

Anestesia Venosa Total para Sedação

Autoria: Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Elaboração Final: 27 de janeiro de 2009

Participantes: Albuquerque MAC, Auler Júnior JOC, Bagatini A,
Sales PCA, Santos EJA, Simoni RF, Vianna PTG

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram realizadas múltiplas buscas na base de dados PubMed para identificação de artigos com melhor desenho metodológico, seguidas de avaliação crítica de seu conteúdo e classificação de acordo com a força da evidência. De acordo com as normas do *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*, deu-se preferência às revisões sistemáticas da literatura e ensaios clínicos randomizados. As buscas foram realizadas entre agosto de 2007 e abril de 2008. Para as buscas no PubMed, foram utilizadas diferentes combinações de termos abertos (*random**; *anesthetics*; *anaesthesia*; *anesthesia*; *intravenous*; *parenteral*; *venous*; *inhalation*; *inhalatory*; *sedation*; *ketamine*; *clonidine*; *meperidine*; *midazolam*; *dexmedetomidine*; *etomidate* e *propofol*) e termos do vocabulário controlado (*"Anesthesia, Intravenous"[MeSH]*; *"Anesthesia, Inhalation"[MeSH]*; *"Propofol"[MeSH]*; *"Benzodiazepines"[MeSH]*; *"Clonidine"[MeSH]*; *"Dexmedetomidine"[MeSH]*; *"Ketamine" MeSH*; *"Etomidate"[MeSH]*; *"Ambulatory Surgical Procedures"[MeSH]*; e *"Randomized Controlled Trial"[Publication Type]*). Dependendo do procedimento avaliado, termos específicos foram combinados para a busca (*"Radiology, Interventional"[MeSH]*; *"Radiography, Interventional"[MeSH]*; *"Urography"[MeSH]*; *"Diagnostic Imaging"[MeSH]*; *"Tomography"[MeSH]*; *"Magnetic Resonance Imaging"[MeSH]*; *"Orthopedics"[MeSH]*; *"Orthopedic Procedures"[MeSH]*; *"Colonoscopy"[MeSH]*; *"Endoscopy, Gastrointestinal"[MeSH]* e *"Endoscopy, Digestive System"[MeSH]*). Foram selecionados os estudos que compararam diferentes classes de drogas venosas e anestésicos voláteis em pacientes submetidos a procedimento ou exame diagnóstico com uso de sedação.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Avaliar as vantagens e as desvantagens da anestesia venosa total (AVT) em relação à anestesia inalatória e/ou balanceada (AI) com a finalidade de sedação do paciente.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 8.

INTRODUÇÃO

A anestesia venosa total (AVT) é uma técnica de anestesia geral que utiliza fármacos administrados unicamente por via endovenosa. Ela se distingue da anestesia inalatória e/ou balanceada (AI) pela ausência total de qualquer agente inalatório, inclusive de óxido nítrico¹(D). A popularização da AVT vem ocorrendo, em parte, devido ao desenvolvimento de fármacos modernos com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas que permitem sua utilização em infusão contínua. Além disso, novos conceitos de modelos farmacocinéticos compartimentais e o desenvolvimento de sistemas computadorizados para administração das drogas facilitaram o controle infusional desses anestésicos.

Dentre os fármacos usados em AVT, destacam-se o propofol e os opióides sintéticos de ação curta, como o remifentanil. Em adultos, a indução anestésica com propofol é mais rápida que a indução inalatória, mesmo quando são usados agentes voláteis com baixos coeficientes de partição sangue-gás²(B). O remifentanil é um agonista opióide sintético estruturalmente relacionado ao fentanil, mas é ímpar entre os opióides devido à presença de ligação éster. Este fato o torna suscetível à rápida hidrólise pelas esterases inespecíficas presentes no sangue e nos tecidos. O remifentanil é o primeiro opióide de ação ultracurta para uso como complemento à anestesia geral, venosa ou inalatória²(B).

Atualmente, é possível controlar de maneira rápida e precisa a infusão dos fármacos, e promover uma indução anestésica suave, com manutenção confiável e controlável durante a cirurgia, e um despertar curto e previsível. Essa possibilidade pode ser vantajosa frente ao contexto médico atual de promover, cada vez mais, um serviço de saúde consciencioso, o qual aponta em direção do desenvolvimento e aperfeiçoamento de procedimentos menos invasivos associados à recuperação anestésica mais rápida do paciente e ao menor tempo de internação.

SEDAÇÃO

A sedação é um método controlado para reduzir o nível de consciência. Existem vários níveis de sedação, variando de leve

até a anestesia geral, que se distinguem entre si pela capacidade do paciente em manter reflexos protetores e vias aéreas patentes. Como não existem limites precisos separando os diferentes níveis de sedação, o paciente pode transitar rapidamente para níveis mais profundos de sedação. Por isso, o profissional deve estar capacitado para manejar todos esses níveis, inclusive de anestesia geral, mesmo que a intenção inicial tenha sido apenas a sedação leve.

Muitos procedimentos e exames médicos são invasivos, dolorosos ou trazem desconforto e ansiedade aos pacientes. A sedação é um método utilizado para alívio da dor e manejo do paciente, aumentando as chances de sucesso técnico do procedimento. No entanto, diferentes drogas estão disponíveis no mercado, e a escolha por determinado fármaco deve ser feita com base no conhecimento de critérios de segurança e eficácia.

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

Os procedimentos endoscópicos do aparelho digestivo são comumente realizados com sedação, para conforto do paciente, redução das respostas hemodinâmicas e facilitação técnica do exame. Contudo, a sedação pode predispor ao desenvolvimento de hipoxia³(C). Classicamente, os benzodiazepínicos (em especial o midazolam) foram utilizados associados ou não aos opióides (principalmente a meperidina na sedação para realização dos diferentes procedimentos endoscópicos). Com a introdução do propofol, e diante de suas características farmacocinéticas associadas a rápido início de ação, término de efeito e fácil titulação, inúmeros trabalhos avaliaram seu uso em comparação à técnica tradicional⁴(A). Essas

características estão associadas à popularização crescente do seu uso em procedimentos endoscópicos⁵(A).

Em estudo concluiu-se que o uso de propofol promoveu sedação de qualidade superior à do midazolam para realização de exames endoscópicos⁶(A). Em avaliação cega, os pacientes sedados com propofol apresentaram menor tempo de recuperação (14 ± 9 minutos *versus* 25 ± 8 minutos, $p < 0,01$), melhor qualidade da recuperação ($8,7 \pm 1,3$ *versus* $6,3 \pm 1,1$ pontos, $p < 0,01$) e capacidade psicomotora para dirigir mais precoce ($p < 0,01$) do que aqueles que receberam associação de midazolam e meperidina⁷(A).

Em pacientes submetidos a ultrassonografia endoscópica, o propofol foi comparado à associação de midazolam e meperidina. O propofol demonstrou início da sedação mais rápido (3,9 *versus* 8,0 minutos; $p < 0,001$) e menor tempo de recuperação (18,6 *versus* 70,5 minutos; $p < 0,001$). Os pacientes que utilizaram esse medicamento demonstraram maior taxa de capacidade de passar da cama para maca ao final do exame (71,1% *versus* 29,7%; $p < 0,001$) e adquiriram condições de alta mais precocemente (76,3% *versus* 8% e 100% *versus* 16,2%, aos 15 e 30 minutos, respectivamente; $p < 0,001$)⁷(A). Não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação à incidência de depressão respiratória (saturação $O_2 < 90\%$), nem de variáveis hemodinâmicas.

Um estudo randomizado avaliou a ação sinérgica do midazolam combinado com o propofol, em comparação com o propofol isolado, durante a endoscopia digestiva alta. A associação com o midazolam reduziu o

consumo de propofol necessário para sedação satisfatória, porém comprometeu a recuperação dos pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta. Os pacientes que receberam apenas propofol tiveram tempo médio para recuperação anestésica de 19 ± 7 minutos e escore de recuperação pós-anestésica de $8,0 \pm 1,1$ minutos, enquanto os pacientes que receberam a combinação de midazolam e propofol demoraram 25 ± 8 minutos em média para recuperação, com escore de $7,3 \pm 1,2$ ($p < 0,05$ e $p < 0,001$, respectivamente). A qualidade e eficácia da sedação foram similares nas duas técnicas⁸(A).

Outro estudo comparou o uso de infusão alvo-controlada de propofol e a associação midazolam e propofol na sedação de pacientes submetidos à ultrassonografia endoscópica. O propofol em infusão alvo-controlada se demonstrou eficaz e seguro, não ocorrendo depressão respiratória clinicamente significativa. A associação de pequenas doses de midazolam ($0,02$ mg/kg) não reduziu o consumo global de propofol e não comprometeu a eficácia da sedação, nem o tempo e a qualidade da recuperação⁹(A).

COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é um procedimento complexo que exige sedação adequada. Alguns estudos demonstraram que o propofol foi superior ao midazolam durante a CPRE, promovendo melhor sedação ($97,5\%$ versus 80% ; $p < 0,01$)¹⁰(A), recuperação mais rápida ($p < 0,01$)^{4,10,11}(A), melhor satisfação do paciente ($p < 0,05$) e do endoscopista ($p < 0,01$)¹⁰(A), e melhor colaboração do paciente^{4,11}(A). Não

houve diferenças entre as técnicas com relação à estabilidade hemodinâmica, depressão respiratória, ou incidência de hipoxia (saturação de $O_2 < 90\%$)^{4,11}(A).

Com resultados semelhantes aos observados para ultrassonografia endoscópica, a sedação com propofol foi superior à associação de midazolam e meperidina para realização de CPRE, propiciando início e término de efeito mais rápidos e consistentes, além de condição de alta mais precoce⁷(A). Da mesma maneira, a associação de propofol com midazolam reduziu o consumo total de propofol, mantendo similares os escores de cooperação e tolerância ao exame. Contudo, a associação das drogas levou a maior tempo de recuperação. Pacientes que receberam a combinação de drogas apresentaram maior redução dos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica ($21 \pm 11\%$ e $13 \pm 7\%$, respectivamente) quando comparados a pacientes que receberam apenas propofol ($15 \pm 9\%$ e $9 \pm 4\%$, respectivamente; $p < 0,05$)⁸(A).

A eficácia e a segurança do propofol em pacientes geriátricos (> 80 anos), com comorbidades importantes e submetidos à CPRE, foram avaliadas. Nesses pacientes de alto risco, a sedação com propofol mostrou-se superior àquela feita com a associação de midazolam e meperidina, propiciando melhor cooperação ($p < 0,01$), tempo de recuperação (22 ± 7 minutos versus 31 ± 8 minutos; $p < 0,01$) e escore de recuperação ($8,3 \pm 1,2$ versus $6,1 \pm 1,1$; $p < 0,01$)¹²(A). Apesar de não haver diferenças quanto a variáveis hemodinâmicas e depressão respiratória durante o exame, no período de recuperação, a associação midazolam/meperidina demonstrou maior potencial para causar hipoxia (saturação $O_2 < 90\%$) do que o propofol¹²(A).

COLONOSCOPIA

Da mesma forma que na endoscopia digestiva alta, a sedação na colonoscopia tem sido empregada com objetivo de minimizar desconforto do paciente e facilitar a realização do exame. Diferentes drogas e combinações de anestésicos têm sido avaliadas. Alguns estudos sugerem que a sedação com propofol, associada ou não a pequenas doses de midazolam (2 a 3 mg), é superior à sedação com midazolam associada a opióides (meperidina, fentanil ou nalbufina)¹³⁻¹⁶(A).

Pacientes que receberam apenas propofol apresentaram sedação mais rápida e profunda (2,1 minutos *versus* 7,0 minutos; $p < 0,0001$), além de apresentarem despertar, recuperação plena (14,4 *versus* 33,0 minutos; $p < 0,0001$) e alta hospitalar (40,5 *versus* 71,1 minutos; $p < 0,0001$) significativamente mais precoces do que os pacientes que receberam associações com benzodiazepínicos ou opiáceos. O grupo do propofol apresentou melhor resposta aos testes psicométricos e de satisfação global ($p < 0,05$), sem diferença clinicamente significativa em relação às variáveis hemodinâmicas e depressão respiratória^{13,14}(A).

A comparação de propofol associado a midazolam *versus* midazolam associado a nalbufina demonstrou diferença importante no tempo de recuperação e alta (17 minutos *versus* 93 minutos; $p < 0,001$) a favor do uso de propofol. A sedação sinérgica também tornou o procedimento confortável para maior número de pacientes (81% *versus* 50%), apesar de menor taxa de amnésia completa. A qualidade da sedação do ponto de vista do endoscopista e os parâmetros cardiorrespiratórios foram similares entre as técnicas¹⁵(A).

Porém, outros estudos trazem resultados controversos. Em estudo randomizado, demonstra-se que os pacientes que receberam sedação apenas com propofol receberam também maiores doses globais dessa droga, apresentando também sedação mais profunda em comparação com pacientes que receberam a associação de fentanil/propofol, midazolam/propofol ou midazolam/fentanil/propofol¹⁷(A). Apesar da utilização de propofol proporcionar sedação mais rápida ($p < 0,0002$) e profunda ($p < 0,001$) e menor manifestação algica ($p < 0,002$), ela representou maior tempo para recuperação ($p < 0,001$) e para alta hospitalar ($p < 0,01$) em relação às três associações. Foi demonstrado, ainda, que o remifentanil também possui algumas vantagens em relação ao propofol. O remifentanil proporcionou melhor analgesia, menor desconforto e despertar mais rápido do que a sedação com propofol¹⁸(A). Por outro lado, o propofol proporcionou melhor qualidade de sedação e amnésia, e menor incidência de náusea e vômito¹⁸(A).

A sedação na colonoscopia foi avaliada, utilizando-se a associação de sevoflurano com óxido nítrico a 67% ou a combinação de midazolam, fentanil e propofol. As duas técnicas apresentaram boa qualidade de sedação, porém a associação venosa apresentou despertar mais precoce (2,2 minutos), enquanto que a técnica inalatória permitiu retorno mais rápido da função cognitiva, em 30 a 90 minutos¹⁹(A).

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

A ressonância magnética é um exame indolor, que possui duração média variando entre 30 e 90 minutos para realização completa e que, em algumas circunstâncias, pode requerer

movimentação do paciente. Assim, os principais objetivos da sedação durante esse exame seriam promover imobilidade, segurança e conforto ao paciente da faixa etária pediátrica enquanto é realizado um exame diagnóstico de boa qualidade. A escolha da técnica anestésica depende de vários fatores próprios do paciente e da duração do exame. Técnicas que podem ser utilizadas incluem a ansiólise, a AVT e a AI. A AI é a mais utilizada para este procedimento, mas a AVT se constitui numa boa alternativa.

Em estudo randomizado, foram comparados sedação profunda induzida por anestesia com propofol ou com associação de pentobarbital, midazolam e fentanil. A sedação de pacientes pediátricos com propofol demonstrou menor tempo para indução (9 ± 4 minutos *versus* 17 ± 6 minutos; $p < 0,01$), tempo para recuperação (17 ± 8 minutos *versus* 34 ± 19 minutos; $p < 0,01$), tempo total de sedação e tempo para alcançar o status funcional basal do que a sedação com midazolam/pentobarbital/fentanil²⁰(A).

No entanto, estudo demonstrou que apesar do propofol proporcionar menores tempos de indução ($4 \pm 1,9$ minutos *versus* 11 ± 4 minutos; $p < 0,01$), despertar ($18 \pm 4,72$ *versus* 27 ± 19 minutos; $p < 0,05$) e alta ($27 \pm 6,5$ *versus* $39 \pm 24,3$ minutos; $p < 0,05$) quando comparado à sedação com dexmedetomidina, seu uso foi associado com maior incidência de hipotensão arterial (pressão arterial média de $67 \pm 5,9$ mmHg *versus* $74 \pm 9,3$ mmHg; $p < 0,05$) e depressão respiratória (frequência respiratória de 20 ± 4 movimentos/minuto *versus* $24 \pm 3,2$ movimentos/minuto; $p < 0,05$)²¹(A). Ressaltamos que a dose de propofol utilizada nesse estudo pode ter influenciado a maior incidência de depressão

respiratória. Nesse caso, foi utilizada dose de indução, considerada alta, ao final do procedimento.

O uso de cetamina antes da indução com propofol preserva a estabilidade hemodinâmica, sem alterar a duração e a qualidade da recuperação²²(A).

PROCEDIMENTOS ORTOPÉDICOS

A desinsuflação do manguito pneumático após procedimento ortopédico produz a liberação de radicais livres, relacionados com aparecimento de lesão de isquemia-reperusão.

Pacientes submetidos à cirurgia de joelho sob anestesia intratecal receberam sedação com propofol ou midazolam. Após tempo médio de isquemia de 70 minutos, a produção de radicais livres aumentou significativamente nos 5 e 20 minutos de reperusão no grupo do midazolam, mas não no grupo do propofol²³(A).

Os efeitos da anestesia com propofol ou sevoflurano na produção de radicais livres de oxigênio durante a artroplastia de joelho também foram avaliados, onde os níveis de MDA reduziram significativamente 30 minutos após a retirada do torniquete no grupo do propofol. No grupo do sevoflurano, ocorreu elevação dos níveis de MDA no mesmo período²⁴(A). Assim, podemos concluir que a infusão de propofol correlaciona-se com menores níveis plasmáticos de radicais livres de oxigênio após isquemia, quando comparada ao uso de midazolam ou sevoflurano^{23,24}(A).

Nos atendimentos de urgência, pacientes que necessitam de procedimentos de redução de fraturas e deslocamentos se beneficiam de uma

sedação adequada. O nível de sedação e depressão respiratória associados ao uso de propofol ou metohexital em ambiente de pronto-socorro foi avaliado, e conclui-se que as duas técnicas podem ser consideradas de igual eficácia, promovendo sedação segura e hemodinamicamente estável, com incidência equivalente de depressão respiratória²⁵(A).

Pacientes idosos podem apresentar respostas diferentes aos anestésicos. A sedação com propofol proporcionou tempo de despertar e tempo de recuperação precoce (abertura ocular sob comando) semelhantes entre pacientes geriátricos de 65 a 85 anos, ou jovens (20 a 50 anos), durante raquianestesia para procedimentos ortopédicos. Contudo, o tempo para recuperação psicomotora dos pacientes geriátricos foi significativamente maior, quando comparado ao dos pacientes jovens, com normalização das funções somente após 120 minutos²⁶(A).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Para sedação em procedimentos endoscópicos, o propofol é eficaz e seguro e, portanto, o fármaco recomendado nestas condições clínicas. Cuidados maiores são necessários em pacientes com idade superior a 80 anos, que

podem ser mais susceptíveis a hipoxia. Na sedação de crianças para ressonância magnética, o propofol se mostrou superior à associação de pentobarbital, midazolam e fentanil, ou à dexmedetomidina quanto ao tempo de indução e recuperação. Para a realização da ressonância magnética, a cetamina pode ser associada ao propofol sem apresentar efeitos hemodinâmicos importantes ou interferência na qualidade de recuperação. Desse modo, é uma alternativa válida ao uso da AI. Em procedimentos ortopédicos que necessitam de isquemia, a sedação com propofol promoveu menor liberação de radicais livres de oxigênio, resultando em menor agressão à célula submetida ao processo de isquemia-reperusão. A redução de fraturas e luxações também pode ser realizada de forma eficaz e segura com propofol, contudo, esse anestésico deve ser usado com cautela em pacientes idosos.

CONFLITO DE INTERESSE

Albuquerque MAC, Auler Júnior JOC, Bagatini A, Sales PCA, Santos EJA, Simoni RF, Vianna PTG são membros do *Advisory Board* da AstraZeneca do Brasil Ltda. e participaram do Curso Projeto Diretrizes da AMB a convite da AstraZeneca.

REFERÊNCIAS

1. Campbell L, Engbers FH, Kenny GNC. Total intravenous anaesthesia. CPD Anaesthesia 2001;3:109-19.
2. Estivalet FF, Bagatini A, Gomes CR. Remifentanil associado ao propofol ou sevoflurano para colecistectomia videolaparoscópica: estudo comparativo. Rev Bras Anesthesiol 2002;52:385-93.
3. Oei-Lim VL, Kalkman CJ, Bartelsman JF, Res JC, van Wezel HB. Cardiovascular responses, arterial oxygen saturation and plasma catecholamine concentration during upper gastrointestinal endoscopy using conscious sedation with midazolam or propofol. Eur J Anaesthesiol 1998;15: 535-43.
4. Wehrmann T, Kokabpik S, Lembcke B, Caspary WF, Seifert H. Efficacy and safety of intravenous propofol sedation during routine ERCP: a prospective, controlled study. Gastrointest Endosc 1999;49:677-83.
5. Riphaut A, Gstettenbauer T, Frenz MB, Wehrmann T. Quality of psychomotor recovery after propofol sedation for routine endoscopy: a randomized and controlled study. Endoscopy 2006;38:677-83.
6. Meining A, Semmler V, Kassem AM, Sander R, Frankenberger U, Burzin M, et al. The effect of sedation on the quality of upper gastrointestinal endoscopy: an investigator-blinded, randomized study comparing propofol with midazolam. Endoscopy 2007;39:345-9.
7. Vargo JJ, Zuccaro G Jr., Dumot JA, Sherman KM, Morrow JB, Conwell DL, et al. Gastroenterologist-administered propofol versus meperidine and midazolam for advanced upper endoscopy: a prospective, randomized trial. Gastroenterology 2002;123:8-16.
8. Seifert H, Schmitt TH, Gultekin T, Caspary WF, Wehrmann T. Sedation with propofol plus midazolam versus propofol alone for interventional endoscopic procedures: a prospective, randomized study. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1207-14.
9. Fanti L, Agostoni M, Arcidiacono PG, Albertin A, Strini G, Carrara S, et al. Target-controlled infusion during monitored anesthesia care in patients undergoing EUS: propofol alone versus midazolam plus propofol. A prospective double-blind randomised controlled trial. Dig Liver Dis 2007;39:81-6.
10. Jung M, Hofmann C, Kiesslich R, Brackertz A. Improved sedation in diagnostic and therapeutic ERCP: propofol is an alternative to midazolam. Endoscopy 2000;32:233-8.
11. Krugliak P, Ziff B, Rusabrov Y, Rosenthal A, Fich A, Gurman GM. Propofol versus midazolam for conscious sedation guided by processed EEG during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective, randomized, double-blind study. Endoscopy 2000;32:677-82.
12. Riphaut A, Stergiou N, Wehrmann T. Sedation with propofol for routine ERCP

- in high-risk octogenarians: a randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1957-63.
13. Sipe BW, Rex DK, Latinovich D, Overley C, Kinser K, Bratcher L, et al. Propofol versus midazolam/meperidine for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2002;55:815-25.
 14. Ulmer BJ, Hansen JJ, Overley CA, Symms MR, Chadawalada V, Liangpunsakul S, et al. Propofol versus midazolam/fentanyl for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:425-32.
 15. Reimann FM, Samson U, Derad I, Fuchs M, Schiefer B, Stange EF. Synergistic sedation with low-dose midazolam and propofol for colonoscopies. *Endoscopy* 2000;32:239-44.
 16. Paspatis GA, Manolaraki M, Xirouchakis G, Papanikolaou N, Chlouverakis G, Gritzali A. Synergistic sedation with midazolam and propofol versus midazolam and pethidine in colonoscopies: a prospective, randomized study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1963-7.
 17. VanNatta ME, Rex DK. Propofol alone titrated to deep sedation versus propofol in combination with opioids and/or benzodiazepines and titrated to moderate sedation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2209-17.
 18. Akcaboy ZN, Akcaboy EY, Albayrak D, Altinoren B, Dikmen B, Gogus N. Can remifentanyl be a better choice than propofol for colonoscopy during monitored anesthesia care? *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:736-41.
 19. Theodorou T, Hales P, Gillespie P, Robertson B. Total intravenous versus inhalational anaesthesia for colonoscopy: a prospective study of clinical recovery and psychomotor function. *Anaesth Intensive Care* 2001;29:124-36.
 20. Pershad J, Wan J, Anghelescu DL. Comparison of propofol with pentobarbital/midazolam/fentanyl sedation for magnetic resonance imaging of the brain in children. *Pediatrics* 2007;120:e629-36.
 21. Koroglu A, Teksan H, Sagir O, Yucel A, Toprak HI, Ersoy OM. A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. *Anesth Analg* 2006;103:63-7.
 22. Tomatir E, Atalay H, Gurses E, Erbay H, Bozkurt P. Effects of low dose ketamine before induction on propofol anesthesia for pediatric magnetic resonance imaging. *Paediatr Anaesth* 2004;14:845-50.
 23. Cheng YJ, Wang YP, Chien CT, Chen CF. Small-dose propofol sedation attenuates the formation of reactive oxygen species in tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury under spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2002;94:1617-20.
 24. Arnaoutoglou H, Vretzakis G, Souliotis D, Cambili M, Galaris D, Papadopoulos G. The effects of propofol or sevoflurane on

free radical production after tourniquet induced ischaemia-reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Belg* 2007;58:3-6.

25. Miner JR, Biros M, Krieg S, Johnson C, Heegaard W, Plummer D. Randomized clinical trial of propofol versus methohexital for procedural sedation during fracture and

dislocation reduction in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003; 10:931-7.

26. Shinozaki M, Usui Y, Yamaguchi S, Okuda Y, Kitajima T. Recovery of psychomotor function after propofol sedation is prolonged in the elderly. *Can J Anaesth* 2002;49:927-31.