alfentanil supérflua.

### **3. Objetivo:**

Estabelecer qual a modalidade anestésica utilizada durante a broncoscopia flexível apresenta os melhores resultados quanto à facilitação da realização do procedimento pelo broncoscopista, além de apresentar menores índices de complicações.



#### 4. Materiais e métodos:

Os pacientes incluídos neste protocolo foram aqueles que apresentaram indicação de broncoscopia flexível diagnóstica. Os procedimentos foram realizados no Serviço de Endoscopia do Hospital Geral da Universidade de Caxias do Sul, Hospital Nossa Senhora Medianeira, Hospital Nossa Senhora de Fátima, Hospital Saúde e Hospital Pompéia (todos localizados na cidade de Caxias do Sul - RS).

Todos pacientes expressaram sua concordância na participação deste protocolo de pesquisa através da assinatura de termo de consentimento pós-informado. A assinatura de tal documento foi obtida em momento anterior a admissão do paciente na sala de endoscopia, visando proteger o paciente da concordância induzida mediante constrangimento e proporcionando ao mesmo, informações completas das implicações de sua participação na pesquisa.

Para inclusão no protocolo de pesquisa foram selecionados apenas pacientes classificados como ASA I, II e III pela classificação de risco anestesiológico da *American Society of Anesthesiologists*.

**Quadro 1. Classificação do risco anestesiológico.**

CLASSE I	Paciente hígido
CLASSE II	Paciente com doença sistêmica moderada
CLASSE III	Paciente com doença sistêmica grave
CLASSE IV	Paciente com doença sistêmica grave, com iminente risco de vida
CLASSE V	Paciente moribundo, sem perspectiva de sobrevida sem cirurgia
CLASSE VI	Paciente com diagnóstico de morte cerebral, doador de órgãos

Os pacientes foram divididos em quatro grupos através de alocação casual probabilística (sorteio). A randomização (ver figura 1) foi realizada pelo médico anestesiológico no momento da admissão do paciente na sala de endoscopia. Os grupos foram assim definidos por sorteio:

**Grupo LID:** pacientes que foram submetidos a broncoscopia flexível sem adição de outras drogas além do anestésico tópico (**lidocaína 1%**), na dose de **200mg<sup>5</sup>**.

**Grupo PPF:** pacientes que foram submetidos a broncoscopia flexível, os quais além do uso de anestésico tópico (lidocaína 1%), receberam a administração endovenosa de **propofol**, na dose de **2,0 mg/kg<sup>92, 138</sup>**.

**Grupo ALF:** pacientes que foram submetidos a broncoscopia flexível, nos quais além do uso de anestésico tópico (lidocaína 1%), receberam a administração endovenosa de **alfentanil**, na dose de **20µg/kg<sup>79</sup>**.

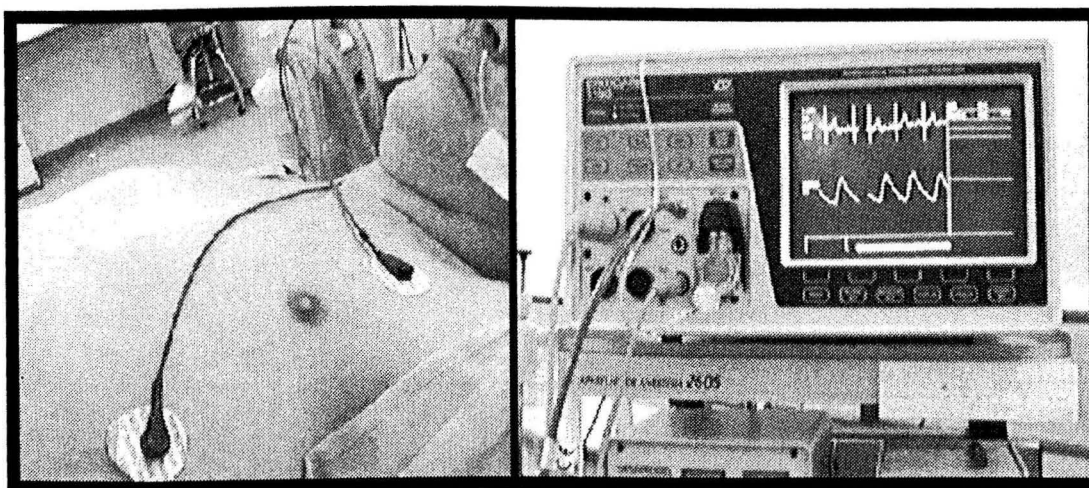
**Grupo MID:** pacientes que foram submetidos a broncoscopia flexível, os quais além do uso de anestésico tópico (lidocaína 1%), receberam a administração endovenosa de **midazolam**, na dose de **0,05 mg/kg<sup>79</sup>**.



Figura 1. Randomização.

Os procedimentos foram realizados obedecendo uma seqüência conforme descrito a seguir:

- No momento da admissão o médico anestesiológista realizou a randomização do paciente através de sorteio, estabelecendo qual modalidade terapêutica deveria ser empregada (PPF, ALF, LID ou MID).
- Após o posicionamento do paciente na mesa/maca onde foi realizado o procedimento, o médico anestesiológista orientou o paciente quanto aos procedimentos a serem realizados, certificando-se que o mesmo tinha compreendido os fatos que foram gerados a seguir.
- Os pacientes foram monitorizados através de eletrocardioscópio, oxímetro digital de pulso e manômetro de pressão não-invasiva (figura 2).



**Figura 2. Monitorização do paciente durante a realização do exame.**

- A partir de então, o médico anestesiológista estabeleceu uma linha venosa periférica.

- Após a realização destes procedimentos, os quais foram comuns aos quatro grupos de pacientes, é que foi estabelecida uma linha de base na qual foram observadas e anotadas medidas de monitorização como pressão sanguínea arterial, saturação da hemoglobina (valor mínimo observado por um período de 2 minutos), frequência respiratória e frequência cardíaca (com ausência de arritmia por um período de 2 minutos).

- Foi então realizada anestesia tópica da hipofaringe através da aplicação de 2 jatos de lidocaína spray a 10%.

- O próximo passo foi a introdução de um cateter naso-faríngeo número 8.

- A seguir foi realizada anestesia da região subglótica e porção proximal da traquéia mediante punção da membrana crico-tiroídea com agulha hipodérmica número 25x7 e administração de 5 ml de lidocaína na concentração de 1% (figura 3). É importante salientar que anteriormente ao procedimento, o paciente foi instruído de que poderia apresentar crise de tosse durante e imediatamente após a injeção do anestésico;

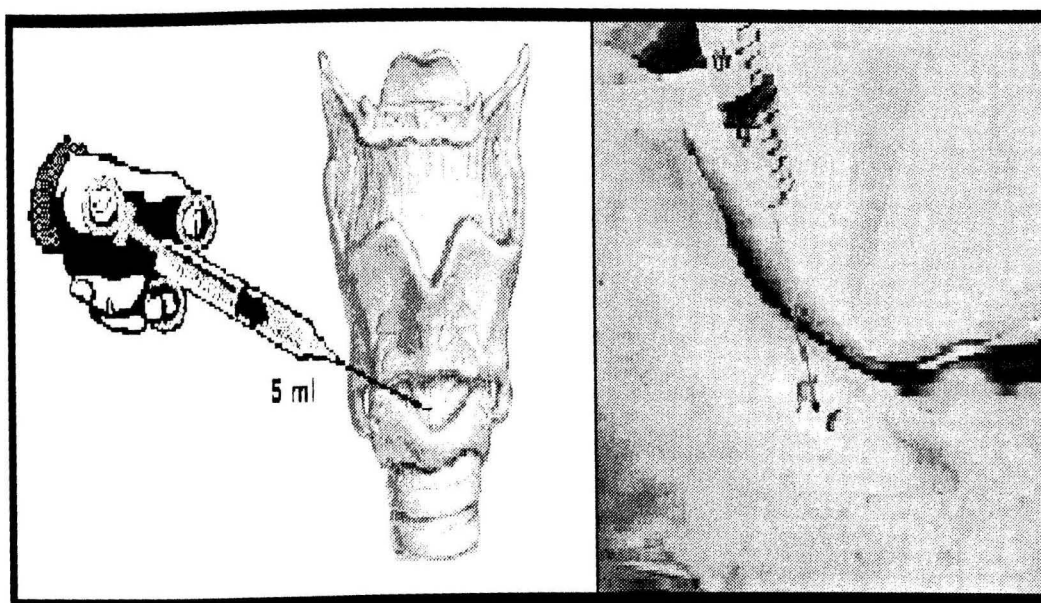
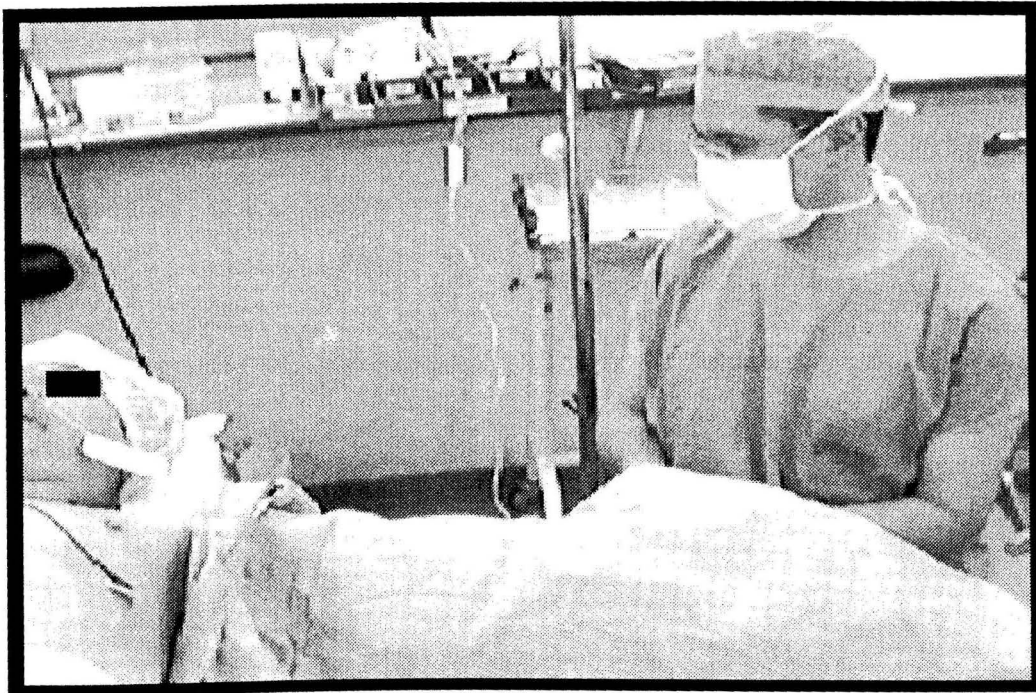


Figura 3. Injeção de lidocaína através de punção da membrana crico-tiroídea.

- O médico anestesiológico realizou o método anestésico indicado para o paciente (através de randomização prévia), somente depois de terminados estes procedimentos iniciais, comuns a todos os grupos de pacientes (figura 4);



**Figura 4. Indução do método anestésico randomizado previamente.**

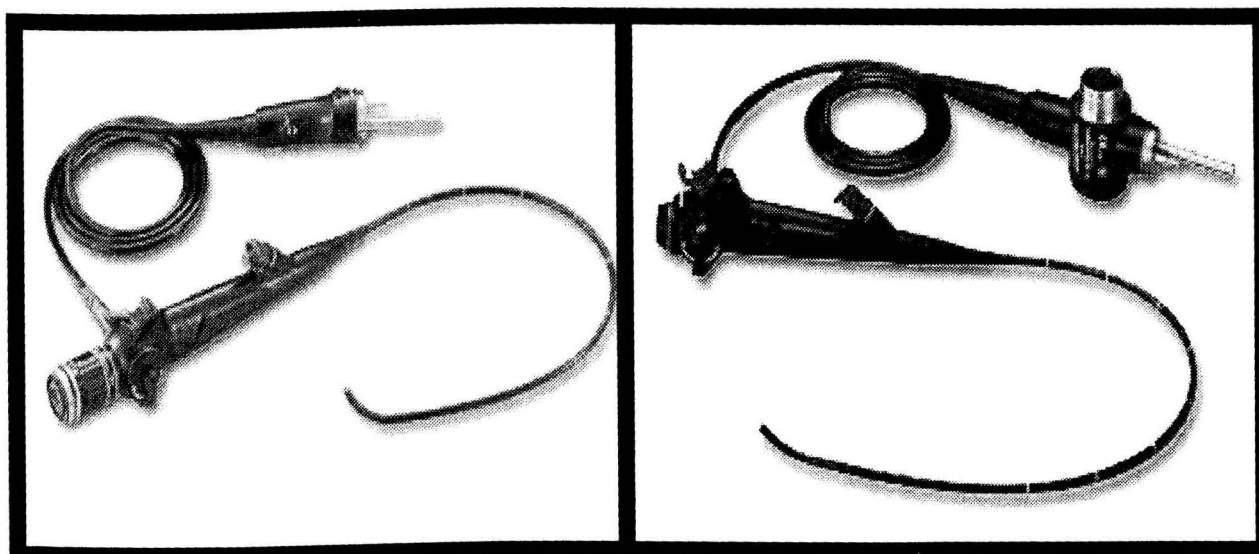
- Aproximadamente 2 minutos após a realização do método anestésico (indução anestésica), foram realizadas novas medidas de saturação da hemoglobina, frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão sanguínea arterial (denominadas medidas pós-indução);

- Após a mensuração das medidas pós-indução, foi oferecido aporte adicional de oxigênio a 100%, através de máscara, imediatamente antes da realização do procedimento broncoscópico, por um período de 2 minutos. Findos estes dois minutos, a fonte de oxigênio foi conectada ao cateter naso-faríngec previamente introduzido na narina do paciente, sendo ofertado oxigênio a um

volume de 3 litros por minuto. Este aporte de oxigênio foi mantido até o término da broncoscopia;

- Imediatamente antes do início do procedimento, foi injetada uma pequena quantidade de lidocaína geléia a 2% na narina utilizada para a introdução do broncoscópico, visando anestesia e lubrificação da mucosa;

- Os procedimentos endoscópicos foram realizados utilizando-se para tanto dois tipos de broncoscópico modelo Olympus: um sistema ótico e um digital. É importante salientar que o calibre dos dois endoscópios era exatamente o mesmo (8 mm de diâmetro externo – figura 5).



**Figura 5. Broncoscópico flexível ótico (esquerda) e videobroncoscópico (direita).**

- O procedimento broncoscópico foi então iniciado, considerando-se o tempo zero de duração do exame, o exato instante em que o médico introduziu o aparelho na narina do paciente. A duração do procedimento foi estabelecida como sendo o intervalo de tempo compreendido entre o tempo zero e a retirada definitiva do aparelho (para tanto, foi cronometrado apenas o tempo em que o aparelho esteve introduzido no paciente, sendo portanto descontado o tempo e eventuais interrupções).

- Durante o desenrolar do procedimento, foram monitorizados parâmetros como saturação da hemoglobina, frequência cardíaca, frequência respiratória, níveis de pressão sanguínea arterial, além da avaliação das variáveis em estudo no presente protocolo de pesquisa;

**A técnica de realização do procedimento broncoscópico obedeceu a uma padronização previamente determinada e que obrigatoriamente incluiu as seguintes diretrizes:**

- A introdução do aparelho foi feita através da narina contra-lateral àquela na qual encontrava-se o cateter naso-faríngeo para administração de oxigênio;
- Realizada a progressão do aparelho delicadamente através da cavidade nasal, visando a passagem pelo corneto médio e inferior, em direção a hipofaringe, até que o mesmo atingisse a região supra-glótica;
- Realizada a introdução do aparelho entre as cordas vocais, permitindo a visualização da porção proximal da traquéia (lembrando que a região sub-glótica já se encontrava anestesiada mediante injeção de lidocaína através da membrana crico-tiroídea);
- Quando o aparelho atingiu a porção distal da traquéia, em localização aproximada de 3 a 5 cm acima da carena traqueal, foi realizada a injeção de 3 ml da solução de lidocaína 1% (figura 6);

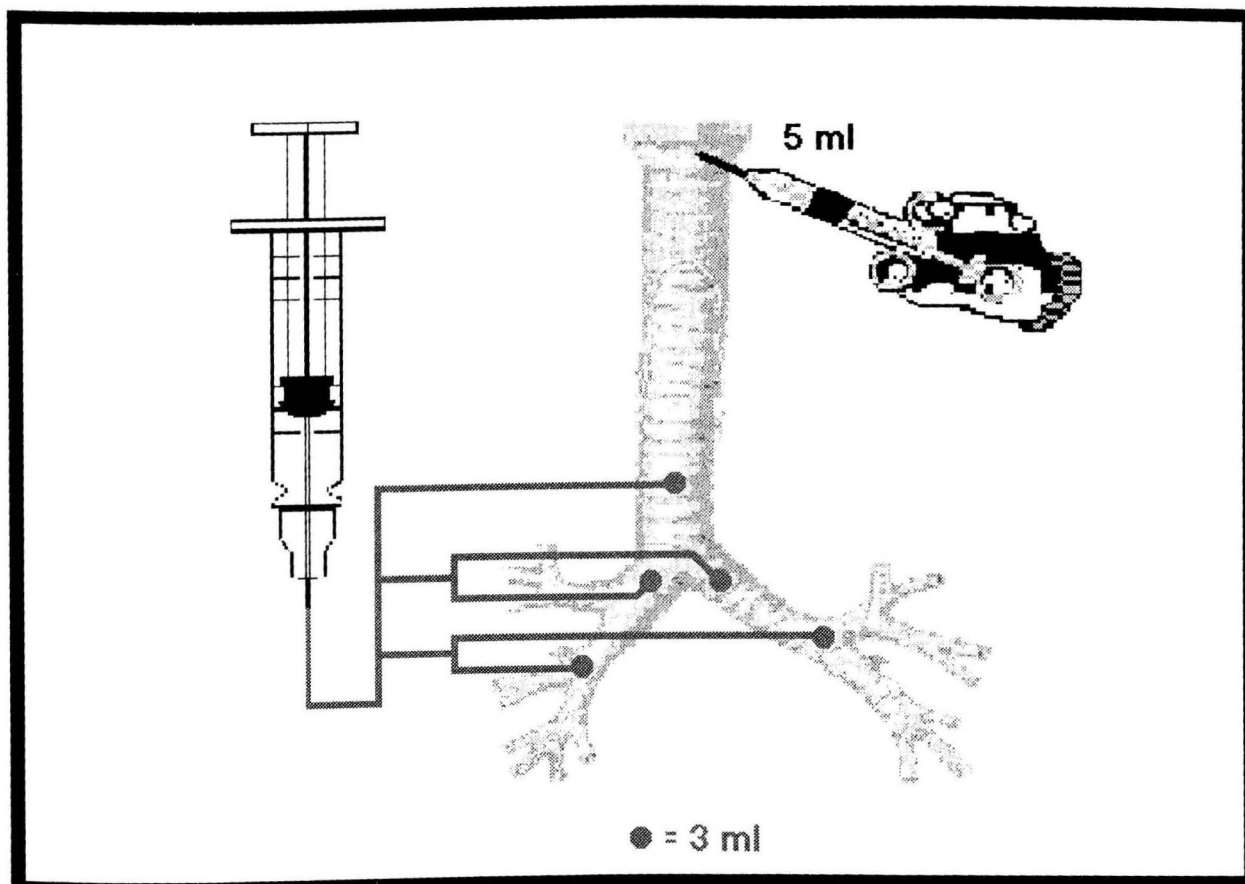


Figura 6. Injeção de lidocaína de acordo com a progressão do broncoscópico.

- A partir de então o médico intervencionista introduziu o aparelho no brônquio principal do pulmão contra-lateral àquele em que havia suspeição de comprometimento pulmonar que motivou a realização do exame; sendo que nesse momento foi realizada a injeção de mais 3 ml da solução anestésica (lidocaína 1%). Quando não existia suspeita da localização da patologia que motivou a indicação do mesmo, o exame iniciou pelo lado direito;

- Uma vez escolhido o pulmão direito para início do exame, com o broncoscópico posicionado no brônquio intermediário, foi realizada injeção de mais 3 ml da solução anestésica (lidocaína 1%). quando da aproximação do aparelho das carenas entre os brônquios para o segmento posterior e pirâmide basal do



lobo inferior direito e lobo médio. Uma vez iniciado o exame pela esquerda, a injeção de mais 3 ml da solução anestésica foi realizada junto à carena entre os lobos superior e inferior esquerdo;

- Terminada a exploração endoscópica do lado inicial, prosseguimos o exame no pulmão contra-lateral, observando as regras dispostas no item anterior;

- Somente depois de concluída essa seqüência técnica é que foram iniciados os procedimentos de biópsias, lavados e escovados;

- A retirada do aparelho foi feita delicadamente, com aspiração de secreção – obviamente que o frasco de coleta de material foi previamente desconectado do sistema de aspiração ao término da coleta de material e antes da retirada do aparelho, visando não permitir a contaminação do material coletado com secreções advindas do trato respiratório superior;

- O volume de anestésico total utilizado inicialmente foi de 20 ml de lidocaína a 1% (200 mg) por paciente. A critério do médico broncoscopista, foram administradas doses adicionais de anestésico visando a inibição do reflexo da tosse. A dose total não ultrapassou o limite de 5 mg/kg<sup>79</sup>. A dose adicional de lidocaína foi objeto de apreciação na avaliação do desempenho do método anestésico que estava sendo utilizado;

- Quando foi necessária a troca do método anestésico utilizado, por qualquer motivo, o tempo necessário para a intervenção do médico anestesiológico foi descontado da duração total do exame;

- Uma vez decorridos 5 minutos do término do procedimento, foi determinado o nível de consciência do paciente – para tanto foi utilizada como parâmetro a escala de coma de Glasgow (ver quadro 2). Também foram

observados novamente os parâmetros de saturação da hemoglobina, frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão sanguínea arterial.

- Terminado o procedimento anestésico, os pacientes foram observados por um período mínimo de 1 hora, sob monitorização não-invasiva. Somente após esse período, e apresentando escore igual ou superior a 14 na escala de coma de Glasgow é que foram liberados para o seu quarto ou domicílio. No caso de liberação para o domicílio, foi obrigatória a presença de um familiar para acompanhar o paciente

**Quadro 2. Escala de Coma de Glasgow – As variáveis e escores destacadas em cinza são os valores mínimos admitidos para liberação do paciente da sala de procedimento.**

VARIÁVEIS		ESCORES
<b>Abertura Ocular</b>	Espontâneo	4
	A estímulo verbal	3
	A estímulo doloroso	2
	Sem resposta	1
<b>MELHOR Resposta Motora</b>	Obedece a comandos	6
	Localiza dor	5
	Flexão normal (retirada)	4
	Flexão anormal (decorticação)	3
	Extensão (descerebração)	2
	Sem resposta (flacidez)	1
<b>Resposta Verbal</b>	Orientado	5
	Confuso	4
	Palavras inapropriadas	3
	Sons incompreensíveis	2
	Sem resposta	0

Os critérios de inclusão no protocolo de pesquisa **“ANESTESIA EM BRONCOSCOPIA FLEXÍVEL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO COMPARANDO O USO DE LIDOCAÍNA TÓPICA ISOLADA OU EM ASSOCIAÇÃO COM PROPOFOL, ALFENTANIL OU MIDAZOLAM”** foram os seguintes:

1. Pacientes com indicação de broncoscopia flexível diagnóstica, referenciados ao Serviço de Endoscopia do Hospital Geral da Universidade de Caxias do Sul, Hospital Nossa Senhora Medianeira, Hospital Nossa Senhora de Fátima, Hospital Saúde e Hospital Pompéia;
2. Pacientes com classificação ASA de risco anestesiológico classes I, II ou III, pela Sociedade Americana de Anestesiologia.

### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO NO PROTOCOLO:

Os critérios de exclusão no protocolo de pesquisa “**ANESTESIA EM BRONCOSCOPIA FLEXÍVEL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO COMPARANDO O USO DE LIDOCAÍNA TÓPICA ISOLADA OU EM ASSOCIAÇÃO COM PROPOFOL, ALFENTANIL OU MIDAZOLAM**” foram os seguintes:

1. Pacientes com classificação de risco anestesiológico ASA classes IV ou V pela Sociedade Americana de Anestesiologia;
2. Pacientes com idade inferior a 18 anos;
3. Pacientes com peso corporal inferior a 40 kg (peso mínimo para a dose de lidocaína preconizada na padronização do procedimento broncoscópico);
4. Pacientes cuja duração do procedimento broncoscópico foi superior a 15 minutos;
5. Pacientes cuja indicação do procedimento broncoscópico foi terapêutica e não diagnóstica, uma vez que os primeiros, em geral, demandam um maior grau de desconforto ao paciente e também um tempo de duração maior do procedimento (exemplos: dilatação traqueal, hemoptise);
6. Pacientes nos quais a injeção de lidocaína através da membrana crico-tiroídea não seja possível (bócio, tumores da região anterior do pescoço). Outra condição de exclusão, já que a punção crico-tiroídea não seria recomendável, foram os casos de hemoptise, nos quais este procedimento (com potencial de ocasionar sangramento para o interior da via aérea) poderia mascarar a localização do sítio primário da hemoptise;
7. Pacientes com intolerância reconhecida a quaisquer das drogas incluídas nesse protocolo de pesquisa (lidocaína, midazolam, propofol ou alfentanil);
8. Pacientes que já apresentem arritmia cardíaca detectada na monitorização eletrocardiográfica inicial;
9. Pacientes com hipoxemia manifesta por  $SaO_2 < 90\%$ , identificados na admissão da sala de procedimentos.

## VARIÁVEIS COMPONENTES DO ESCORE COMPOSTO:

**Arritmias:** A ocorrência de arritmias foi monitorizada através da cardioscopia. Convém salientar que o fator causal mais freqüentemente relacionado com arritmias no decorrer do procedimento endoscópico é a ocorrência concomitante de hipoxemia. A própria manipulação da via aérea, através de estimulação vagal, pode potencialmente desencadear arritmias. Convencionou-se como arritmia, para efeitos deste protocolo de pesquisa, a presença de alteração do traçado elétrico inicial do cardioscópio previamente inalterado, o qual persista pelo menos por 30 segundos. Aqueles pacientes com alterações prévias da linha de base foram excluídos do protocolo. Alterações como extra-sístoles somente foram catalogadas como arritmias quando persistiram por mais de 30 segundos no traçado do cardioscópio (extra-sístoles supra-ventriculares), ou quando da observação de pelo menos 3 extra-sístoles ventriculares. É importante salientar que a determinação do traçado eletrocardiográfico inicial era realizada mediante a observação do cardioscópio durante pelo menos 2 minutos, antes do início do método anestésico. As arritmias foram avaliadas conforme a presença ou ausência de repercussão hemodinâmica.

**Saturação da hemoglobina (SaO<sub>2</sub>):** Foi considerada a saturação de base do paciente, aquela de menor valor, observada durante um período não inferior a 2 minutos, após o posicionamento do paciente na maca/mesa de procedimento. Pacientes com valor de base da SaO<sub>2</sub> < 90% foram excluídos do presente estudo. Foi considerada hipoxemia quando o paciente apresentou uma queda de SaO<sub>2</sub> abaixo de 90%. Embora a SaO<sub>2</sub> não traduza com precisão a concentração de PaO<sub>2</sub> no sangue arterial, uma estimativa aproximada desta relação pode ser utilizada com um bom índice de acurácia (quadro 3).

**Quadro 3. Correlação entre a saturação da hemoglobina por oxigênio (SaO<sub>2</sub>) e pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>).**

Níveis de Saturação da Hemoglobina por oxigênio (SaO <sub>2</sub> )	Níveis de concentração parcial Hemoglobina por oxigênio (PaO <sub>2</sub> )
100%	90 mmHg
90%	60 mmHg
60%	30 mmHg
50%	27 mmHg

A hipoxemia foi avaliada de acordo com sua magnitude. Os diferentes graus de hipoxemia podem ser evidenciados no quadro 4.

**Quadro 4. Graus de hipoxemia segundo o grau de saturação da hemoglobina por oxigênio.**

GRAUS DE HIPOXEMIA	SATURAÇÃO DA HEMOGLOBINA POR O <sub>2</sub> (SaO <sub>2</sub> )
HIPOXEMIA LEVE	SaO <sub>2</sub> 89% a 85%
HIPOXEMIA MODERADA	SaO <sub>2</sub> 84% a 70%
HIPOXEMIA GRAVE	SaO <sub>2</sub> < 70%

Os pacientes foram catalogados de acordo com seu nível mínimo de saturação da hemoglobina observado durante toda a realização do procedimento endoscópico.

### **Necessidade adicional de anestésico local:**

Os pacientes (conforme descrito anteriormente na padronização do procedimento endoscópico), receberam 20 ml de solução anestésica local (lidocaína 1% sem vasoconstritor) na totalidade dos casos, perfazendo 200 mg/paciente (somado-se a isto o uso da lidocaína *spray* na hipofaringe e da lidocaína geléia na cavidade nasal). Uma vez que o paciente continuasse apresentando reflexo de tosse e quando este determinasse interrupção do exame, o médico intervencionista estava autorizado a administrar doses adicionais de lidocaína. Este aumento da dose total de anestésico foi realizado administrando-se doses subseqüentes de 5 ml de lidocaína a 1%, sem vasoconstritor, até que o exame possa prosseguir após controle ou amenização da tosse. A dose de lidocaína adicional utilizada foi mensurada e classificada por escores, de acordo com o volume administrado (quadro 8). A dose total de lidocaína não ultrapassou o limite máximo de 5 mg/kg<sup>79</sup>.

### **Necessidade de mudança do método anestésico inicialmente proposto:**

A ocorrência de tosse grau 4, ou agitação psico-motora grau 3, determinou a mudança do método anestésico inicialmente proposto por randomização. Foi encerrada a observação do método inicialmente proposto no momento em que o médico intervencionista optou pela troca do mesmo, sendo válidas todas as observações obtidas até este momento. O novo método a ser utilizado não foi motivo de avaliação. A complementação do esquema anestésico inicialmente proposto mediante a administração de doses adicionais da droga sedativa também foi considerado, para fins da pesquisa, como troca do método anestésico inicialmente proposto. A troca foi considerada como falha do método terapêutico inicialmente proposto, recebendo escore máximo de pontuação conforme evidenciado no quadro 8.

## Tosse:

A presença de tosse é a regra no procedimento endoscópico da árvore tráqueo-brônquica, tornando sua completa ausência uma improbabilidade. O método anestésico tem por objetivo auxiliar na abolição ou amenização deste reflexo, o qual pode prejudicar sobremaneira o rendimento da broncoscopia. A avaliação da tosse foi baseada em critérios descritos no quadro 5. É importante salientar que a observação da tosse foi realizada no período compreendido entre a introdução do aparelho no paciente e sua retirada, sendo portanto desconsiderada a tosse induzida pela anestesia local através da punção da membrana crico-tiroídea.

**Quadro 5. Escores de tosse segundo sua magnitude e influência no desempenho do procedimento broncoscópico.**

<b>Tosse</b>	<b>Grau</b>
Tosse ausente	0
Tosse presente, porém sem produzir interrupção na realização do procedimento	1
Tosse presente, em crises, produzindo interrupção na realização do exame, sem ocasionar necessidade de uso adicional de anestésico tópico, sem portanto determinar troca do método anestésico inicial	2
Tosse presente, em crises, produzindo interrupção na realização do exame, ocasionando necessidade de uso adicional de anestésico tópico, sem portanto determinar troca do método anestésico inicial	3
Tosse presente, em crises, produzindo interrupção na realização do exame, ocasionando necessidade de uso adicional de anestésico tópico, determinando a troca do método anestésico inicial	4



### Agitação psico-motora:

Foram consideradas como agitação psico-motora, quaisquer tentativas do paciente de retirar o aparelho da via aérea, ou até mesmo sua manifestação oral ou por gestos, nesse sentido. Quatro graus de agitação psico-motora foram relacionados, conforme listados no quadro 6.

**Quadro 6. Escores para agitação psico-motora, segundo sua magnitude e influência do desempenho do procedimento broncoscópico.**

<b>Agitação psico-motora</b>	<b>Grau</b>
Paciente apresentando imobilidade na mesa/maca, sem ocasionar nenhum transtorno ao procedimento.	0
Paciente apresenta manifestação verbal de desconforto, porém não determinando movimentos os quais objetivem a retirada do aparelho da via aérea	1
Paciente apresenta movimentos ativos com a cabeça, objetivando a retirada do aparelho da via aérea	2
Paciente apresenta movimentos ativos dos membros superiores com o objetivo e retirada do aparelho da via aérea	3

### Náuseas e/ou vômitos:

Náuseas e vômitos também foram considerados como fatores indicativos de desconforto na realização da broncoscopia flexível. Foram apenas considerados se ausentes ou presentes. O período no qual se observou a presença/ausência de náuseas e/ou vômitos foi aquele compreendido entre a introdução do aparelho no paciente e a sua retirada definitiva.

**Depressão respiratória:**

A monitorização da frequência respiratória foi o método eleito para a detecção desta grave e indesejável complicação, sendo a monitorização oximétrica outro indicativo indireto na sua detecção. A presença de apnéia motivou a interrupção imediata do procedimento, com retirada do aparelho e ventilação com pressão positiva com máscara, ficando a critério do médico anestesiológico a necessidade de obtenção de via aérea definitiva através da introdução de tubo oro/naso-traqueal. A depressão respiratória foi avaliada quanto ao grau de recuperação do paciente à terapêutica utilizada, sendo classificada em grave quando determinasse necessidade de ventilação com máscara de oxigênio a 100%, porém com boa resposta; e gravíssima caso necessitasse obtenção de via aérea definitiva através de ventilação com TOT. Na presença de depressão respiratória gravíssima, foi prevista a utilização, quando possível, de drogas antagonistas àquelas administradas conforme a randomização,

**Broncoespasmo / laringoespasmo:**

Broncoespasmo é uma complicação potencial do procedimento broncoscópico, principalmente em pacientes sabidamente asmáticos. Já o laringoespasmo pode ser prevenido através do uso do anestésico tópico junto às cordas vocais e na traquéia proximal. Tanto o broncoespasmo quanto o laringoespasmo foram avaliados quanto a sua presença ou ausência. A presença de dispnéia concomitante com sibilância na ausculta do tórax seria um indicador de broncoespasmo, assim como a presença de estridor ou cornagem seria indicador de obstrução da via aérea superior por laringoespasmo ou edema de cordas vocais.

### **Presença de sinais de intoxicação por lidocaína:**

O agente anestésico tópico mais comumente utilizado na broncoscopia é a lidocaína. Complicações ocasionadas pelo uso deste anestésico tópico são, em grande maioria, resultantes do uso em dosagem elevada desta droga. O primeiro sinal de toxicidade pela lidocaína é a excitação do sistema nervoso central, induzindo a confusão mental, agitação e até convulsões, antes mesmo do colapso cardiovascular. A dose administrada não deve ser maior do que 5 mg/kg de peso corporal. Quando da ocorrência de uma destas complicações, pode ser necessário o uso de barbitúricos de ação curta ou de diazepam. A presença destes sinais e/ou sintomas devem alertar o médico intervencionista para suspender o uso do medicamento imediatamente. Um fator que dificulta a detecção deste complicador é que o sintoma de agitação psico-motora é de ocorrência bastante usual na broncoscopia em consequência do desconforto do paciente. Para eliminação deste complicador, para fins de identificação de intoxicação por lidocaína nesse protocolo de pesquisa, consideramos como suspeita a ocorrência de agitação psico-motora que não cedeste a sedação complementar. Outro fator de confusão na avaliação da variável componente intoxicação por lidocaína é a ocorrência de convulsões secundárias a hipoxemia. É importante ressaltar que o limite estipulado de 5 mg/kg para administração de lidocaína tópica torna bastante improvável a ocorrência de intoxicação por essa droga.

### **Hipotensão arterial:**

O anestésico local, bem como os benzodiazepínicos, opióides e o propofol podem induzir hipotensão arterial. Entendemos como hipotensão arterial (para efeito do protocolo de pesquisa), uma queda na pressão arterial média maior do que 20% da média obtida em duas verificações iniciais realizadas anteriormente – uma na admissão do paciente e outra imediatamente antes da indução anestésica

(independentemente do método). A hipotensão arterial foi classificada para fins de pontuação nesse protocolo de pesquisa, de acordo com os valores referidos no quadro 7. Esta complicação ocorre pelo efeito direto das drogas sobre o miocárdio ou sobre a resistência vascular periférica, sobretudo nos casos de anafilaxia. O tratamento inicial é a reposição de volume e avaliação da necessidade de infusão de drogas vasoativas (vasopressores).

**Quadro 7. Graus de hipotensão arterial segundo o nível pressórico.**  
**PAM = pressão arterial média; PS = pressão sistólica.**

<b>Grau de hipotensão</b>	<b>Nível pressórico</b>
Hipotensão leve	Queda da PAM de 20 a 30% da linha de base
Hipotensão moderada	Queda da PAM de 30 a 40% da linha de base
Hipotensão severa	Queda da PAM de mais de 40% da linha de base ou PS $\leq$ 80 mmHg

### **Nível de consciência:**

O nível de consciência foi determinado logo depois de decorridos 5 minutos do término do exame, seguindo para tanto a escala de coma de Glasgow (quadro 2). Foi considerado consciente aquele paciente que apresentou escores 3 ou 4 no item abertura ocular, escore 6 no item melhor resposta motora e escore 5 no item resposta verbal, totalizando 14 ou 15 pontos.

**Quadro 8. Escore composto de avaliação de eventos observados durante a broncoscopia.**  
 PAM = pressão sanguínea arterial; PS = pressão sistólica; TOT = tubo oro-traqueal.

CRITÉRIOS (quesitos)	ESCORE
<b>1. Arritmias</b>	
ausente	0
arritmia sem repercussão hemodinâmica	1
arritmia com repercussão hemodinâmica	4
<b>2. Hipoxemia</b>	
sem hipoxemia	0
hipoxemia leve	1
hipoxemia moderada	2
hipoxemia grave	4
<b>3. Necessidade adicional de lidocaina</b>	
sem necessidade adicional de lidocaina	0
lidocaina adicional até 100 mg	2
lidocaina adicional acima de 100 mg	4
<b>4. Necessidade de mudança do método anestésico inicialmente proposto</b>	
sem mudança do método anestésico proposto	0
com mudança do método anestésico proposto	6
<b>5. Tosse</b>	
tosse grau 0	0
tosse grau 1	1
tosse grau 2	2
tosse grau 3	4
tosse grau 4	6
<b>6. Agitação psico-motora</b>	
agitação psico-motora grau 0	0
agitação psico-motora grau 1	2
agitação psico-motora grau 2	4
agitação psico-motora grau 3	6
<b>7. Náuseas e/ou vômitos</b>	
ausentes	0
presentes	1
<b>8. Depressão respiratória</b>	
ausente	0
apnéia, havendo recuperação com ventilação por máscara	4
apnéia, exigindo ventilação através de TOT	6
<b>9. Broncoespasmo</b>	
ausente	0
presente	3
<b>10. Laringoespasmo</b>	
ausente	0
presente	4
<b>11. Intoxicação por lidocaina</b>	
ausente	0
convulsões	4
<b>12. Hipotensão arterial</b>	
ausente	0
leve (queda da PAM de 20% a 30% da linha de base)	1
moderada (queda da PAM de 30% a 40% da linha de base)	2
grave (queda da PS de mais de 40% ou PS $\leq$ 80mmHg)	4
<b>13. Nível de consciência</b>	
Escore de Glasgow 15	0
Escore de Glasgow 14	1
Escore de Glasgow 13	2
Escore de Glasgow < 13	3

### **Análise estatística:**

Os dados demográficos, foram descritos utilizando-se a média e desvio padrão para idade. Já quanto ao sexo, foi utilizada freqüência e percentual. O escore composto e todos os seus componentes, receberam um tratamento descritivo envolvendo a média e o desvio padrão como elementos de síntese. Esta abordagem foi escolhida de acordo com a argumentação de Campbell & Machin<sup>21</sup> que, ao contrário do que muitos indivíduos leigos no campo da estatística pensam, aponta a média como uma medida de tendência central que pode ser bastante útil na descrição de variáveis com nível de medida ordinal. Além disso, ressalta-se que a mediana, por suas características especificamente relacionadas ao posicionamento dos dados na série, pode apresentar um comportamento pouco sensível a modificações sutis das mensurações, sendo assim mais recomendável na presença de forte assimetria. Como este não foi o caso no presente estudo, uma vez que entre outros indicadores também o teste de Kolmogorov-Smirnov não rejeitou a curva de Gauss como modelo de aproximação para a distribuição dos escores, optou-se então, pelo uso da média e desvio padrão. Esta visão é também aceita por Snedecor & Cochran<sup>119</sup>.

A comparação dos grupos foi realizada pela análise de variância de um critério (ANOVA *oneway*), realizada sobre os *ranks* das medidas dos escores compostos, com localização de diferenças estatisticamente significativas pelo teste de *post hoc* de Duncan. Esta abordagem faz com que a ANOVA seja equivalente ao teste de Kruskal-Wallis, possibilitando a comparação dos dados na presença de eventuais assimetrias<sup>87</sup>. A análise de covariância foi também utilizada para ajustar os potenciais efeitos de confusão de sexo e idade na avaliação das diferenças observadas nos escores compostos entre os grupos em estudo. O nível de significância adotado foi de  $\alpha = 0,05$ . Os dados foram analisados com o auxílio do pacote estatístico SPSS versão 11.0.

## 5. Resultados:

Oitenta e nove pacientes foram estudados nesta série, sendo que apenas 80 preencheram os critérios de elegibilidade. Nove pacientes foram excluídos da série: 4 pacientes com classificação de risco anestesiológico ASA IV (sendo 2 com hipoxemia na admissão), 3 pacientes por duração do exame maior do que 15 minutos, 1 paciente com hemoptise e 1 paciente por arritmia cardíaca detectada na admissão. Oitenta pacientes restantes foram distribuídos, de forma randômica, da seguinte forma: 20 pacientes no grupo PPF, 20 pacientes no grupo ALF, 20 pacientes no grupo LID e 20 pacientes no grupo MID.

### Características demográficas:

As características demográficas da amostra podem ser evidenciadas na tabela 3. Cabe salientar que todos os pacientes incluídos no presente estudo eram da raça branca.

**Tabela 3: Características demográficas dos grupos estudados**

Variável	PPF n=20	ALF n=20	LID n=20	MID n=20	p
Idade, anos	58,3±13,8	54,6±14,3	60,3±12,7	54,1±20,3	0,533
Sexo masculino, f (%)	14 (70,0)	17 (85,0)	12 (60,0)	15 (75,0)	0,353

Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão e frequência (%).  
PPF: Propofol; ALF: Alfentanil; LID: Lidocaína; MID: Midazolam.

### **Duração do procedimento broncoscópico:**

A duração média do procedimento broncoscópico foi de  $12,8 \pm 2,8$  minutos para o grupo PPF,  $14,2 \pm 1,4$  minutos para o grupo ALF,  $13,2 \pm 2,1$  minutos para o grupo LID e  $14,0 \pm 1,9$  minutos para o grupo MID, descontados os tempos de interrupção do exame ( $p = 0,128$ ).

### **Arritmias:**

Observamos a presença de arritmias em 25 dos 80 pacientes estudados nesta série, sendo que a taquicardia sinusal foi a arritmia mais freqüente, ocorrendo em 22 pacientes. Dois pacientes apresentaram extra-sístoles ventriculares e um paciente apresentou quadro de bradicardia com hipotensão arterial.

Escore zero (ausência de arritmia) foi observado em 15, 12, 13 e 15 pacientes dos grupos PPF, ALF, LID e MID, respectivamente. Já escore 2 (arritmia sem repercussão hemodinâmica) ocorreu em 5, 7, 7 e 5 pacientes dos grupos PPF, ALF, LID e MID, respectivamente. Somente um único paciente do grupo ALF obteve escore 4 (arritmia com repercussão hemodinâmica) durante a realização do procedimento endoscópico.

As médias dos escores observados para a variável componente arritmia foram de  $0,3 \pm 0,4$  para o grupo PPF,  $0,6 \pm 0,9$  para o grupo ALF,  $0,4 \pm 0,5$  para o grupo LID e  $0,3 \pm 0,4$  para o grupo MID, sendo que não houve diferenças significativas entre os grupos quanto a ocorrência de arritmia ( $p = 0,376$ ).

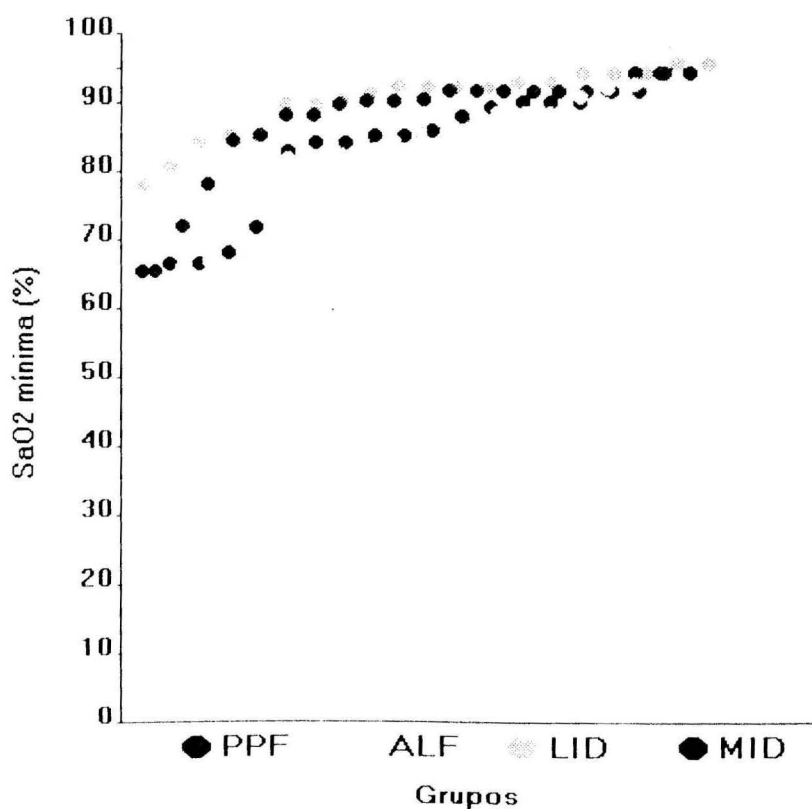


## Hipoxemia:

Presença de hipoxemia foi observada em 38 dos 80 pacientes estudados nesta série, sendo que hipoxemia leve ocorreu em 18 pacientes, hipoxemia moderada em 14 pacientes e hipoxemia grave em 6 pacientes.

Os níveis mínimos de saturação da hemoglobina para os diferentes grupos de pacientes podem ser evidenciados no gráfico 4.

**Gráfico 4. Saturação mínima da hemoglobina dos diferentes grupos.**  
SaO<sub>2</sub> = saturação da hemoglobina; PPF = propofol; ALF = grupo alfentanil;  
LID = lidocaína; MID = midazolam.



Escore zero (ausência de hipoxemia) foi observado em 13, 9, 13 e 7 pacientes dos grupos PPF, ALF, LID e MID, respectivamente. Já escore 1 (hipoxemia leve) ocorreu em 3, 5, 4 e 6 pacientes dos grupos PPF, ALF, LID e MID, respectivamente. Escore 2 (hipoxemia moderada) ocorreu em 3, 4, 3 e 4 pacientes dos grupos PPF, ALF, LID e MID, respectivamente. Somente 1 paciente do grupo PPF, 2 pacientes do grupo ALF e 3 pacientes do grupo MID apresentaram escore 4 (hipoxemia grave) durante a realização do procedimento endoscópico.

As médias dos escores compostos observados para a variável componente hipoxemia foram de  $0,7 \pm 1,1$  para o grupo PPF,  $1,1 \pm 1,3$  para o grupo ALF,  $0,5 \pm 0,8$  para o grupo LID e  $1,3 \pm 1,4$  para o grupo MID, sendo que não houve diferenças significativas entre os grupos quanto a ocorrência de hipoxemia ( $p = 0,117$ ).

### **Tosse:**

Escore zero (ausência de tosse) foi observado em 4, 10 e 3 pacientes dos grupos PPF, ALF e MID, respectivamente. Já escore 1 (tosse que não chega a interromper o exame) ocorreu em 6, 2 e 3 pacientes dos grupos PPF, ALF e MID, respectivamente. Escore 2 (tosse que interrompe exame mas não determina uso adicional de lidocaína tópica) ocorreu em 4, 7 e 1 pacientes dos grupos PPF, LID e MID, respectivamente. Escore 4 (tosse que interrompe exame e determina o uso de lidocaína tópica adicional) ocorreu em 6, 8, 12, 12 pacientes dos grupos PPF, ALF, LID e MID, respectivamente. Somente 1 paciente no grupo LID e 1 paciente no grupo MID apresentaram escore 6 (tosse que determina mudança do método anestésico inicialmente proposto pela randomização) durante a realização do procedimento endoscópico.

As médias dos escores compostos observados para a variável componente tosse foram de  $1,9 \pm 1,6$  para o grupo PPF,  $1,7 \pm 1,9$  para o grupo ALF,  $3,4 \pm 1,1$  para o grupo LID e  $3,0 \pm 1,8$  para o grupo MID, sendo que os grupos PPF e ALF apresentaram escores da variável componente tosse significativamente menores do que os grupos LID e MID ( $p = 0,003$ ).

### **Necessidade adicional de lidocaína:**

Dos 80 pacientes incluídos nessa série, 40 não necessitaram do uso adicional de lidocaína. Estes pacientes pertenciam aos grupos PPF (14 pacientes), ALF (12 pacientes), LID (7 pacientes) e MID (7 pacientes). Os restantes 40 pacientes necessitaram de uso adicional de lidocaína, até a dose complementar de 100 mg/kg e estavam distribuídos da seguinte forma: 6 pacientes no grupo PPF, 8 pacientes no grupo ALF, 13 pacientes no grupo LID e 13 pacientes no grupo MID.

As médias dos escores compostos observados para a variável componente necessidade adicional de lidocaína foram de  $0,6 \pm 0,9$  para o grupo PPF,  $0,8 \pm 1,0$  para o grupo ALF,  $1,3 \pm 1,0$  para os grupos LID e MID, sendo que não houve diferenças significativas entre os grupos quanto a necessidade adicional de lidocaína ( $p = 0,054$ ).

### **Intoxicação por lidocaína:**

Não foram identificados sinais e/ou sintomas de intoxicação por lidocaína em nenhum dos 80 pacientes incluídos no protocolo de pesquisa.

### **Agitação psico-motora:**

Com relação ao grau de agitação psico-motora, os pacientes foram avaliados de acordo com escores arbitrados conforme o grau de intolerabilidade demonstrado pelo paciente no transcorrer da broncoscopia flexível, conforme previamente estabelecido. Dos 80 pacientes incluídos nesta série, 35 não apresentaram qualquer tipo de agitação psico-motora no transcorrer do procedimento broncoscópico, sendo 18 pacientes no grupo PPF, 8 pacientes no grupo ALF, 1 paciente no grupo LID e 8 pacientes no grupo MID,. Escore 2 (manifestação verbal no sentido da retirada do aparelho) ocorreu em 1, 8, 7 e 8 pacientes nos grupos PPF, ALF, LID e MID, respectivamente. Dezesete pacientes apresentaram escore 4 (movimentos ativos com a cabeça objetivando a retirada do broncoscópio, porém sem que haja necessidade de troca do método anestésico inicialmente proposto), sendo 1 paciente no grupo PPF, 4 pacientes no grupo ALF, 10 pacientes no grupo LID e 2 pacientes no grupo MID,. Já escore 6 (agitação psico-motora que determinou a retirada do aparelho e mudança do método anestésico inicialmente proposto) ocorreu em apenas 4 pacientes, sendo 2 no grupo LID e 2 no grupo MID.

As médias dos escores compostos observados para a variável componente agitação psico-motora foram de  $0,3 \pm 1,0$  para o grupo PPF,  $1,6 \pm 1,5$  para o grupo ALF,  $3,3 \pm 1,5$  para o grupo LID e  $1,6 \pm 1,9$  para o grupo MID,. Não houve diferenças significativas entre os grupos MID e ALF quanto a variável agitação psico-motora, porém houve diferença significativa entre os grupos LID e PPF, LID e ALF, LID e MID, MID e PPF; e PPF e ALF ( $p < 0,001$ ).

### **Depressão respiratória:**

A depressão respiratória foi avaliada sempre que o paciente apresentou apnéia, e também quanto ao grau de recuperação do paciente à terapêutica utilizada, sendo classificada em grave quando determinasse necessidade de ventilação com máscara de oxigênio a 100%, porém com boa resposta; e gravíssima caso necessitasse obtenção de via aérea definitiva através de ventilação com TOT. Os escores de depressão respiratória foram de 0 para ausência de depressão respiratória; 2 para depressão respiratória recuperada mediante administração de oxigênio a 100% através de máscara e 4 para depressão respiratória recuperada somente através da obtenção de via aérea definitiva com a entubação oro-traqueal. Depressão respiratória grau 2 foi detectada em apenas 8 pacientes nesta série (com recuperação mediante ventilação com máscara), sendo 1 paciente no grupo PPF, 3 pacientes no grupo ALF e 4 pacientes no grupo MID. Nenhum paciente estudado nesta série necessitou de ventilação através de tubo oro/naso-traqueal.

As médias dos escores compostos observados para a variável componente depressão respiratória foram de  $0,2 \pm 0,9$  para o grupo PPF,  $0,6 \pm 1,5$  para o grupo ALF,  $0,0 \pm 0,0$  para o grupo LID e  $0,8 \pm 1,6$  para o grupo MID. Não houve diferenças significativas entre os grupos ( $p = 0,138$ ).

### **Broncoespasmo / laringoespasmo:**

Não foi observado nenhum caso de broncoespasmo e/ou laringoespasmo na totalidade de casos incluídos no presente estudo.

**Hipotensão arterial:**

Foi considerada hipotensão arterial (para fins do protocolo de pesquisa), uma diminuição da pressão arterial média observada inicialmente, igual ou superior a 20%. Dos 80 pacientes incluídos nesta série, 16 apresentaram hipotensão arterial leve (queda da PSA de 20% a 30% da linha de base) e somente 1 paciente (do grupo ALF) apresentou hipotensão arterial grave (queda da PSA superior a 40% da linha de base). Os pacientes que apresentaram hipotensão arterial leve estavam distribuídos da seguinte forma: 4 pacientes no grupo PPF, 5 pacientes no grupo ALF, 2 pacientes no grupo LID e 5 pacientes no grupo MID.

As médias dos escores compostos observados para a variável componente hipotensão arterial foram de  $0,2 \pm 0,4$  para o grupo PPF,  $0,5 \pm 0,9$  para o grupo ALF,  $0,1 \pm 0,3$  para o grupo LID e  $0,3 \pm 0,4$  para o grupo MID,. Não houve diferenças significativas entre os grupos ( $p = 0,287$ ).

**Náuseas e vômitos:**

Somente dois pacientes do grupo LID apresentaram náuseas e/ou vômitos. A média dos escores compostos observados para a variável náuseas-vômitos foi de  $0,1 \pm 0,3$  para o grupo LID e  $0,0 \pm 0,0$  para os grupos PPF, ALF e MID. Não houve diferença significativa entre o grupo LID e os demais grupos ( $p = 0,106$ ).

**Nível de consciência:**

O nível de consciência foi determinado logo depois de decorridos 5 minutos do término do exame, seguindo para tanto a escala de coma de Glasgow (quadro 2). Quarenta e quatro pacientes apresentaram escore zero (Glasgow 15) nesta série (14 pacientes no grupo PPF, 6 pacientes no grupo ALF, 20 pacientes no grupo LID e 4 pacientes no grupo MID). Escore 1 (Glasgow 14) ocorreu em 13 pacientes (3 pacientes no grupo PPF, 5 pacientes no grupo ALF e 5 pacientes no grupo MID). Escore 2 (Glasgow 13) foi observado em 2 pacientes do grupo PPF, 3 pacientes do grupo ALF e 4 pacientes do grupo MID. Já escore 3 (Glasgow igual ou inferior a 12) ocorreu em 1 paciente do grupo PPF, 6 pacientes do grupo ALF e 7 pacientes do grupo MID.

As médias dos escores compostos observados para a variável componente nível de consciência foram de  $0,5 \pm 0,9$  para o grupo PPF,  $1,2 \pm 0,9$  para o grupo ALF,  $0,0 \pm 0,0$  para o grupo LID e  $1,7 \pm 1,2$  para o grupo MID.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos PPF e LID. Estes, por sua vez, apresentaram escores para variável componente nível de consciência significativamente menores do que os grupos ALF e MID. Os escores do grupo ALF foram significativamente menores do que os escores do grupo MID ( $p < 0,001$ ).

### **Necessidade de troca do método anestésico inicialmente proposto:**

Ocorreram apenas seis casos nos quais houve necessidade de troca do método anestésico inicialmente proposto. As causas da necessidade da troca podem ser evidenciadas na tabela 4.

**Tabela 4. Causas de necessidade de troca do método anestésico inicialmente proposto.**

Grupos de pacientes	n	Causas
PPF	0	-
ALF	0	-
LID	3	Agitação psico-motora (2)*
MID	3	Tosse (2)* Agitação psico-motora (1)*

\* Os dados são apresentados como número absoluto de pacientes, em cada grupo. Os números que correspondem a subtotalidade dos casos em cada grupo encontram-se dispostos entre parênteses. PPF: propofol; ALF: alfentanil; LID: lidocaína; MID: midazolam.

Os achados relativos à comparação das variáveis componentes do escore composto de avaliação de eventos observados durante o procedimento de broncoscopia flexível, distribuídos nos diferentes grupos PPF, ALF, LID e MID, podem ser observados na tabela 5.



**Tabela 5: Comparação das variáveis componentes do escore composto de avaliação de eventos observados durante o procedimento de broncoscopia flexível.**

Componente do Escore	PPF	ALF	LID	MID	p
	n=20	n=20	n=20	n=20	
Arritmia [0 a 4]	0,3±0,4	0,6±0,9	0,4±0,5	0,3±0,4	0,376
Hipoxemia [0 a 4]	0,7±1,1	1,1±1,3	0,5±0,8	1,3±1,4	0,117
Tosse [0 a 6]	1,9±1,6 <sup>a</sup>	1,7±1,9 <sup>a</sup>	3,4±1,1 <sup>b</sup>	3,0±1,8 <sup>b</sup>	0,003
Lidocaína adicional [0 a 4]	0,6±0,9	0,8±1,0	1,3±1,0	1,3±1,0	0,054
Intoxicação p/lidocaína [0 a 4]	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	---
Agitação psico-motora [0 a 6]	0,3±1,0 <sup>a</sup>	1,6±1,5 <sup>b</sup>	3,3±1,5 <sup>c</sup>	1,6±1,9 <sup>b</sup>	<0,001
Depressão respiratória [0 a 6]	0,2±0,9	0,6±1,5	0,0±0,0	0,8±1,6	0,138
Bronco/laringoespasma [0 a 1]	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	---
Hipotensão arterial [0 a 4]	0,2±0,4	0,5±0,9	0,1±0,3	0,3±0,4	0,287
Náuseas/vômitos [0 a 1]	0,0±0,0	0,0±0,0	0,1±0,3	0,0±0,0	0,106
Nível de consciência [0 a 3]	0,5±0,9 <sup>a</sup>	1,2±0,9 <sup>b</sup>	0,0±0,0 <sup>a</sup>	1,7±1,2 <sup>c</sup>	<0,001
Troca de método [0 a 6]	0,0±0,0	0,0±0,0	0,9±2,2	0,9±2,2	0,091

**Os dados são apresentados como média ± desvio padrão. Letras-índice não coincidentes representam diferenças estatisticamente significativas ao teste de *post hoc* de Duncan. PPF: Propofol; ALF: Alfentanil; LID: Lidocaína; MID: Midazolam.**

A comparação dos escores compostos na avaliação de eventos observados durante a realização de broncoscopia flexível, indicou que o grupo PPF apresentou os menores escores. Isto significa que em comparação aos demais grupos (LID, MID e ALF), a quantificação e a qualificação dos eventos apresentados foram menos intensos, segundo o sistema de classificação utilizado. Em seguida observa-se o grupo ALF que não apresentou diferença estatisticamente significativa do grupo LID. Em quarto, e último lugar, encontra-se o grupo MID, que por sua vez, não apresentou diferença estatisticamente significativa do grupo LID.

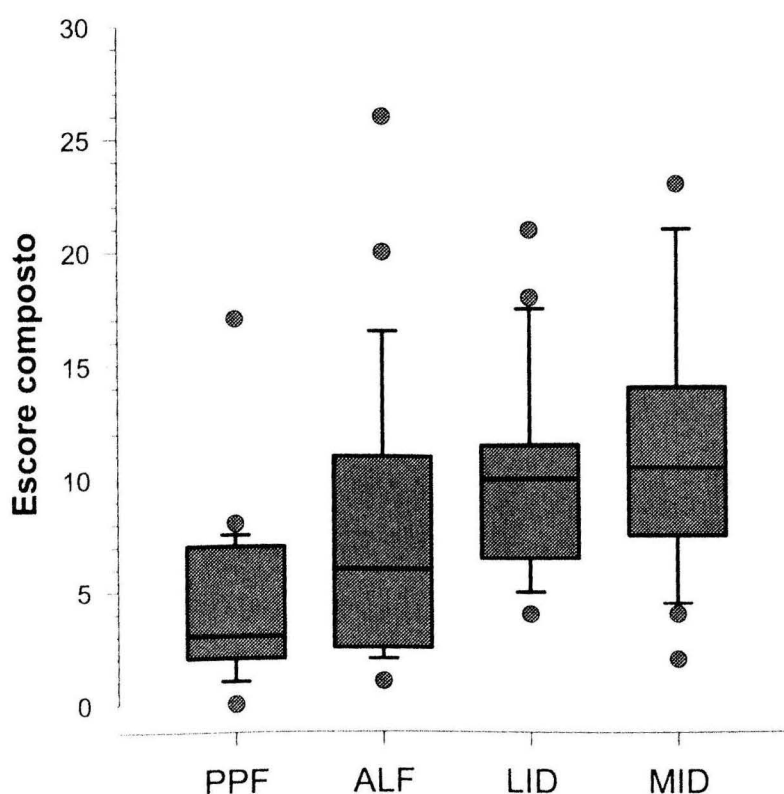
Os resultados do escore composto na avaliação de eventos observados durante o procedimento de broncoscopia flexível, de acordo com os diferentes grupos, podem ser visualizados na tabela 6 e no gráfico 5.

**Tabela 6: Comparação do escore composto de avaliação de eventos observados durante o procedimento de broncoscopia flexível**

	PPF n=20	ALF n=20	LID n=20	MID n=20	p
Escore composto	4.6±3.9 <sup>a</sup>	7.9±6.6 <sup>b</sup>	10.0±4.5 <sup>b,c</sup>	11.3±5.8 <sup>c</sup>	0.001

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão. Letras-índice não coincidentes representam diferenças estatisticamente significativas ao teste de *post hoc* de Duncan. PPF: Propofol; ALF: Alfentanil; LID: Lidocaína; MID: Midazolam.

**Gráfico 5: Comparação do escore composto de avaliação de eventos observados durante o procedimento de broncoscopia flexível. PPF: Propofol; ALF: Alfentanil; LID: Lidocaína; MID: Midazolam**



## 6. Discussão:

Oitenta e nove pacientes foram incluídos no presente estudo, sendo que nove deles foram excluídos. A exclusão foi motivada pela alta classificação do risco anestesiológico (ASA IV) em 4 pacientes, sendo que dois pacientes apresentaram hipoxemia na admissão da sala de procedimento. Tal exclusão baseou-se no fato de que esses pacientes já apresentam um maior risco de complicações, independentemente do método anestésico utilizado. Uma pior condição clínica demandaria em ajuste das drogas eventualmente utilizadas, determinando assim uma não uniformidade do procedimento anestésico dentro de um determinado grupo. A ocorrência de hipoxemia na admissão, já determinaria a obtenção de um escore composto inicial, na variável componente saturação da hemoglobina diferente de zero, não atribuível ao método anestésico selecionado, isto é, independentemente do método selecionado.

Outro motivo de exclusão foi a duração do procedimento broncoscópico maior do que quinze minutos. Tal limite foi imposto respeitando a meia-vida das drogas administradas (conforme dosagem pré-determinada), evitando desta forma, a necessidade de administrações complementares das mesmas. Nesta situação, 3 pacientes foram excluídos da pesquisa. Um paciente foi excluído por apresentar indicação diagnóstica/terapêutica de broncoscopia para manejo de hemoptise. Tal procedimento, além de, via de regra, necessitar de um intervalo maior de tempo para sua realização, determina, por si só, aumento da morbidade. O último paciente foi excluído devido a detecção de arritmia cardíaca durante a monitorização inicial do mesmo na sala de procedimento. O referido paciente apresentava irregularidade no traçado eletrocardiográfico, sendo posteriormente diagnosticado como fibrilação atrial. Como uma das variáveis componentes na avaliação do escore final é a ocorrência de arritmias, este paciente foi excluído do protocolo de pesquisa.

A broncoscopia flexível apresenta uma resposta neuro-humoral de estresse menor, quando comparada com a broncoscopia rígida, apesar de que a ocorrência de isquemia miocárdica deve ser levada em consideração, sobretudo em pacientes idosos.

Como já relatado, as respostas usuais da broncoscopia flexível são um incremento no trabalho cardíaco e na pressão arterial, juntamente com episódios de desaturação da hemoglobina<sup>34,72,85</sup>.

As respostas estão relacionadas com a pressão parcial de oxigênio ( $PaO_2$ ), pressão parcial de gás carbônico ( $PaCO_2$ ) e com o débito cardíaco. Torna-se de grande importância restringir a aspiração através do broncoscópio para intervalos de tempo menores nesses pacientes, evitando desta forma, alterações significativas no gradiente ventilação – perfusão ( $\dot{V}/\dot{Q}$ )<sup>69</sup>. Estas alterações podem levar a um aumento substancial no risco de arritmias<sup>60</sup> e isquemia miocárdica durante a realização da broncoscopia flexível<sup>77</sup>. Outro fator envolvido na gênese de arritmias na broncoscopia flexível é a resposta vagal secundária à inserção do broncoscópio na via aérea, determinando como consequência, ocorrência de bradicardia.

Observamos a presença de arritmias em 25 dos 80 pacientes estudados nessa série, sendo que a taquicardia sinusal foi o tipo de arritmia mais freqüente, ocorrendo em 22 pacientes. Dois pacientes apresentaram extra-sístoles ventriculares e um paciente apresentou quadro de bradicardia com hipotensão arterial.

Escore zero (ausência de arritmia) foi observado em 15, 12, 13 e 15 pacientes dos grupos PPF, ALF, LID e MID, respectivamente. Já escore 2 (arritmia sem repercussão hemodinâmica) ocorreu em 5, 7, 7 e 5 pacientes dos grupos PPF, ALF, LID e MID, respectivamente. Somente um único paciente do grupo ALF obteve escore 4 (bradicardia com repercussão hemodinâmica) durante a

realização do procedimento endoscópico. A ocorrência de bradicardia com uso de alfentanil é descrita logo após sua administração endovenosa<sup>48</sup>. A incidência e o grau de bradicardia podem ser mais pronunciados quando o alfentanil é administrado em conjunto com outros bloqueadores neuromusculares não vagolíticos, na ausência ou em pacientes que receberam quantidades insuficientes de agentes anticolinérgicos como a atropina<sup>48</sup>. Embora uso do propofol tenha sido associado com episódios de bradicardia, este estudo não identificou nenhum caso no grupo de pacientes que receberam esta droga. O mecanismo pelo qual o propofol determinaria a ocorrência deste fenômeno ainda não está bem definido<sup>3</sup>.

As médias dos escores observados para a variável componente arritmia foram de  $0,3 \pm 0,4$  para o grupo PPF,  $0,6 \pm 0,9$  para o grupo ALF,  $0,4 \pm 0,5$  para o grupo LID e  $0,3 \pm 0,4$  para o grupo MID, sendo que não houve diferenças significativas entre os grupos quanto a ocorrência de arritmia ( $p = 0,376$ ).

Os resultados do presente protocolo vão em desconformidade com o estudo de Ozturk e colaboradores<sup>91</sup>. Estes autores estudaram 100 pacientes submetidos a broncoscopia flexível, os quais foram randomizados em dois grupos; submetidos a anestesia com propofol (1mg/kg) no primeiro e, com midazolam (3-4mg). Os autores não observaram diferenças entre os grupos na pressão arterial diastólica ou saturação da hemoglobina, porém a ocorrência de arritmias foi significativamente maior no grupo midazolam, quando comparado ao grupo propofol<sup>91</sup>. Os autores concluíram que a incidência de arritmias pode ser reduzida através da utilização de propofol como agente sedativo em pacientes submetidos a broncoscopia flexível, além de recomendar que este procedimento somente seja realizado mediante monitorização eletrocardiográfica. Talvez o maior número de pacientes incluídos em cada grupo no referido trabalho (50 pacientes), quando comparado aos 20 pacientes no presente estudo possam explicar a ausência de diferenciação entre os grupos, quanto à ocorrência de arritmias.

Não existe broncoscopia flexível que não determine algum grau de efeitos deletérios na fisiologia respiratória<sup>79</sup>. A resposta usual e esperada na realização de broncoscopia é a queda da saturação da hemoglobina<sup>34,72,85</sup>. Schnapf<sup>113</sup> estudou 36 pacientes com idade média de 12 anos, submetidos a broncoscopia flexível. Ele observou a presença de queda da saturação da hemoglobina abaixo de 5% da linha de base em 80% dos casos (29 dos 36 pacientes estudados), principalmente quando o broncoscópio foi posicionado na metade da traquéia.

No presente estudo, foi observada presença de hipoxemia em 38 dos 80 pacientes incluídos nesta série, sendo que hipoxemia leve ocorreu em 18 pacientes, hipoxemia moderada em 14 pacientes e hipoxemia grave em 6 pacientes.

Matsushima e colaboradores<sup>78</sup> demonstraram que os pacientes apresentavam diminuição do VEF<sub>1</sub> e aumento da capacidade funcional residual durante a realização de broncoscopia flexível, além da diminuição da pressão parcial de oxigênio após o procedimento. Os autores sugeriram que estas alterações na fisiologia pulmonar eram decorrentes de uma diminuição da luz da via aérea da ordem de 15% durante a realização do procedimento broncoscópico. A aplicação de sucção na via aérea pode predispor a ocorrência de atelectasias e aumentar o esforço respiratório.

A utilização de oxigênio suplementar é recomendável para minimizar os efeitos de desaturação da hemoglobina durante a realização de broncoscopia flexível.

Albertini e colaboradores<sup>2</sup> demonstraram que a queda da PaO<sub>2</sub> secundária a broncoscopia flexível pode ser evitada em grande parte dos pacientes através da utilização de máscara de Venturi a 40% durante e após a realização do procedimento. Muitas diferentes técnicas podem ser usadas para ventilar o paciente, ou mesmo somente para proporcionar oferta de oxigênio durante a

realização da broncoscopia rígida ou flexível, incluindo respiração espontânea, ventilação com pressão-positiva intermitente<sup>6</sup>, uso do sistema de injeção de Sanders e ventilação com jatos de alta frequência<sup>51</sup>. Antonelli e colaboradores<sup>6</sup> estudaram a utilização de ventilação não-invasiva com pressão positiva, via máscara facial em pacientes imunossuprimidos com anormalidades de trocas gasosas, as quais contra-indicavam a realização de broncoscopia flexível standard. Os critérios de elegibilidade foram: (1) relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor ou igual a 100, (2) pH maior ou igual a 7,35 e (3) aumento da saturação da hemoglobina durante a ventilação não-invasiva com pressão positiva antes do procedimento. Os pacientes receberam ventilação não-invasiva com pressão positiva 10 minutos antes do início da broncoscopia flexível, a qual foi continuada por período igual ou superior a 90 minutos após o procedimento ser completado. A ventilação não-invasiva com pressão positiva determinou um aumento significativo da  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  e da saturação da hemoglobina. O método mostrou-se bem tolerado e nenhum paciente necessitou submeter-se a intubação traqueal. Os autores concluíram que a ventilação não-invasiva com pressão positiva com máscara pode e deve ser considerada durante a realização de broncoscopia flexível em pacientes imunossuprimidos com severa hipoxemia.

Bandla e colaboradores<sup>11</sup>, estudaram a utilização da máscara laríngea durante a realização de broncoscopia flexível com lavado broncoalveolar em crianças. Os autores observaram que as complicações foram semelhantes a outras séries e que a utilização da máscara laríngea não determinou aumento na mortalidade do método. Eles observaram que a anestesia geral sob ventilação com máscara laríngea facilitou a realização de broncoscopia flexível em crianças. As vantagens observadas foram um excelente padrão ventilatório, imobilidade do paciente e permitir a passagem de broncoscópios de grande calibre, permitindo melhor instrumentação da via aérea, inclusive com melhor sucção requerida para a realização do lavado broncoalveolar.

A hipoxemia tem sido atribuída ao procedimento propriamente dito<sup>34,111</sup> ou à depressão respiratória secundária ao uso de sedativos<sup>115,132</sup>.

As médias dos escores compostos observados para a variável componente hipoxemia foram de  $0,7 \pm 1,1$  para o grupo PPF,  $1,1 \pm 1,3$  para o grupo ALF,  $0,5 \pm 0,8$  para o grupo LID e  $1,3 \pm 1,4$  para o grupo MID, sendo que não houve diferenças significativas entre os grupos quanto a ocorrência de hipoxemia ( $p = 0,117$ ).

Utilização de doses baixas ou moderadas de sedação com midazolam também não alteraram a probabilidade da ocorrência de queda da saturação da hemoglobina na série de Jones e colaboradores<sup>56</sup> ( $p = 0,204$ ). A queda da saturação pode ocorrer em pacientes com qualquer nível de VEF<sub>1</sub>, mesmo sem sedação. Os autores estudaram 1.501 pacientes submetidos a broncoscopia flexível e observaram que em sua maioria, não houve a necessidade de suplementação de oxigênio através de oferta adicional, especialmente naqueles com VEF<sub>1</sub> acima de 1 litro. A suplementação de oxigênio foi necessária em 35%, 14% e 7% dos pacientes com VEF<sub>1</sub> de 1 litro, 1 a 1,5 litros e acima de 1,5 litros, respectivamente.

Os escores compostos mais elevados ocorreram nos grupos ALF e LID. Especificamente com relação ao alfentanil, uma desvantagem das drogas opióides é sua freqüente associação com depressão respiratória. A resposta ventilatória a hipóxia é bifásica, com um rápido aumento inicial, seguido por um declínio mais lento. Em humanos, a magnitude do declínio na ventilação é proporcional ao tamanho do aumento inicial. Cartwright e colaboradores<sup>22</sup> evidenciaram em sua série que o alfentanil reduziu a resposta ventilatória aguda a hipóxia. O valor absoluto do declínio ventilatório a hipóxia não sofreu aumento, porém a mensuração do declínio ventilatório residual à hipóxia sofreu diminuição, a qual suporta a hipótese dos autores de que os opióides potencializam o declínio ventilatório mediados centralmente.



A tosse envolve um complexo reflexo o qual tem seu início com a estimulação de receptores no sistema respiratório. Estes receptores podem ser sensíveis ao toque e a mobilização (receptores mecânicos) ou sensíveis primariamente à gases tóxicos (receptores químicos). Até o momento não há fortes evidências da existência de um centro responsável pela tosse a nível central<sup>32</sup>.

A ocorrência de tosse durante a broncoscopia é a regra. A estimulação direta dos receptores mecânicos desencadeia o reflexo de tosse.

Anestésicos locais são utilizados nas vias aéreas através de diferentes técnicas, todas com o objetivo de inibir os reflexos laríngeos e de tosse<sup>79</sup>.

As médias dos escores compostos observados para a variável componente tosse foram de  $1,9 \pm 1,6$  para o grupo PPF,  $1,7 \pm 1,9$  para o grupo ALF,  $3,4 \pm 1,1$  para o grupo LID e  $3,0 \pm 1,8$  para o grupo MID, sendo que os grupos PPF e ALF apresentaram escores da variável componente tosse significativamente menores do que os grupos LID e MID ( $p = 0,003$ ).

As propriedades analgésicas e anti-tussígenas dos opióides já são bastante conhecidas.<sup>48,136</sup> Embora o alfentanil pertença a esta classe dos opióides, sua propriedade de inibir o reflexo da tosse é marcadamente menor, quando comparados com outros opióides como a codeína.<sup>58</sup>

As médias dos escores compostos observados para a variável componente necessidade adicional de lidocaína foram de  $0,6 \pm 0,9$  para o grupo PPF,  $0,8 \pm 1,0$  para o grupo ALF,  $1,3 \pm 1,0$  para os grupos LID e MID, sendo que não houve diferenças significativas entre os grupos quanto a necessidade adicional de lidocaína ( $p = 0,054$ ). O consumo de lidocaína adicional foi proporcional ao grau de tosse apresentado pelos pacientes. Da mesma forma que os grupos LID e MID apresentaram maiores escores de tosse, esses mesmos grupos apresentaram

maior consumo de anestésico adicional. Vale observar que o nível de significância estatística ficou bem próximo do valor alfa ( $< 0,05$ ).

A absorção de anestésico local através da mucosa da orofaringe é relativamente baixa, mas a absorção desta droga através da via aérea inferior pode ser bastante significativa. A estimativa da quantidade de anestésico local que é absorvida após administração na via aérea pode ser bastante falha. A dose máxima recomendada para administração de lidocaína tópica é de 5 mg/kg<sup>79</sup>.

Complicações ocasionadas pelo uso de anestésico tópico são, na sua grande maioria, resultantes do uso em dosagem elevada desta droga (Credle<sup>30</sup>, Pereira<sup>96</sup>, Suratt<sup>122</sup>).

Sinais e sintomas de neuro-excitação como tonturas e distúrbios audiovisuais são indicativos de intoxicação por lidocaína e, via de regra, precede o aparecimento de complicações maiores como convulsões, coma e colapso cardiovascular<sup>79</sup>.

Não foram identificados sinais e/ou sintomas de intoxicação por lidocaína em nenhum dos 80 pacientes incluídos no protocolo de pesquisa.

As médias dos escores compostos observados para a variável componente agitação psico-motora foram de  $0,3 \pm 1,0$  para o grupo PPF,  $1,6 \pm 1,5$  para o grupo ALF,  $3,3 \pm 1,5$  para o grupo LID e  $1,6 \pm 1,9$  para o grupo MID,. Não houve diferenças significativas entre os grupos MID e ALF quanto a variável agitação psico-motora, porém houve diferença significativa entre os grupos LID e PPF, LID e ALF, LID e MID, MID e PPF; e PPF e ALF ( $p < 0,001$ ).

O grupo PPF apresentou escores compostos significativamente menores da variável agitação psico-motora do que os demais grupos. Sedação através da administração de propofol é vantajosa pelo rápido início de seu efeito e sua curta

duração. Clarkson e colaboradores<sup>24</sup> observaram que o propofol apresenta um efeito sedativo similar ao midazolam, porém apresenta maior rapidez tanto no início de ação, quanto no retorno ao nível de consciência inicial. Os autores realizaram um estudo comparativo entre propofol (dose média de indução de 104,7 mg e de manutenção de 121,9 mg) e midazolam (dose média de indução de 9,3 mg e de manutenção de 3,7 mg). Nível ótimo de sedação foi atingido mais rapidamente com a utilização de propofol (125,4 *versus* 179,4 segundos –  $p < 0,01$ ).

A depressão respiratória é uma complicação não muito infreqüente em broncoscopia<sup>79</sup>.

Depressão respiratória grau 2 ocorreu em somente 8 pacientes nesta série (com recuperação mediante ventilação com máscara), sendo 1 paciente no grupo PPF, 3 pacientes no grupo ALF e 4 pacientes no grupo MID.

Peacock<sup>94</sup>, em 1989, observou que a anestesia local pode ser responsável por prolongados períodos de depressão respiratória em pacientes submetidos a broncoscopia. Embora o grupo LID não tenha evidenciado nenhum caso de depressão respiratória, é importante salientar que em todos os demais grupos foi administrado anestésico local.

As médias dos escores compostos observados para a variável componente depressão respiratória foram de  $0,2 \pm 0,9$  para o grupo PPF,  $0,6 \pm 1,5$  para o grupo ALF,  $0,0 \pm 0,0$  para o grupo LID e  $0,8 \pm 1,6$  para o grupo MID. Não houve diferenças significativas entre os grupos ( $p = 0,138$ ), embora a utilização de benzodiazepínicos determine um menor grau de depressão respiratória quando comparado ao uso de opióides<sup>24,31,126</sup>.

Doses elevadas de alfentanil ou midazolam podem produzir depressão respiratória e apnéia, embora também possam ocorrer com doses menores<sup>48</sup>.

A combinação dos efeitos de amnésia e ansiolítico dos benzodiazepínicos com os efeitos analgésicos e anti-tussígenos dos opióides pode ser bastante interessante, embora sua ação sinérgica aumente o risco de complicações cardiovasculares e respiratórias<sup>136</sup>. Randell e Lindgren<sup>106</sup> observaram diminuição da frequência respiratória quando utilizaram a associação de fentanil (1 mcg/kg) e diazepam (0,05 mg/kg) na sedação de pacientes submetidos a broncoscopia flexível.

Uma consideração relevante, no presente estudo, é que a ocorrência de depressão respiratória não obteve correlação com faixas etárias mais avançadas, quando os resultados foram submetidos à análise através do teste de covariância.

Broncoespasmo pode desenvolver-se como conseqüência da manipulação da via aérea, sendo que o edema brônquico desempenha um papel fundamental na sua gênese. Anestésicos locais são utilizados nas vias aéreas através de diferentes técnicas, todas com o objetivo de inibir os reflexos laríngeos e de tosse. A incidência de laringoespasmo pode ser reduzida durante laringoscopia direta mediante a administração de lidocaína spray nas cordas vocais. A anestesia da traquéia pode ser realizada através da administração de anestésico tópico diretamente através do canal de sucção do broncoscópio sob visualização direta, ou através de injeção através da membrana crico-tiroídea<sup>79</sup>.

Não foi observado nenhum caso de broncoespasmo e/ou laringoespasmo na totalidade de casos incluídos no presente estudo.

As médias dos escores compostos observados para a variável componente hipotensão arterial foram de  $0,2 \pm 0,4$  para o grupo PPF,  $0,5 \pm 0,9$  para o grupo ALF,  $0,1 \pm 0,3$  para o grupo LID e  $0,3 \pm 0,4$  para o grupo MID,. Não houve diferenças significativas entre os grupos ( $p = 0,287$ ).

McRae<sup>79</sup> demonstrou que a indução anestésica com propofol determina estabilidade hemodinâmica em pacientes submetidos a broncoscopias.

Yamaguchi e colaboradores<sup>138</sup> demonstraram, em sua série, que a associação de propofol e fentanil pode prevenir a ocorrência de instabilidade hemodinâmica durante a realização de broncoscopia.

Matot e colaboradores<sup>75</sup> investigaram a resposta hemodinâmica e a incidência de isquemia miocárdica (através de monitorização eletrocardiográfica com *Holter*) durante sedação para realização de broncoscopia flexível. Foram incluídos 29 pacientes com mais de 50 anos, ASA I ou II, sendo randomizados de acordo com o esquema anestésico utilizado: alfentanil e propofol *versus* petidina e midazolam. Dois pacientes no grupo alfentanil-propofol e 3 pacientes no grupo petidina-midazolam apresentaram isquemia miocárdica durante a realização do exame. Os autores concluíram que a sedação utilizando a associação de propofol e alfentanil diminui a ocorrência de hipotensão arterial, embora isto não previna a ocorrência de isquemia miocárdica. A alta incidência de isquemia durante o procedimento fez com que os autores sugerissem que métodos mais agressivos de oxigenação devem ser adotados rotineiramente.

Somente dois pacientes do grupo LID apresentaram náuseas e/ou vômitos.

A média dos escores compostos observados para a variável náuseas-vômitos foi de  $0,1 \pm 0,3$  para o grupo LID, sendo que não foi significativamente diferente dos demais grupos, os quais obtiveram média  $0,0 \pm 0,0$  ( $p = 0,106$ ).

Embora o papel do propofol no manejo de náuseas e vômitos pós-operatórios não seja bem conhecido, Gan e colaboradores<sup>40</sup> demonstraram que o propofol é efetivo no manejo de náuseas e vômitos pós-operatórios.

As médias dos escores compostos observados para a variável componente nível de consciência foram de  $0,5 \pm 0,9$  para o grupo PPF,  $1,2 \pm 0,9$  para o grupo ALF,  $0,0 \pm 0,0$  para o grupo LID e  $1,7 \pm 1,2$  para o grupo MID.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos PPF e LID. Estes, por sua vez, apresentaram escores para a variável componente nível de consciência significativamente menores do que os grupos ALF e MID. Os escores do grupo ALF foram significativamente menores do que os escores do grupo MID ( $p < 0,001$ ). Estes resultados são coincidentes com os achados de Clarkson e colaboradores<sup>24</sup>, que realizaram um estudo comparativo entre propofol (dose média de indução de 104,7 mg e de manutenção de 121,9 mg) e midazolam (dose média de indução de 9,3 mg e de manutenção de 3,7 mg). O nível de consciência foi recobrado mais rapidamente com o uso do propofol (2,3 vs 6,3 minutos –  $p < 0,01$ ). Crawford e colaboradores<sup>29</sup> também evidenciaram que a recuperação após sedação foi mais rápida em pacientes que receberam propofol durante a broncoscopia flexível, quando comparados com pacientes que receberam midazolam.

A administração de alfentanil na dose preconizada não determinaria, segundo alguns autores<sup>48,136</sup>, níveis de sedação.

Com relação a necessidade de troca do método anestésico inicialmente proposto, os resultados obtidos no protocolo de pesquisa apontaram para sua ocorrência em apenas seis casos, sendo que as causas já foram discutidas na avaliação das variáveis tosse e agitação psico-motora.

A comparação dos escores compostos na avaliação de eventos observados durante a realização de broncoscopia flexível, indicou que o grupo PPF apresentou os menores escores. Isto significa que em comparação aos demais grupos (LID, MID e ALF), a quantificação e a qualificação dos eventos apresentados, foi menos intensa, segundo o sistema de classificação utilizado. Em

seguida observa-se o grupo ALF que não apresentou diferença estatisticamente significativa do grupo LID. Em quarto, e último lugar, encontra-se o grupo MID, que por sua vez, não apresentou diferença estatisticamente significativa do grupo LID.

As baixas incidências de efeitos colaterais e acidentes relacionados com a anestesia, combinado com uma reduzida depressão hemodinâmica, além de um rápido período de recuperação também levaram Mesiti e colaboradores<sup>83</sup> a recomendar o uso de propofol na anestesia de pacientes submetidos a broncoscopia flexível.

Randell<sup>105</sup> observou que a utilização de propofol em adição a lidocaína tópica proporciona melhores condições na realização da broncoscopia flexível, quando comparados a outros métodos.

## **7. Conclusão:**

Os resultados apurados neste ensaio clínico randomizado, demonstram superioridade da utilização combinada de propofol e lidocaína tópica como método anestésico em broncoscopias flexíveis, quando comparados ao uso exclusivo de lidocaína tópica, ou da sua associação com midazolam ou alfentanil.



## 8. Bibliografia:

1. Ahonen J, Olkkola KT, Salmenpera M, et al. Effect of diltiazem on midazolam and alfentanil disposition in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiol*, 85: 1246-1252, 1996.
2. Albertini RE, Harrell JH, Moser KM. Management of arterial hypoxemia induced by fiberoptic bronchoscopy. *Chest*, 67: 134-136, 1975.
3. Alphin RS, Martens JR, Dennis DM. Frequency-dependent effects of propofol on atrioventricular nodal conduction in guinea pig isolated heart. *Anesthesiol*, 83: 382-394, 1995.
4. Ameer B, Burlingame MB, Harman EM. Rapid mucosal absorption of topical lidocaine during bronchoscopy in the presence of oral candidiasis. *Chest*, 96: 1438-1439, 1989.
5. Amitai Y, Zylber-Katz E, Avital A, et al. Serum lidocaine concentrations in children during bronchoscopy with topical anesthesia. *Chest*, 98: 1370-1373, 1990.
6. Antonelli M, Conti G, Riccioni L, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation via face mask during bronchoscopy with BAL in high-risk hypoxemic patients. *Chest*, 110: 724-728, 1996.
7. Avramov MN, Smith I, White PF. Interactions between midazolam and remifentanil during monitored anesthesia care. *Anesthesiol*, 85: 1283-1289, 1996.
8. Baaklini W, Reinoso MA, Gorin AB, et al. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest*, 117: 1049-1054, 2000.
9. Baharloo F, Veyckemans F, Francis C, et al. Tracheobronchial foreign bodies: presentation and management in children and adults. *Chest*, 115: 1357-1362, 1999.
10. Bailey JM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and ICU sedation: Unexplored territories. *Anesthesiol*, 95: 281-282, 2001.
11. Bandla HP, Smith DE, Kierman MP. Laryngeal mask airway facilitated fiberoptic bronchoscopy in infants. *Canad J Anesth*, 44: 1242-1247, 1997.
12. Barr J, Egan TD, Sandoval NF, et al. Propofol dosing regimens for ICU sedation based upon an integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Anesthesiol*, 95: 324-333, 2001.
13. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, et al. A double-blind randomized comparison of IV lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiol*, 95: 286-298, 2001.
14. Belen J, Neuhaus A, Markowitz D, et al. Modification of the effect of fiberoptic bronchoscopy on pulmonary mechanics. *Chest*, 79: 516-519, 1981.
15. Bell GD, Spickett GP, Reeve PA, et al. Intravenous midazolam for upper gastrointestinal endoscopy: a study of 800 consecutive cases relating dose to age and sex of patient. *Br J Clin Pharmacol*, 23: 241-243, 1987.

16. Bouillon T, Cand CS, Garstka G, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the respiratory depressant effect of alfentanil. *Anesthesiol*, 91: 144-155, 1999.
17. Branchi-Porro G, Baroni S, Parente F, et al. Midazolam versus diazepam as premedication for upper gastrointestinal endoscopy: a randomized, double-blind, crossover study. *Gastrointest Endosc*, 34: 252-254, 1988.
18. Brodsky JB. Anesthetic considerations for bronchoscopic procedure in patients with central-airway obstruction. *J Bronchol*, 8: 36-43, 2001.
19. Brouillette DE, Leventhal R, Kumar S, et al. Midazolam versus diazepam for combined esophogastroduodenoscopy and colonoscopy. *Dig Dis Sci*, 34: 1265-1271, 1989.
20. Bruya TE, Morris JF, Barker AF. Bronchoscopy and bone marrow examinations. An efficient strategy to establish the diagnosis of small cell carcinoma of the lung. *Chest*, 79: 423-426, 1981.
21. Campbell, MJ, Machin D. *Medical Statistics: A Commonsense Approach*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: John Wiley & Sons; 56, 1993.
22. Cartwright CR, Henson LC, Ward DS. Effects of alfentanil on the ventilatory response to sustained hypoxia. *Anesthesiol*, 89: 612-619, 1998.
23. Chan MT, Gin T, Poon WS. Propofol requirement is decreased in patients with large supratentorial brain tumor. *Anesthesiol*, 90: 1571-1576, 1999.
24. Clarkson K, Power CK, O'Connell F, et al. A comparative evaluation of propofol and midazolam as sedative agents in fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 104, 1029-1031, 1993.
25. Colt HG, Morris JF. Fiberoptic bronchoscopy without premedication: a retrospective study. *Chest*, 98: 1327-1330, 1990.
26. Colt HG, Prakash UBS, Offord KP. Bronchoscopy in North America: survey by the American Association for Bronchology. *J Bronchol*, 7: 8-25, 2000.
27. Coolen D, Slabbynck H, Gaidersmans D, et al. Insertion of a self-expandable metal stent using topical anesthesia and a fiberoptic bronchoscope: A comfortable way to offer palliation. *Thorax*, 49: 87, 1994.
28. Cowl CT, Prakash UBS, Kruger BR. The role of anticholinergics in bronchoscopy. *Chest*, 118: 188-192, 2000.
29. Crawford M, Pollock J, Anderson K, et al. Comparison of midazolam with propofol for sedation in outpatient bronchoscopy. *Br J Anaesth*, 70(4): 419-422, 1993.
30. Credle WF, Smiddy JF, Elliott RC. Complications of fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis*, 109: 67-72, 1976.
31. Dawidowicz AL, Formal E, Mardarowicz, et al. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiol*, 93: 992-997, 2000.
32. Dicipinigaitis PV, Rauf K. The influence of gender on cough reflex sensitivity. *Chest*, 113: 1319-1321, 1998.

33. Dorward AJ, Berkin KE, Elliot JA, et al. A double blind controlled study comparing temazepam with papaveretum as premedication for fiberoptic bronchoscopy. *Br J Dis Chest*, 77: 60-65, 1983.
34. Dubrawsky C, Awe RJ, Jenkins DE. The effect of bronchofiberscopic examination on oxygenation status. *Chest*, 67: 137-140, 1975.
35. Dunagan DP, Burke HI, Aquino SL, et al. Fiberoptic bronchoscopy in coronary care unit patients: indications, safety, and clinical implications. *Chest*, 114: 1660-1667, 1998.
36. Eames WO, Rooke A, Sai-Chuen R, et al. Comparison of the effects of etomidate, propofol, and thiopental on respiratory resistance after tracheal intubation. *Anesthesiol*, 84: 1307-1311, 1996.
37. Froehlich F, Schwizer W, Thorens J, et al. Conscious sedation for gastroscopy: patient tolerance and cardiorespiratory parameters. *Gastroenterol*, 108: 697-704, 1995.
38. Fulkerson WJ. Current concepts: fiberoptic bronchoscopy. *N Engl J Med*, 311: 511-515, 1984.
39. Gan TJ, Glass PSA, Howell ST, et al. Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea. *Anesthesiol*, 87: 779-784, 1997.
40. Gan TJ, Molem HE, Ray J, et al. Patient-controlled antiemesis. A randomized, double-blind comparison of two doses of propofol versus placebo. *Anesthesiol*, 90: 1564-1570, 1999.
41. Gelissen HPMM, Epema AH, Henning RH, et al. Inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle. *Anesthesiol*, 84: 397-403, 1996.
42. Glass PS, Bloom M, Kearse L, et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiol*, 86: 836-847, 1997.
43. Govert JA, Kopita JM, Matchar D, et al. Cost-effectiveness of collecting routine cytologic specimen during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible lung tumor. *Chest*, 109: 451-456, 1996.
44. Graham DR, Hay JG, Clague J, et al. Comparison of three different methods used to achieve local anesthesia for fiberoptic bronchoscopy. *Chest*, 102: 704-707, 1992.
45. Grannis FW. Combined bronchoscopy and esophagoscopy using a flexible fiberoptic bronchoscope. *Chest*, 87: 261-262, 1985.
46. Gross JB, Blouin RT, Zandsberg S, et al. Effect of flumazenil on ventilatory drive during sedation with midazolam and alfentanil. *Anesthesiol*, 85: 713-720, 1996.
47. Haponik EF, Russel GB, Beamis JF, et al. Bronchoscopy training. *Chest*, 118: 625-630, 2000.
48. Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill, 10<sup>th</sup> ed, 2001.
49. Hasanoglu HC, Gokirmak M, Yildirim Z, et al. Flexible bronchoscopy: Is atropine necessary for premedication? *J Bronchol*, 8: 5-9, 2001.

50. Hatton MQF, Allen MB, Vathenen AS, et al. Does sedation help in fiberoptic bronchoscopy? *BMJ*, 309: 1206-1207, 1994.
51. Hautmann H, Bauer M, Pfeifer KJ, et al. Flexible bronchoscopy: a safe method for metal stent implantation in bronchial disease. *Ann Thorac Surg*, 69: 398-401, 2000.
52. Hill AJ, Feneck RO, Underwood SM, et al. The haemodynamic effects of bronchoscopy. *Anaesthesia*, 1991; 46(4): 266-270.
53. Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED, et al. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiol*, 95: 1151-1159, 2001.
54. Jaworski A, Goldberg SK, Walkenstein MD, et al. Utility of immediate postlobectomy fiberoptic bronchoscopy in preventing atelectasis. *Chest*, 94: 38-43, 1988.
55. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst R, et al. Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiol*, 87: 253-259, 1997.
56. Jones AM, O'Driscoll R. Do all patients require supplemental oxygen during flexible bronchoscopy? *Chest*, 119: 1906-1909, 2000.
57. Kain ZN, Hofstadter MB, Mayes LC, et al. Effects on amnesia and anxiety in children. *Anesthesiol*, 93: 676-684, 2000.
58. Kalatkar NS. *Pharmacology Review Notes*. IatroSoft Corporation, Houston, 1<sup>st</sup> ed, 1997.
59. Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, et al. Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiol*, 83: 968-975, 1995.
60. Katz AS, Michelson EL, Stawicki J, et al. Cardiac arrhythmias: frequency during fiberoptic bronchoscopy and correlation with hypoxemia. *Arch Intern Med* 141, 603-606, 1981.
61. Kazama T, Takeuchi K, Ikeda K, et al. Optimal propofol plasma concentrations during upper gastrointestinal endoscopy in young, middle-aged, and elderly patients. *Anesthesiol*, 93: 662-669, 2000.
62. Kuipers JÁ, Boer F, Olofsen E, et al. Recirculatory and compartmental pharmacokinetic modeling of alfentanil in pigs. *Anesthesiol*, 90: 1146-1157, 1999.
63. Kurz A, Go JÁ, Sessler DI et al. Alfentanil slightly increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiol*, 83: 293-299, 1995.
64. Langevin S, Lessard MR, Trépanier CA, et al. Alfentanil causes less postoperative nausea and vomiting than equipotent doses of fentanyl or sufentanil in outpatients. *Anesthesiol*, 91: 1666-1673, 1999.
65. Langmack EL, Martin RJ, Pak J, et al. Serum lidocaine concentrations in asthmatics undergoing research. *Chest*, 117: 1055-1060, 2000.
66. Lan RS, Lee CH, Chiang YC, et al. Use of fiberoptic bronchoscopy to retrieve bronchial foreign bodies in adults. *Am Rev Respir Dis*, 140: 1734-1737, 1989.
67. Limper AH, Prakash UBS. Tracheobronchial foreign bodies in adults. *Ann Intern Med*, 112: 604-609, 1990.

68. Lin CC, Shyr MH, Tan PC, et al. Mechanisms underlying the inhibitory effect of propofol on the contraction of canine airway smooth muscle. *Anesthesiol*, 91: 750-759, 1999.
69. Lindholm CE, Oliman B, Snyder JV, et al. Cardiorrespiratory effects of flexible fiberoptic bronchoscopy in critically ill patients. *Chest*, 74: 362-368, 1978.
70. Li S, Coloma M, White PF, et al. Comparison of the costs and recovery profiles of three anesthetic techniques for ambulatory anorectal surgery. *Anesthesiol*, 93: 1225-1230, 2000.
71. Lukomsky GI, Ovchinnikov AA, Bilal A. Complications of bronchoscopy: comparison of rigid bronchoscopy under general anesthesia and flexible fiberoptic bronchoscopy under topical anesthesia. *Chest*, 79: 316-321, 1981.
72. Lundgren R, Haggmark S, Reiz S. Hemodynamic effects of flexible fiberoptic bronchoscopy performed under topical anesthesia. *Chest*, 82: 295-299, 1982.
73. Ma D, Chakrabarti MK, Phil M, et al. Effects of propofol and remifentanil on phrenic nerve activity and nociceptive cardiovascular responses in rabbits. *Proceedings of the Gothenburg 4<sup>th</sup> Annual Meeting*, 2000.
74. Maltais F, Laberge F, Laviolette M. A randomized double-blind, placebo-controlled study of lorazepam as premedication for bronchoscopy. *Chest*, 109: 1195-1198, 1996.
75. Matot I, Drenger S, Kremer M, et al. Incidence of myocardial ischemia during sedation for fiberoptic bronchoscopy: alfentanil-propofol versus pethidine-midazolam. *Anesthesiol*, 85(3A)(Suppl) Abs A52, 1996.
76. Matot I, Kramer MR. Sedation in outpatient fiberoptic bronchoscopy: alfentanil-propofol vs meperidine-midazolam. *Anesthesiol*, 87(3A) (Suppl) Abs A12, 1997.
77. Matot I, Kramer MR, Glantz L, et al. Myocardial ischemia in sedated patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. *Chest*, 112: 1454-1458, 1997.
78. Matsushima Y, Jones RL, King EG, et al. Alterations in pulmonary mechanics and gas exchange during routine fiberoptic bronchoscopy. *Chest*, 86: 184. 1984.
79. McRae K. Anesthesia for airway surgery. *Anesthesiol Clin North Am*, 19(3): 497-541, 2001.
80. Mendes-de-Leon C, Bezel R, Karrer W, et al. Premedication in fiberoptic bronchoscopy from the patient's and the physician's viewpoint: a randomized study for the comparison of midazolam and hydrocodone. *Schweiz Med Wochenschr*, 116: 1267-1272, 1986.
81. Mehta AC, Rafanan AL. Extraction of airway foreign body in adults. *J Bronchol*, 8: 123-131, 2001.
82. Mertens MJ, Vuyk J, Olofsen E, et al. Propofol alters the pharmacokinetics of alfentanil in healthy male volunteers. *Anesthesiol*, 94: 949-957, 2001.
83. Mesiti T, Belli T, Colini BG, et al. Propofol as sole anaesthetic agent in trachobronchial endoscopic laser therapy. *Proceedings of the 43<sup>rd</sup> SIAARTI Congress*, 1989; 1: 51-54.
84. Milam MG, Evins AE, Sahn SA. Immediate chest roentgenography following fiberoptic bronchoscopy. *Chest*, 96: 477-479, 1989.

85. Milman N, Faurschou P, Grode G, et al. Pulse oximetry during fiberoptic bronchoscopy in local anaesthesia: frequency of hypoxaemia and effect of oxygen supplementation. *Respiration* 61, 342-347, 1994.
86. Miro O, Red G, Fontanals J. Cessation of paroxysmal atrial fibrillation during acute intravenous propofol administration. *Anesthesiol*, 92: 910, 2000.
87. Montgomery, DC. *Design and Analysis of Experiments*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: John Wiley & Sons, 118, 1984.
88. Munnavar M, O'Driscoll BR. Current conduct of fibreoptic bronchoscopy in the United Kingdom. *Eur Respir J* 9 (suppl 23), 258s, 1996.
89. Negrin MP, Martin JJB, Fernández AO, et al. Subjective tolerance to flexible bronchoscopy. *J Bronchol*, 8: 166-169, 2001.
90. Neuhaus A, Markowitz D, Rotman HH, Weg JG. The effects of fiberoptic bronchoscopy with and without atropine premedication on pulmonary function in humans. *Ann Thorac Surg*, 25: 393-398, 1978.
91. Ozturk T, Cakan A, Gulerce G, et al<sup>c</sup>. Effect of haemodynamics and FEV1 on dysrhythmia in sedated patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. *European Journal of Anaesthesiology*, 18(Suppl 21): 39, Abs A-135, 2001.
92. Passot S, Servin F, Allary R, et al. Target-controlled versus manually infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesth Analg*, 94(5): 1212-6, 2002.
93. Pavlin DJ, Coda B, Shen D, et al. Effects of combining propofol and alfentanil on ventilation, analgesia, sedation, and emesis in human volunteers. *Anesthesiol*, 84: 23-37, 1996.
94. Peacock AJ, Benson-Mitchell R, Godfrey R. Effect of fiberoptic bronchoscopy on pulmonary function. *Thorax*, 45: 38-41, 1990.
95. Pearce SJ. Fiberoptic bronchoscopy: is sedation necessary? *BMJ* 281: 779-780, 1990.
96. Pereira W, Kovnat DM, Smider GL: A prospective cooperative study of complications following flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest*, 73:813, 1978.
97. Perry LB, Sanderson DR. Anesthesia for prolonged bronchoscopy. *Ann Thorac Surg*, 19: 1975.
98. Picard E, Schwartz S, Goldberg S, et al. A prospective study of fever and bacteremia after flexible fiberoptic bronchoscopy in children. *Chest*, 117: 573-577, 2000.
99. Poe RH, Ortiz C, Israel RH, et al. Sensitivity, specificity, and predictive values of bronchoscopy in neoplasm metastatic to lung. *Chest*, 88: 84-88, 1985.
100. Pohlman AS, Simpson KP, Hall JB: Continuous intravenous infusions of lorazepam versus midazolam for sedation during mechanical ventilatory support. A prospective, randomized study. *Crit Care Med*, 22: 1241-1247, 1994.
101. Prakash UBS. Role of antisialagogues in bronchoscopy. *J Bronchol*, 8: 1-3, 2001.
102. Prakash UBS, Offord KP. Bronchoscopy in North America: the ACCP survey. *Chest*, 100: 1668-75, 1991.

103. Pue CA, Pacht ER. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest* 107: 430-432, 1995.
104. Putinati S, Ballerin L, Corbetta L et cols. Patient satisfaction with conscious sedation for bronchoscopy. *Chest*, 115: 1437-1440, 1999.
105. Randell T. Sedation for bronchofiberoscopy: comparison between propofol infusion and intravenous boluses of fentanyl and diazepam. *Acta Anaesthesiol Scand*, 36(3): 221-225, 1992.
106. Randell T, Lindgren L. Propofol or combination of fentanyl with diazepam for sedation for fiberoptic bronchoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 35(Suppl): 188, Abs O45, 1991.
107. Rees PJ, Hay JG, Webb JR. Premedication for fibreoptic bronchoscopy. *Thorax*, 38: 624-627, 1983.
108. Riedel M, Hauck RW, Stein HJ, et al. Preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by esophageal cancer: a prospective study. *Chest*, 113: 687-695, 1998.
109. Riou B, Lejay M, Lecarpentier Y, et al. Myocardial effects of propofol in hamsters with hypertrophic cardiomyopathy. *Anesthesiol*, 82: 566-573, 1995.
110. Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ, et al. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans: Sympathoinhibition or direct vascular relaxation? *Anesthesiol*, 86: 64-72, 1997.
111. Salisbury BG, Metzger LF, Altose MD, et al. Effect of fiberoptic bronchoscopy on respiratory performance in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*, 30: 441-446, 1975.
112. Sanders LD, Davies-Evans J, Rosen M, et al. Comparison of diazepam with midazolam as i.v. sedation for outpatient gastroscopy. *Br J Anaesth*, 63: 726-731, 1989.
113. Schnapf BM. Oxygen desaturation during fiberoptic bronchoscopy in pediatric patients. *Chest*, 99: 591-594, 1991.
114. Sebel OS, Lowdon JD. Propofol: A new intravenous anesthetic. *Anesthesiol*, 71: 260-279, 1989.
115. Shelley MP, Wilson P, Norman J. Sedation for fibreoptic bronchoscopy. *Thorax*, 44: 769-775, 1989.
116. Simpson FG, Arnold AG, Purvis A, et al. Postal survey of bronchoscopic practice by physicians in the United Kingdom. *Thorax*, 41: 311-317, 1986.
117. Slonim AD, Ognibene FP. Amnestic agents in pediatric bronchoscopy. *Chest*, 116: 1802-1808, 1999.
118. Smith MT, Heazlewood V, Eadie TO, et al. Pharmacokinetics of midazolam in the aged. *Eur J Pharmacol*, 26: 381-388, 1984.
119. Snedecor GW, Cochran, WG. *Statistical Methods*. 7<sup>th</sup> ed. New York: John Wiley & Sons, 118, 1984.

120. Stacca R, Bertellini E, Tassi A, et al. Sedation with propofol during bronchoscopies. Proceedings of the 43<sup>rd</sup> SIAARTI Congress, 1; 207-209 1989.
121. Sundman E, Witt H, Sandin R, et al. Pharyngeal function and airway protection during subhypnotic concentrations of propofol, isoflurane, and sevoflurane: Volunteers examined by pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry. *Anesthesiol*, 95: 1125-1132, 2001.
122. Suratt PM, Smiddy JF, Gruber B: Deaths and complications associated with fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 69:747, 1976.
123. Thaug MK, Balakrishnan A. A modified technique of tubeless anaesthesia for microlaryngoscopy and bronchoscopy in young children with stridor. *Paediatric Anaesthesia*, 8(3): 201-204 1998.
124. Toft P, Romer U. Comparison of midazolam and diazepam to supplement total intravenous anaesthesia with ketamine for endoscopy. *Canad J Anesth*, 34: 466-469, 1987.
125. Uetsuki N, Murakawa M, Adachi T, et al. Propofol sedation for fiberoptic bronchoscopy in Intensive Care Unit. *International Congress Sereis*, 1164: 171-172, 1998.
126. Upton RN, Ludbrook GL, Gray EC, et al. The cerebral pharmacokinetics of meperidine and alfentanil in conscious sheep. *Anesthesiol*, 86: 1317-1325, 1997.
127. Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA. Drug-induced amnesia is a separate phenomenon from sedation. Electrophysiologic evidence. *Anesthesiol*, 95: 896-907, 2001.
128. Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA, et al. The comparative amnestic effects of midazolam, propofol, thiopental, and fentanyl at equisedative concentrations. *Anesthesiol*, 87: 749-764, 1997.
129. Vuyk J, Engbers FH, Burm AG, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil when given for induction of anesthesia. *Anesthesiol*, 84: 288-299, 1996.
130. Wahr JÁ, Plunkett JJ, Ramsay JG, et al. Cardiovascular responses during sedation after coronary revascularization. Incidence of myocardial ischemia and hemodynamic episodes with propofol versus midazolam. *Anesthesiol*, 84: 1350-1360, 1996.
131. Wallin A, Sands troem T, Karting M. Experience from 168 bronchoscopies on asthmatic patients with propofol sedation. *Eur Respir J*, (Suppl) 74S, Abs PO246, 1995.
132. Webb AR, Doherty JF, Chesser MR, et al. Sedation for fibreoptic bronchoscopy comparison of alfentanil, papaveretun, and diazepam. *Respir Med* 83, 213-217, 1989.
133. Weiss SM, Hert RC, Gianola JG, Clark JG, et al. Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest*, 104: 1025-1028, 1993.
134. Williams T, Brooks T, Ward C. The role of atropine premedication in fiberoptic bronchoscopy using intravenous midazolam sedation. *Chest*, 113: 1394-1398, 1998.
135. Williams TJ, Nicoulet J, Coleman E, et al. Safety and patient acceptability of intravenous midazolam for fibreoptic bronchoscopy. *Respir Med*, 88: 305-307, 1994.
136. Wood-Baker R, Burdon J, McGregor A, et al. Fibre-optic bronchoscopy in adults: a position paper of The Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Intern Med J*, 31: 479-487, 2001.



137. Wuessen R, Aken HV, Glass PSA, et al. Assesment of depth of anesthesia and postoperative respiratory recovery after remifentanil – versus alfentanil – based total intravenous anesthesia in patients undergoing ear-nose-throat surgery. *Anesthesiol*, 94: 211-217, 2001.
138. Yamaguchi S, Koguchi T, Midorikawa Y, et al. Comparative evaluation of TIVA with propofol-fentanyl and thiopental-sevoflurane anesthesia using laryngeal mask airway for diagnostic bronchoscopy. *Journal of Anesthesia*, 12(2): 53-56, 1998.
139. Yamakage , Matsuzaki T, Tsujiguchi N, et al. Inhibitory effects of diazepam and midazolam on  $Ca^{2+}$  and  $K^{+}$  channels in canine tracheal smooth musclu cells. *Anesthesiol*, 90: 197-207, 1999.
140. Yan-Ling, Ueyama H, Tashin C, et al. Pulmonary disposition of propofol in surgical patients. *Anesthesiol*, 93: 986-991, 2000.
141. Yoshimura H, Kai T, Nishimura J, et al. Effects of midazolam on intracellular calcium sup 2+ and tension in airway smoth muscles. *Anesthesiol*, 83: 1009-1020, 1995.



Rua Ramiro Barcelos, 2705 - 2º andar  
E-mail: [grafica@ufrgs.br](mailto:grafica@ufrgs.br)