

# Remifentanil: Por Que Precisamos de Outro Opióide? \*

## Remifentanil: Do We Need Any Other Opioid?

Fernando Squeff Nora, TSA<sup>1</sup>; Elaine Aparecida Felix Fortis, TSA<sup>2</sup>

### RESUMO

Nora FS, Fortis EAF - Remifentanil: Por Que Precisamos de Outro Opióide?

**Justificativa e Objetivos** - O remifentanil é o mais recente opióide em uso clínico. Apresenta rápido início de ação e depuração, sendo metabolizado por esterases plasmáticas e teciduais inespecíficas. O objetivo desta revisão é apresentar as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do remifentanil, e seu emprego clínico em diversas cirurgias.

**Conteúdo** - São apresentadas as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do remifentanil, comparando-as com a de outros opióides. São comentados resultados de trabalhos em cirurgias abdominais, torácicas, ortopédicas e cardíacas.

**Conclusões** - O remifentanil tem perfil adequado para cirurgias de curta duração, em regime de infusão contínua em anestesia venosa ou ainda, como analgésico, em anestésias balanceadas em que se necessita de proteção aos estímulos nociceptivos e despertar precoce.

UNITERMOS - ANALGÉSICOS, Opióides: remifentanil

### SUMMARY

Nora FS, Fortis EAF - Remifentanil: Do We Need Any Other Opioid?

**Background and Objectives** - Remifentanil is the newest opioid for clinical use. It has a fast onset and clearance times, being metabolized by nonspecific tissue and plasma esterases. This study aimed at presenting pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of remifentanil and its clinical use in different surgeries.

**Contents** - Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of remifentanil are presented and compared to other opioids. Results of abdominal, thoracic, orthopedic and cardiac surgeries are commented.

**Conclusions** - Remifentanil is adequate for short surgeries in intravenous continuous infusion anesthesia or even providing analgesia in balanced anesthetics, when you look for noxious stimuli protection and early emergence.

KEY WORDS - ANALGESICS, Opioids: remifentanil

### INTRODUÇÃO

O opióide ideal para anestesia necessita, entre outras características, promover bom controle das respostas hemodinâmicas ocasionadas pelo trauma. Entretanto, grandes doses de opióides são necessárias para se obter um controle hemodinâmico estável e fácil, de tal forma que, com os opióides tradicionalmente utilizados, a recuperação é lenta e os efeitos colaterais podem persistir por muito tempo<sup>1,29-33</sup>.

Com o aumento dos procedimentos ambulatoriais, com a diminuição do tempo operatório ocasionado pelo maior treinamento dos cirurgiões, como em videolaparoscopia para apendicectomia e colecistectomia, e com a possibilidade de extubação precoce em cirurgias de grande porte, surge a necessidade da utilização de um opióide potente, de bom controle das respostas ao estresse neuroendócrino metabólico ao trauma e que, essencialmente, colabore com a maior velocidade de despertar.

\* Recebido do (**Received from**) Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS (HC-UFRS)

1. Membro da equipe Alfa de Anestesiologia de Porto Alegre, Instrutor do CET/SBA do HC da UFRG

2. Responsável pelo CET/SBA, Professora Assistente de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da UFRS

Apresentado (**Submitted**) em 26 de maio de 2000

Aceito (**Accepted**) para publicação em 02 de outubro de 2000

Correspondência para (**Mail to**):

Dr. Fernando Squeff Nora

Rua Jaraguá, 152/501

Bairro Bela Vista

90540-140 Porto Alegre, RS

E-mail: squeff@ez-poa.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2001

O opióide ideal deve ter algumas características<sup>1</sup>:

- 1) Rápido início de ação para: a) oferecer proteção aos reflexos da laringoscopia e intubação, nos casos em que a utilização de uma técnica de seqüência rápida está indicada; b) propiciar analgesia profunda desde o início do procedimento.
- 2) Permitir rápida titulação para oferecer variabilidade da profundidade da analgesia, de acordo com o momento do perioperatório. Tais estímulos costumam ser variáveis e intensos em determinados períodos.
- 3) Tempo de recuperação adequado aos novos agentes hipnóticos de ação muito rápida para que não ocorra retardo de recuperação dos pacientes, ocasionado pelo efeito adverso dos opióides, como depressão respiratória.
- 4) Baixa incidência de efeitos colaterais - a fim de que sejam evitadas situações como depressão respiratória tardia, retenção urinária, prurido intenso e, principalmente, náuseas e vômitos
- 5) Baixo custo - sempre uma preocupação real nos dias atuais.
- 6) Melhor sinergismo possível com os demais anestésicos utilizados - desta característica podem salientar duas particularidades: a) quanto maior o sinergismo entre os anestésicos, menores as doses de ambos para determinado efeito e menos efeitos colaterais e, b) menor custo relacionado à diminuição do consumo de ambas as drogas.
- 7) Pequena variabilidade farmacocinética e farmacodinâmica entre os pacientes, resultando em produtividade e segurança no manuseio do opióide.
- 8) Promover boa estabilidade hemodinâmica perioperatória.

9) Promover proteção das respostas metabólicas ocasionadas pelo trauma.

Atualmente, novas questões podem ser feitas em relação aos novos opióides. Quanto tempo deverá transcorrer para que o efeito do opióide utilizado termine? Qual a chance de depressão respiratória tardia na sala de recuperação? Qual a dose ideal para bloquear os reflexos à laringoscopia e à intubação, com a segurança de que o paciente estará recuperado dos efeitos colaterais dos opióides de acordo com o tempo operatório? Quanto o opióide utilizado poderá sofrer alteração do seu metabolismo na presença de doenças renais ou hepáticas? Como ajustar a dose, de forma que o paciente continue a se beneficiar da proteção das respostas neuroendócrinas e metabólicas ao trauma, sem comprometimento da recuperação? Será que precisamos de outro opióide ou estamos satisfeitos com os atuais?

Até bem pouco tempo, essas respostas eram difíceis de serem satisfatoriamente respondidas com os opióides disponíveis no mercado. Características gerais, comuns a todos eles, como a distribuição *multicompartimental*, exercem alterações variáveis em seus picos de efeito, pela variação na biodisponibilidade nos compartimentos corporais - principalmente no local efetor ou biofase. O pico de ação lento de alguns opióides, a elevada variabilidade farmacodinâmica, a necessidade do metabolismo hepático e da excreção renal, para determinar seus termos de ação, demonstram a necessidade de incluir um novo fármaco do grupo dos opióides no arsenal da anestesia atual.

A busca por um opióide que preenchesse melhor o perfil do fármaco ideal levou à síntese de um novo opióide sintético: o remifentanil. Esse agente tem sido exaustivamente estudado e já é utilizado nos Estados Unidos desde 1996<sup>6</sup>. No Brasil, sua recente introdução torna necessária uma revisão sistemática e crítica, para que se possa avaliar o ganho real na prática da anestesia. Além disso, as comissões de padronização de medicamentos, existentes na maioria dos grandes hospitais, são cada vez mais exigentes para aceitarem a inclusão de novas drogas. Os argumentos para vencer tais exigências devem ser pautados em artigos científicos com bom delineamento e, não menos importante, a possível comprovação de uma relação custo-benefício adequada.

#### CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DO REMIFENTANIL

O remifentanil é um derivado piperidínico (3-(4-methoxycarbonyl-4-[-(oxopropil)-phenylamino] - L-piperidina), ácido propanóico, metil éster<sup>8</sup>. Apresenta-se na forma de pó liofilizado branco e hidrocloreto. Possui adição de glicina como conservante<sup>8</sup>. É apresentado na forma de frascos de 1, 2 e 5 mg que devem ser reconstituídos e diluídos de forma a se obterem concentrações entre 18 e 50 µg.ml<sup>-1</sup> antes da sua administração. Pode ser reconstituído com soro fisiológico 0,9%, ou solução de Ringer com lactato ou soro glicosado a 5%. Uma vez reconstituído, seu pH é de 3,0 e seu pKa é de 7,07. Como ele sofre degradação espontânea, após diluído,

permanece estável durante 24 horas<sup>8</sup>. É lipossolúvel com coeficiente de partição octanol-água de 17,9 em pH de 7,4, semelhante ao alfentanil<sup>8</sup>. A ligação protéica é de 70%<sup>25</sup>.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

O remifentanil tem configuração semelhante aos demais derivados opióides da piperidina. A inclusão de uma ligação éster na sua molécula o torna diferente dos demais opióides e o faz suscetível ao metabolismo por esterases plasmáticas e teciduais inespecíficas. Assim, sua depuração passa a não depender da função hepática<sup>9</sup>.

Embora seu tempo de ação não seja prolongado em pacientes com insuficiência hepática, a sensibilidade destes pacientes ao opióide parece alterada, de forma que os efeitos farmacodinâmicos são mais exacerbados<sup>9</sup>. Recomenda-se diminuição da dose de infusão em até 50% em pacientes com insuficiência hepática, devido a essa hipersensibilidade. Entretanto, mesmo quando as doses usuais são mantidas e os efeitos colaterais exacerbados, não há aumento da meia-vida<sup>9</sup>. Já em pacientes com insuficiência renal, esta hipersensibilidade não foi demonstrada<sup>10</sup>.

Os pulmões não parecem ser um local de metabolismo ou de acúmulo de remifentanil, desta forma ele não sofre metabolismo durante a primeira passagem pulmonar<sup>11</sup>.

Pacientes pediátricos não parecem ter comportamentos diferentes para o remifentanil quando são comparadas às características farmacocinéticas e farmacodinâmicas apresentadas pelos adultos<sup>12</sup>.

Pacientes idosos são mais suscetíveis ao remifentanil, como ocorre com os demais opióides<sup>13</sup>. Pacientes acima de 65 anos, monitorizados com índice bispectral, necessitaram de concentrações plasmáticas menores de remifentanil para que diminuições da atividade espectral em até 50% pudessem ser demonstradas através deste monitor. Da mesma forma, os efeitos colaterais são mais exacerbados em pacientes idosos, recomendando-se, portanto, que as doses sejam diminuídas em até 50%<sup>7</sup>. Ainda assim, como trata-se de um medicamento de depuração muito rápida, as variações das concentrações plasmáticas são rapidamente alcançadas<sup>13</sup>.

As características farmacocinéticas do remifentanil são mantidas em pacientes obesos e o peso ideal deve ser usado no lugar do peso real<sup>27</sup>. Não há relatos a respeito do aumento da sensibilidade ou de alterações do tempo de ação em pacientes obesos.

A meia-vida do remifentanil varia de 3,8 a 8,3 minutos, o que faz dele o opióide de ação mais rápida disponível no mercado. Seu perfil de depuração determina uma meia-vida de eliminação terminal de 8,8 a 20 minutos, menor do que a do alfentanil que é de 60 a 120 minutos<sup>8,26</sup>. Sua meia-vida contexto dependente para infusões de tempo indeterminado é de 3 a 10 minutos, não ultrapassando 10 minutos para infusões superiores até mesmo 24 horas<sup>8,25,26</sup>. A meia-vida contexto dependente é o tempo para que ocorra uma diminuição de 50% na concentração plasmática de determinada droga, a partir do momento no qual a sua administração é interrompi-

da. Tem melhor correlação com a clínica, quando se utilizam drogas em infusão contínua, uma vez que são utilizadas no seu cálculo variáveis farmacocinéticas de distribuição e eliminação<sup>2</sup>.

O remifentanil tem volumes de distribuição nos compartimentos centrais e totais muito baixos e semelhantes, em algumas situações, somente aos do alfentanil. Seu T1/2 beta é muito menor que a dos demais opióides e o T1/2 Keo é semelhante ao do alfentanil (Tabela I), o que lhe confere início de ação muito rápido<sup>8</sup>. O T1/2 Keo é o tempo para que seja alcançada a metade da concentração do opióide no local efetor ou biofase<sup>2</sup>, derivado de uma constante de velocidade chamada Keo. Quanto maior o Keo de um fármaco, maior a velocidade de entrada deste no local efetor e, portanto, menor o seu T1/2 Keo.

Comparando o remifentanil com os demais opióides, podem-se detectar importantes diferenças. Uma dose alta e única, em *bolus*, de fentanil ou sufentanil gera concentrações plasmáticas elevadas e uma curva de depuração relativamente rápida, mas está associado ao lento início de ação devido ao T1/2 Keo elevado desses opióides<sup>2</sup>. Ambos têm pico de ação acima de 3 minutos e tempo de recuperação de, pelo menos, 45 minutos, quando utilizados em doses que protegem o estresse perioperatório de médio a pequeno porte<sup>2,3</sup>. Uma vez utilizados em infusão contínua, apresentam tempos de recuperação ainda maiores, que variam de 45 a 60 minutos, dependendo do tempo de infusão<sup>3,4</sup>. O alfentanil, antes do remifentanil, era o representante do grupo que mais se aproximava do opióide ideal<sup>5</sup>. Tem um pico de ação rápido, em média de um minuto, boa qualidade de proteção aos reflexos de laringoscopia e de intubação e proporciona boa analgesia perioperatória. Seu tempo de recuperação é mais curto do que os do fentanil e do sufentanil, situando-se entre 20 e 40 minutos<sup>2,6</sup>. Para alguns autores, esses três opióides citados, quando utilizados em doses de infusão contínua, para infusões de até três horas, têm uma meia-vida contexto dependente muito parecida, motivo pelo qual os seus tempos de recuperação podem variar de 30 a 45 minutos<sup>2</sup>. A dificuldade de comparação entre o alfentanil e o remifentanil ocorre exatamente nesse quesito, por causa da grande diferença do tempo de recuperação entre ambos, não comparáveis entre si. As pesquisas, em sua maioria,

costumam fazer a retirada do alfentanil pelo menos 20 minutos antes do final do procedimento, o que não pode ser feito com o remifentanil, que possui tempo de recuperação da ventilação espontânea em torno de 3 a 8 minutos<sup>7,8</sup>. A grande maioria dos trabalhos que tentam correlacionar o alfentanil ao remifentanil falham devido às diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas que são muito importantes<sup>1,17</sup>. Comparativamente ao alfentanil, o remifentanil apresenta vantagens em dois aspectos fundamentais<sup>5</sup>: 1) Melhor estabilidade hemodinâmica, sendo facilmente titulável com respostas mais rápidas; e, 2) Recuperação mais rápida, aspecto vantajoso principalmente em cirurgias ambulatoriais. As diferenças na meia-vida contexto dependente de diferentes opióides utilizados em regime de infusão contínua são encontrados na figura 1.

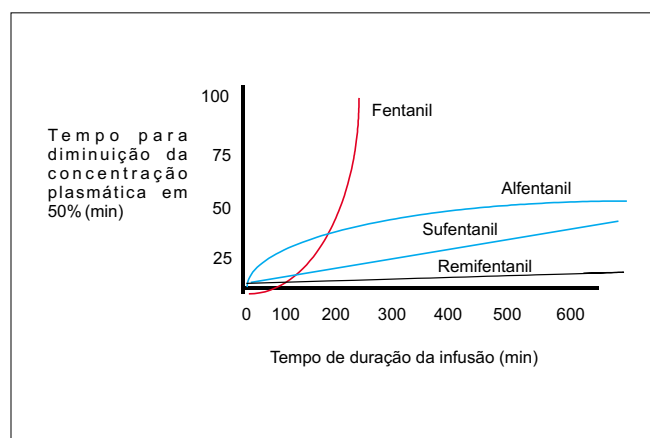


Figura 1 - Meia-vida Contexto Dependente de Diversos Opióides

Como os demais opióides, derivados da piperidina, o remifentanil atravessa a barreira útero-placentária. Entretanto, e diferentemente dos demais opióides, ele é rapidamente metabolizado pelo feto. Estudos iniciais não demonstraram diferenças de Apgar em recém nascidos que receberam remifentanil na dose de 0,1 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, por via venosa, e fentanil na dose de 100 µg no espaço peridural<sup>8,18</sup>. Mais estudos devem ser realizados a este respeito.

Tabela I - Comparação de Algumas Variáveis Farmacocinéticas dos Opióides<sup>8,14-16</sup>

	Alfentanil	Fentanil	Sufentanil	Remifentanil
V1 (L.kg <sup>-1</sup> )	0,1 - 0,4	0,5 - 1,0	0,1 - 0,02	0,1 - 0,2
Vdss (L.kg <sup>-1</sup> )	0,25 - 0,75	3 - 5	2,86	0,3 - 0,4
Cl (ml.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	3 - 8	10 - 20	12,7	40 - 60
T1/2 Beta (min)	60 - 120	180 - 300	164	8 - 20
T1/2 Keo (min)	0,6 - 1,2	4 - 5	1,7 - 3	1 - 1,5

V1 - Volume de distribuição no compartimento central

Vdss - Volume de distribuição no estado de equilíbrio

Cl - Depuração

T1/2 beta - meia-vida de eliminação

T1/2 Keo - meia-vida para o equilíbrio entre o plasma e o efeito compartimento

A presença de glicina em sua formulação contra-indica sua utilização no espaço peridural ou subaracnóideo, restringindo sua via de administração somente à venosa<sup>7,8</sup>.

A ligação protéica é elevada, o que explica sua alta afinidade pelos receptores mu-opioides e pouca ligação aos receptores gama e kapa<sup>8</sup>. Não se liga de forma importante a qualquer outro receptor não opióide e pode ser facilmente antagonizado competitivamente pela naloxona<sup>8</sup>.

Seu maior metabólito é um ácido carboxílico chamado de remifentanil ácido, que possui potência cerca de 800 a 2000 vezes menor que o remifentanil<sup>8</sup>. Estudos mostraram que a supressão do eletroencefalograma é 4600 vezes menos sensível ao remifentanil ácido-metabólito<sup>8</sup>.

## CARACTERÍSTICAS FARMACODINÂMICAS

### Avaliação da Potência

Por causa das diferenças nas disposições das drogas, as potências variam de acordo com o modelo de administração adotado.

Idealmente, a potência de um opióide é determinada pela sua habilidade em produzir analgesia ou alívio da dor. Como a dor é um fenômeno subjetivo, várias outras formas têm sido sugeridas para se medir o *efeito* dos opióides. Estas são: consciência, prevenção de movimentos à incisão da pele (na maioria dos trabalhos, associados ao óxido nitroso), redução da concentração alveolar mínima (CAM) para determinada ação dos anestésicos voláteis, ou ainda, o padrão de depressão respiratória, avaliado tanto pelo perfil de recuperação como pelas doses necessárias para causar a depressão<sup>8</sup>.

Portanto, as potências relativas de cada opióide devem ser idealmente avaliadas de acordo com a variável em estudo descrita anteriormente. Por exemplo, a dose necessária de remifentanil para produzir analgesia com uma dose em *bolus* é de 20 a 30 vezes menor que a do alfentanil. A dose efetiva para a perda da consciência em 50% dos pacientes - ED50 com o remifentanil é de 12  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  e de 176  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  para o alfentanil, confirmando-se a mesma relação de 20 a 30 vezes mais potência para o remifentanil, quando a variável em estudo é a perda da consciência<sup>8</sup>.

Da mesma forma que os demais opióides, os efeitos colaterais causados pelo remifentanil são maiores à medida que a dose aumenta. Ou seja, a potência analgésica está diretamente relacionada aos efeitos colaterais, como por exemplo, depressão respiratória e rigidez de tórax<sup>7,8</sup>.

Todos os exemplos citados são aceitos para doses únicas e em *bolus*. Quando o modo de administração muda, este padrão se altera. Uma infusão contínua durante 4 horas de remifentanil na dose de 0,05  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  pode produzir um grau de depressão respiratória de igual intensidade ao alfentanil em doses de 0,5  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . Isto demonstra que, mudando-se os padrões de infusão e a variável a ser estudada (em um caso a perda da consciência e noutro a depressão respiratória), a potência relativa também muda. Neste caso, a potência do remifentanil é apenas 10 vezes maior que a do

alfentanil. Quando os EEG são comparados, em infusões contínuas de remifentanil e alfentanil, parece que o remifentanil é 16 vezes mais potente que o alfentanil<sup>8,22</sup>.

Desta forma, é muito importante conhecer qual a concentração plasmática prevista quando se determina a velocidade de infusão de um determinado agente venoso, pois é a partir daí que ocorrem os efeitos desejados e indesejados. A concentração plasmática na qual o remifentanil, quando administrado sozinho, pode suprimir o movimento de um paciente durante a incisão da pele em 50% dos casos é da ordem de 15 ng/ml<sup>19</sup>. Qual a dose de infusão que deve ser mantida para se obter esta concentração plasmática? Com uma droga que tem uma distribuição monocompartmental, como o remifentanil, é fácil determiná-la. Basta multiplicar a dose de infusão que está sendo utilizada por 20 ou 30 (constante derivada dos modelos farmacocinéticos da droga). Logo, quando utiliza-se uma velocidade de infusão de 0,5  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  (0,3 x 20 ou 30) a concentração plasmática prevista deve variar entre 10 e 15 ng/ml<sup>8</sup>.

Vianna<sup>34</sup> determinou taxas de remifentanil que devem ser mantidas para obtenção de determinadas concentrações plasmáticas de tal forma que, taxas fixas de remifentanil de 0,1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , 0,25, 0,5 e 1, geram concentrações de 2, 5, 7, 14 e 25 ng/ml, respectivamente. O mesmo autor<sup>34</sup> mostrou que a depressão respiratória aparece após concentrações plasmáticas de 2,5 ng/ml, e apnéia aparece após concentrações de 5 ou 6 ng/ml. A rigidez muscular pode aparecer após obtenção de concentração plasmática acima de 7 ng/ml.

A diferença entre um opióide como o remifentanil e os demais é que, com os outros, é necessário possuir modelos farmacocinéticos específicos, ou possuir tabelas que relacionam as concentrações plasmáticas desejadas com as doses de infusão que está sendo utilizada<sup>4,20</sup>.

Quando as drogas são associadas, por causa do sinergismo entre elas, estas concentrações se alteram de forma a se obter um maior efeito com a menor dose. Pode-se citar como exemplo a concentração plasmática de remifentanil necessária para a abolição dos movimentos em 95% dos pacientes na incisão na pele: 7,61 ng/ml, quando associado a uma concentração plasmática de propofol de 2,82  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ . Tal concentração pode ser obtida com velocidade de infusão ao redor de 0,3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ <sup>19</sup>. Essa concentração está abaixo da concentração plasmática necessária do remifentanil, quando administrado de forma isolada. Este sinergismo é variável e de acordo com a associação que se utiliza de drogas. Tem-se demonstrado maior sinergismo entre a associação propofol/remifentanil do que quando se comparam o propofol com outros opióides<sup>19</sup>. Ou seja, a dose necessária de propofol para a abolição de um reflexo é menor quando o opióide utilizado é o remifentanil<sup>19</sup> (Tabela II).

Vuyk e col recomendam que as concentrações ideais e sinérgicas de propofol e alfentanil são de 3,2  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  e de 96 ng/ml, respectivamente. Desta forma, mantêm-se ambas as drogas dentro da janela terapêutica, ou seja, entre o ED50 e o ED95. Para obtenção dessas concentrações, administram-se infusões de propofol em torno de 6 a 7  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  ou 100 a 120  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  e de alfentanil de 0,7 a 0,8

Tabela II - Concentrações Plasmáticas de Propofol, com Infusão Alvo Controlada (IAC) que determinam o ED50 e ED80 para as Doses de Infusão e Concentrações Plasmáticas de Remifentanil Respectivas para Três Tipos Diferentes de Infusão de Propofol

	Concentração Plasmática do Propofol (IAC) (mg.ml <sup>-1</sup> )					
	1		2		4	
	ED50	ED80	ED50	ED80	ED50	ED80
Intubação traquel						
Remifentanil (µg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	0,44	0,7	0,18	0,26	0,07	0,1
Remifentanil (ng/ml)	14,34	35,77	4,46	11,12	1,38	3,46
Incisão da pele/trocáter						
Remifentanil (µg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	0,19	0,26	0,13	0,26	0,05	0,21

µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup><sup>19</sup>. Estas infusões de propofol são menores e variam entre 5 a 6 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> (infusão que gera concentração plasmática de propofol em torno de 3 µg.ml<sup>-1</sup>) quando se utiliza o remifentanil em doses equipotentes<sup>4,20</sup>. Se diminuirmos a necessidade de propofol entre 0,5 e 1 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> a economia será de 30 a 60 mg.hora, em um paciente de 60 kg. A redução da CAM do isoflurano, com concentrações plasmáticas de remifentanil de 1,3 ng/ml, é da ordem de 50% e uma redução máxima de até 85% pode ser alcançada com concentração plasmática entre 8 e 12 ng/ml de remifentanil<sup>8,21</sup>.

Da mesma forma, a recuperação também depende da concentração plasmática de ambos os fármacos - hipnótico e opióide - presentes no momento em que se necessita despertar os pacientes.

A literatura falha em demonstrar tempos de recuperação das fases I e II muito diferentes entre o remifentanil e o alfentanil, talvez por causa da maior necessidade de tratamento da dor no grupo em que o remifentanil foi utilizado<sup>1</sup>. A necessidade de tratamento da dor foi de 90% no grupo do remifentanil e de 71% no grupo do alfentanil<sup>1</sup>. Recomenda-se, portanto, o tratamento precoce para a dor pós-operatória. A incidência de náuseas e vômitos é alta e aumenta de acordo com o aumento da dose de remifentanil e diminuição das doses de propofol associadas, variando de 76% até 24%<sup>1</sup>. Recomenda-se também a profilaxia precoce desse efeito colateral, da mesma forma que ocorre para a dor.

#### Efeitos Respiratórios

Depressão respiratória ocorre de acordo com a dose e velocidade de administração do remifentanil, da mesma forma que com os demais agentes opióides<sup>8</sup>.

A grande vantagem do remifentanil sobre os demais opióides é a velocidade de recuperação de uma depressão respiratória acidental ou previsível. Em ventilação controlada, durante anestesia geral, as doses de remifentanil que resultam em depressão respiratória importante associada à analgesia profunda, ao serem suspensas, permitem que o paciente recupere a ventilação minuto normal em menos de 10 minutos. Já nos casos de depressão respiratória, na vigência da utilização de doses que possibilitem a ventilação espontânea durante sedação, a recuperação ocorre em menos de 3 minutos.

A rigidez de tórax é uma complicação grave e pode ser minimizada através da observação dos cuidados no momento da administração do opióide. Ele deve ser utilizado, preferencialmente, em infusão contínua, sem a necessidade de doses em *bolus* iniciais.

#### Efeitos hemodinâmicos

As respostas à intubação, laringoscopia e incisão da pele são bloqueadas de forma mais efetiva com o remifentanil, quando comparado com o alfentanil. Em estudo recente, os autores demonstraram necessidade de complementação da anestesia de 17% com o propofol para o grupo do remifentanil, contra 57% para o alfentanil. Doses de remifentanil de 0,4 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> foram mais efetivas, 17% de necessidade de complementação com propofol, em bloquear estes reflexos do que doses de 0,1 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> que necessitou de complementação com propofol em 69% dos casos<sup>8</sup>. Episódios de hipotensão, definida como pressão sistólica abaixo de 80 mmHg, são mais freqüentes nos pacientes anestesiados com remifentanil (0,4 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>), quando comparados com doses menores de remifentanil e de alfentanil. Da mesma forma a bradicardia, definida como freqüência cardíaca abaixo de 40 batimentos por minuto, ocorre mais freqüentemente em pacientes que recebem remifentanil quando comparados com todos os outros opióides<sup>8</sup>.

Como os demais opióides, alguns cuidados devem ser tomados antes da infusão de remifentanil como: a) injeção lenta, no mínimo em 1 minuto, b) cuidado com as associações, principalmente com bloqueadores neuromusculares vagotônicos ou desprovidos de ações vagolíticas, c) atenção com associação de altas doses com benzodiazepínicos, d) evitar a utilização em altas doses em *bolus*, sem hipnótico ou bloqueador neuromuscular utilizado previamente, e) respeitar o critério de diminuição das doses em pacientes debilitados e/ou desidratados.

#### UTILIZAÇÃO EM CIRURGIAS ESPECÍFICAS

##### Cirurgia Abdominal

Um estudo duplamente encoberto e aleatório, compara infusões contínuas de remifentanil e alfentanil durante anestesia geral com isoflurano 0,5%, O<sub>2</sub> e N<sub>2</sub>O 66%<sup>23</sup>. Os pacientes

receberam medicação pré-anestésica com benzodiazepínicos e submetidos a cirurgias abdominais maiores (não ginecológicas). Em um grupo de 116 pacientes, após um *bolus* de  $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  de remifentanil, foi iniciada uma infusão de  $0,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Em outro grupo, composto de 118 pacientes, o alfentanil foi administrado em *bolus* inicial de  $25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  seguido logo após por uma infusão de  $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . O propofol foi o agente de indução e a sua dose foi titulada de acordo com a dose necessária para perda da consciência. Após a indução, os pacientes foram mantidos em ventilação controlada com auxílio de vecurônio em ambos os grupos. As respostas hemodinâmicas à laringoscopia e à intubação orotraqueal foram maiores, respectivamente, 28% versus 15%, no grupo dos pacientes que receberam alfentanil. Rigidez muscular ocorreu mais freqüentemente no grupo do remifentanil (8% - nove pacientes) contra 5% nos pacientes que receberam alfentanil (6 pacientes). A incidência de hipertensão e taquicardia foi maior no grupo do alfentanil. A necessidade de *bolus* adicionais de opióide para tratamento de eventos perioperatórios foi menor no grupo do remifentanil (42% vs 62%). Episódios de hipotensão e bradicardia durante a indução foram maiores no grupo do remifentanil do que no de alfentanil, 53% contra 39%, respectivamente. Os tempos de extubação e retorno à ventilação espontânea foram menores nos pacientes que receberam remifentanil. Resultados semelhantes foram descritos em pesquisa que estudou 35 pacientes submetidas a histerectomias abdominais. Embora a dose de indução de alfentanil tenha sido maior que  $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , a incidência de respostas hemodinâmicas à laringoscopia e à intubação foram maiores nos pacientes que receberam alfentanil. Neste trabalho, os autores colocaram mais um grupo de estudo com pacientes que receberam doses de infusão de remifentanil de  $0,25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Com esta dose, 92% dos pacientes tiveram reflexos de taquicardia e hipertensão à intubação e à laringoscopia. Os tempos de retorno à ventilação espontânea e de extubação variaram nos pacientes que receberam remifentanil entre 4,5 e 3 minutos e 7 e 8 minutos, respectivamente. Para os pacientes que receberam alfentanil, estes tempos foram maiores, de 13,5 e 14,5 minutos, respectivamente<sup>23</sup>.

#### Cirurgia Torácica, Ortopédica e Abdominal

Altas e baixas infusões de remifentanil foram utilizadas em um estudo duplo-encoberto e aleatório com o objetivo de se avaliarem as respostas perioperatórias em 178 pacientes submetidos a cirurgias torácicas, abdominais e ortopédicas, conforme descrevem Camu e col<sup>23</sup>. Uma dose em *bolus* de remifentanil de  $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  foi administrada, seguindo-se infusão de remifentanil de  $0,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  no grupo das doses baixas e de  $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  no grupo das doses altas. A indução e a manutenção foram realizadas com propofol nas doses usuais. Após intubação as doses de infusão de ambos os grupos eram diminuídas em 50% das doses iniciais. Baixa incidência de respostas hemodinâmicas após a intubação foi encontrada no grupo em que se utilizaram doses mais altas de remifentanil (6% versus 25%). Já a incidência de respos-

tas cardiovasculares à incisão da pele foi semelhante em ambos os grupos (11% versus 16%). As velocidades médias de infusão utilizadas de remifentanil no grupo de doses mais baixas foram de  $0,4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  e no grupo de doses maiores foram de  $0,53 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Entre 19% e 23% dos pacientes necessitaram dose adicional de propofol por apresentarem sinais inadequados de anestesia. As incidências de hipotensão foram de 27% e 30% para os grupos de baixas e altas doses, a bradicardia esteve presente 7 e 9% das vezes, respectivamente. O tempo médio para o início da respiração espontânea foi de 3 a 3,5 minutos e para respiração espontânea adequada de 6 a 6,5 minutos. A resposta a comandos verbais ocorreu em 5 minutos e a extubação foi possível em 6 a 7 minutos. Este estudo mostra que doses maiores de remifentanil são melhores para o controle das respostas hemodinâmicas à intubação, mas ocasionam maior incidência de hipotensão e bradicardia. Mesmo assim, o tempo de recuperação, em ambos os grupos, não apresentou diferença importante e foi considerado extremamente satisfatório.

Apesar do uso de doses em *bolus* não ser recomendado, alguns autores estudaram a relação de doses em *bolus* de remifentanil com a proteção hemodinâmica durante a intubação, mesmo com doses em *bolus* de  $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , ocorreram variações entre 6 e 20%, de acordo com o delineamento do estudo. O estudo de Hogue e col mostra que quanto maior a incidência de resposta aos reflexos de intubação e durante a incisão da pele, menor a incidência de rigidez muscular<sup>24</sup>.

#### Cirurgias Cardíacas

Cirurgias cardíacas são freqüentemente realizadas em situações em que existe a clara necessidade de atenuação dos estados hiperdinâmicos cardíacos, devido ao aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio de pacientes insuficientes durante episódios de taquicardia e de hipertensão. O objetivo básico da anestesia para o paciente com isquemia coronariana é a diminuição da demanda de oxigênio pelo miocárdio com incrementos, se possível, da oferta de oxigênio, de acordo com Camu e col<sup>23</sup>. Para avaliar a eficácia e a tolerabilidade do remifentanil em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas foi realizado um estudo multicêntrico na Europa, em 132 pacientes quando foram administradas diferentes doses de remifentanil: 1, 1,5 e  $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ <sup>15</sup>.

Primeiro critério a ser avaliado foi a indução da anestesia. Durante a fase inicial do estudo, o remifentanil foi administrado isoladamente. A perda da consciência ocorreu com incidência de 21, 10 e 22%, respectivamente. Rigidez de tórax de intensidade variável, entre moderada e intensa, ocorreu em 14, 7 e 25% dos casos, a incidência em todo o grupo foi de 16%. Após essa fase inicial, o protocolo foi alterado e passou-se a realizar indução com propofol antes da infusão de remifentanil em 42 pacientes, sendo que nenhum apresentou rigidez torácica. A supressão das alterações hemodinâmicas foi de quase 100% na maioria dos pacientes, em todos os grupos estudados, durante três fases da cirurgia: incisão, esternotomia e canulação da aorta<sup>23</sup>. Durante a fase de hipotermia da circulação extracorpórea, as doses puderam ser

diminuídas devido a uma leve redução da taxa de depuração do remifentanil<sup>23</sup>. Todos os pacientes foram mantidos com infusão de  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  durante as primeiras horas de recuperação, até que a temperatura corporal estivesse estável, momento em que o remifentanil foi retirado e a analgesia com morfina iniciada. O tempo médio de extubação variou de 3 a 5 horas. Este trabalho ressalta principalmente a estabilidade de perioperatória e a facilidade de manuseio pós-operatório. Da mesma forma, outro estudo realizado por Camu e col obteve medidas de catecolaminas plasmáticas em diversos momentos per-operatórios, comprovando valores menores em relação ao controle<sup>23</sup>.

#### RECOMENDAÇÃO DE UTILIZAÇÃO DO REMIFENTANIL

Devido aos efeitos colaterais, como rigidez de tórax e bradicardia, o remifentanil tem sido recomendado para utilização em infusão contínua, sem necessidade de *bolus* inicial durante a indução. Segue abaixo a seqüência recomendada por Vianna<sup>34</sup>, durante a indução da anestesia com utilização de remifentanil.

Tempo 0: Início da infusão de remifentanil de  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . A depressão respiratória já pode se iniciar, motivo pelo qual se faz durante o período zero até o segundo minuto, a pré-oxigenação, solicitando-se ao paciente que respire profundamente.

Tempo 2: No segundo minuto, administra-se o hipnótico e a ventilação passa de assistida para controlada, após perda da consciência. Aguarda-se até o quarto ou quinto minuto, de acordo com o bloqueador neuromuscular utilizado, e realiza-se a IOT no sexto ou sétimo minuto de indução.

Correlação entre concentração plasmática obtida x efeito x tempo

Infusão de  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  de remifentanil

Exemplo 1: Dois minutos após o início da infusão

Concentração plasmática obtida com esta infusão: 2,5 a 3 ng/ml

Efeito desta concentração: Início da depressão respiratória

Exemplo 2: No quarto minuto após o início da infusão

Concentração plasmática obtida com esta infusão: 5 ng/ml

Efeito desta concentração: Apnéia

Exemplo 3: No sétimo minuto após início da infusão

Concentração plasmática obtida com esta infusão: 10 a 12 ng/ml

Efeito desta concentração: Acima de 8 ng/ml aumentam as chances de ocorrer rigidez torácica e, acima de 10 ng/ml, ela ocorre invariavelmente, se o bloqueador neuromuscular não for administrado antes.

A concentração plasmática ideal de remifentanil para realização das manobras de laringoscopia e intubação é de 8 a 10

ng/ml. Isto pode ser obtido com este regime de infusão, desde que respeitado o tempo de aumento da concentração plasmática, mostrado anteriormente.

Mantida esta dose de infusão, a concentração plasmática máxima obtida será de 12 a 14 ng/ml, independentemente do tempo que a infusão for mantida<sup>34</sup>.

#### CONCLUSÕES

Pelas suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, o remifentanil tem perfil desejável para utilização em cirurgias de curta duração, em regime de infusão contínua em anestesia venosa ou ainda, como analgésico em anestésias balanceadas em que se necessita de boa proteção aos estímulos nociceptivos e despertar precoce. Seu início de ação é rápido, a droga é potente, promove proteção aos reflexos de laringoscopia e intubação traqueal, oferece estabilidade hemodinâmica perioperatória. O tempo de ação é curto, com duração previsível, tem fácil controle perioperatório das concentrações plasmáticas, que permitem mudanças rápidas da profundidade. Tem depuração realizada por esterases plasmáticas, além de variabilidade farmacocinética e farmacodinâmica muito pequena, uma vez que a distribuição é feita dentro de um modelo *monocompartimental*<sup>7-9</sup>.

As doses de manutenção de remifentanil, entre  $0,3$  e  $0,4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , parecem ser altamente efetivas na proteção da maioria dos reflexos nociceptivos per-operatórios. Doses maiores aumentam ainda mais esta proteção; porém deve-se considerar que, à medida que doses maiores são utilizadas, os efeitos colaterais também começam a aparecer com maior frequência. Bradicardia e hipotensão são os efeitos colaterais mais importantes, embora a rigidez muscular deva ser esperada. Infusões lentas e uma titulação correta parecem estar diretamente relacionadas com a diminuição dos efeitos adversos durante a administração do remifentanil.

O remifentanil surge como uma nova e excelente opção em anestesia, uma vez que entre os seus vários benefícios está a facilidade de se planejar com segurança a recuperação e o início da ventilação espontânea dos pacientes.

### **Remifentanil: Do We Need Any Other Opioid?**

Fernando Squeff Nora, M.D., Elaine Aparecida Felix Fortis, M.D.

#### INTRODUCTION

The ideal opioid for anesthesia has to, among other characteristics, promote a good control of trauma-induced hemodynamic responses. However, high opioid doses are necessary to obtain a stable and easy hemodynamic control, in a way that, with traditionally used opioids recovery is slow and side-effects may persist for a long period of time<sup>1,29-33</sup>.

With the increase in outpatient procedures and decrease in surgery duration due to better surgeon training, such as in videolaparoscopy for appendectomies and cholecystectomies, and with the possibility of early extubation in major surgeries, there is the need for a potent opioid providing a good control of metabolic and neuroendocrine trauma stress response which essentially cooperates for an earlier emergence. The ideal opioid must have the following properties<sup>1</sup>:

1. Fast onset to protect laryngoscopy and intubation reflexes, in cases where the use of a rapid sequence technique is indicated, in addition to providing deep analgesia since the beginning of the procedure.
2. Allow for a rapid titration to provide analgesia depth variability, according to the perioperative moment. Such stimuli are variable and intense in certain periods.
3. Adequate recovery time to new hypnotic agents with much faster action to avoid patient's recovery delays caused by adverse opioid effects, such as respiratory depression.
4. Low incidence of side-effects to avoid situations such as late respiratory depression, urinary retention, intense pruritus and, especially, nausea and vomiting.
5. *Low cost* - a real concern today.
6. The best possible synergism with other anesthetic drugs used, and here one may highlight two peculiarities: a) the higher the synergism between anesthetics, the lower the doses for a certain effect and the less side-effects for both; and b) lower cost due to lower consumption of both drugs.
7. Minor pharmacokinetic and pharmacological variability among patients, resulting in productivity and safety in handling opioids.
8. Promote good perioperative hemodynamic stability.
9. Promote trauma-induced metabolic response protection.

New questions may be asked today about new opioids. How long should their effect persist? What is the chance of a later respiratory depression in PACU? What is the ideal dose to block laryngoscopy and intubation reflexes, while assuring that the patient will recover from opioid side-effects according to surgery duration? Could the opioid undergo metabolic changes in the presence of renal or liver diseases? How to adjust the dose for patients to continue benefiting from trauma neuroendocrine and metabolic responses protection, without impairing recovery? Do we really need a new opioid or are we happy with current ones?

Until recently, those responses were difficult to be satisfactorily answered with opioids available in the market. General characteristics, common to all of them, such as *multicompartamental* distribution, had different actions in their peak effects caused by variations in body compartments bioavailability - especially at the effector site or biophase. Slow action peaks of some opioids, high pharmacodynamic variability and the need for liver metabolism and renal excretion to determine end of action have brought about the need to include a new opioid in current anesthesia's armamentarium.

The search for an opioid to better fulfill the profile of the ideal drug has led to the synthesis of a new opioid: remifentanyl. This agent has been thoroughly studied and is used in the USA since 1996<sup>6</sup>. Its recent introduction in Brazil calls for a systematic review to evaluate the real gain for the anesthetic practice. In addition, drug standardization committees, present in most major hospitals, are becoming increasingly demanding to approve new drugs. Justifications to overcome such requirements must come from scientific and well designed studies and from the possible proof of an adequate cost-benefit ratio.

#### PHYSICAL-CHEMICAL CHARACTERISTICS OF REMIFENTANIL

Remifentanyl is an ethyl ester-derived piperidinic (3-(4methoxycarbonyl-4-[-(oxopropyl)-phenylamino]-L-piperidine) propanoic acid<sup>8</sup>. It is presented as a freeze-dried and hydrochlorized white powder with the addition of glycine as preservative<sup>8</sup>. It comes in 1, 2 and 5 mg vials which must be reconstituted and diluted to obtain concentrations between 18 and 50  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  before its administration. It may be reconstituted with 0.9% saline, lactated Ringer's or 5% glucose. Once reconstituted, its pH is 3.0 and its pKa is 7.07. Since it undergoes spontaneous degradation after dilution, it remains stable for 24 hours<sup>8</sup>. It is liposoluble with octanol-water partition coefficient of 17.9 in a pH of 7.4, similar to alfentanil<sup>8</sup>. Protein binding is 70%<sup>25</sup>.

#### PHARMACOKINETICS CHARACTERISTICS

Remifentanyl is similar to other piperidine-derived opioids. The inclusion of an ester bind to its molecule makes it different from other opioids and susceptible to plasma esterase and nonspecific tissue metabolism. So, its clearance is liver function-independent<sup>9</sup>.

Although with a short action time in liver failure patients, the sensitivity of such patients seems to change in a way that pharmacodynamic effects are more exacerbated<sup>9</sup>. Due to this hypersensitivity, up to 60% decrease in dose is recommended for liver failure patients. However, even when usual doses are maintained and side-effects are exacerbated, there is no half-life increase<sup>9</sup>. This hypersensitivity has not been shown in renal failure patients<sup>10</sup>.

Lungs do not seem to be a remifentanyl metabolism or accumulation site so there is no metabolism during the first pulmonary passage<sup>11</sup>.

Pediatric patients do not differ from adult patients as to remifentanyl pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics<sup>12</sup>.

Elderly patients are more susceptible to remifentanyl, as it is the case with all other opioids<sup>13</sup>. Patients above 65 years of age, monitored by bispectral index, needed lower remifentanyl plasma concentrations for the monitor to show up to 50% decrease in spectral activity. This way, side-effects are more exacerbated in elderly patients and it is recommended that doses should be decreased up to 50%<sup>7</sup>. Even then, since it is



a drug with a very rapid clearance, plasma concentration variations are easily and rapidly reached<sup>13</sup>.

Remifentanil pharmacokinetic characteristics are maintained in obese patients and the ideal weight should be used, not the real weight<sup>27</sup>. There are no reports on sensitivity increase or action time changes in obese patients.

Remifentanil's half-life varies from 3.8 to 8.3 minutes making it the fastest action opioid in the market. Its clearance profile determines a terminal elimination half-life of 8.8 to 20 minutes, shorter than alfentanil's which is 60 to 120 minutes<sup>8,26</sup>. Its context-dependent half-life for undetermined time infusions is 3 to 10 minutes, never going beyond 10 minutes for infusions lasting more than 24 hours<sup>8,25,26</sup>. Context-dependent half-life is the time for a 50% decrease in plasma concentration of a certain drug, as of the moment when it is withdrawn. It has a better clinical correlation with continuous infusion drugs since pharmacokinetic distribution and elimination variables are used in the calculation<sup>2</sup>.

Remifentanil has very low central and total compartments distribution volumes which are similar in some situations to alfentanil. Its T1/2 beta is much higher than other opioids and T1/2 keo is similar to alfentanil (Table I), giving it a very fast onset time<sup>8</sup>. T1/2 Keo is the time to reach half opioid concentration at effector site or biophase<sup>2</sup>, derived from a constant rate called Keo. The higher the Keo of a drug, the faster it penetration in the effector site, thus the lower its T1/2 Keo.

When comparing remifentanil to other opioids, important differences are observed. A high fentanyl or sufentanil bolus dose generates high plasma concentrations and a relatively fast clearance curve, but is associated to a slow onset time due to the high T1/2 Keo of such opioids<sup>2</sup>. Both have peaks above 3 minutes and recovery times of at least 45 minutes when used in doses to protect from medium and major perioperative stress<sup>2,3</sup>. When used in continuous infusion their recovery times are even longer, varying from 45 to 60 minutes, depending on the infusion time<sup>3,4</sup>. Before remifentanil, alfentanil represented the closest group to the ideal opioid<sup>5</sup>. It has a rapid mean peak of one minute, good quality in protecting laryngoscopy and intubation reflexes and provides good perioperative analgesia. Its recovery time of 20 to 40 minutes is shorter than fentanyl and sufentanil<sup>2,6</sup>. For some authors, the three above mentioned opioids, when in continuous infusion of up to three hours, have a very similar context-dependent

half-life and that is why their recovery times may vary from 30 to 45 minutes<sup>2</sup>. This is the point where it is difficult to compare alfentanil and remifentanil because there is a major recovery time difference between them that is not comparable. Most trials attempt to withdraw alfentanil at least 20 minutes before the end of the procedure which cannot be done with remifentanil which has a spontaneous ventilation recovery time of approximately 3 to 8 minutes<sup>7,8</sup>. Most studies attempting to correlate alfentanil to remifentanil failed due to very important pharmacokinetic and pharmacodynamic differences<sup>1,17</sup>.

As compared to alfentanil, remifentanil has two fundamental advantages<sup>5</sup>: 1) better hemodynamic stability being easily titrated with faster responses; and 2) shorter recovery time, which is positive especially for outpatient surgeries.

Context-dependent half-life of different opioids used in continuous infusion are shown in Figure 1.

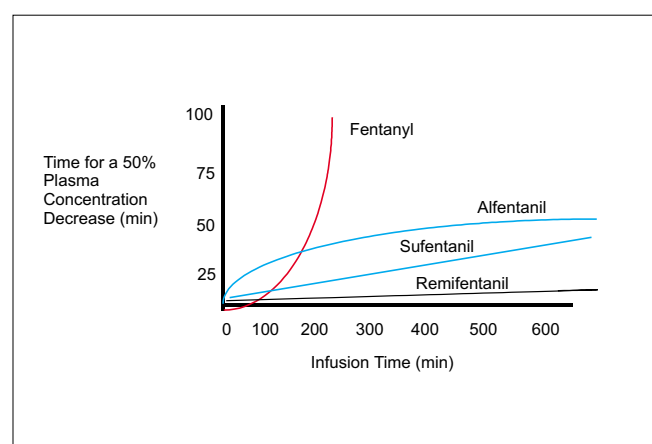


Figure 1 - Context-Dependent Half-Life of Different Opioids

As all other piperidine-derived opioids, remifentanil crosses the placental barrier. However, and different from other opioids, it is rapidly metabolized by the fetus. Preliminary studies do not show Apgar differences in neonates receiving intravenous 0.1 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> remifentanil and epidural 100 µg fentanyl<sup>8,18</sup>. Further studies are needed on the subject.

Table I - Comparison of some Pharmacokinetic Variables of Opioids<sup>8,14-16</sup>

	Alfentanil	Fentanyl	Sufentanil	Remifentanil
V1 (L.kg <sup>-1</sup> )	0.1 - 0.4	0.5 - 1.0	0.1 - 0.02	0.1 - 0.2
Dvbs (L.kg <sup>-1</sup> )	0.25 - 0.75	3 - 5	2.86	0.3 - 0.4
Cl (ml.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	3 - 8	10 - 20	12.7	40 - 60
T1/2 Beta (min)	60 - 120	180 - 300	164	8 - 20
T1/2 Keo (min)	0.6 - 1.2	4 - 5	1.7 - 3	1 - 1.5

V1 - Distribution volume in the central compartment

Dvbs - Distribution volume in balance state

Cl - Clearance

T1/2 beta - elimination half-life

T1/2 Keo - half-life for the balance between plasma and compartment effect

The presence of glycine in its formulation contraindicates its epidural or spinal use, limiting its administration to the intravenous route<sup>7,8</sup>.

Its high protein binding explains its high affinity to mu-opioid receptors and its weak binding to gamma and kappa receptors<sup>8</sup>. There is no important binding to any other non-opioid receptor and may be easily antagonized competitively by naloxone<sup>8</sup>.

Its largest metabolite is a carboxylic acid called acid remifentanyl with an 800 to 2000 lower potency than remifentanyl<sup>8</sup>. Studies have shown that EEG suppression is 4600 times less sensitive to acid-metabolite remifentanyl<sup>8</sup>.

## PHARMACODYNAMICS CHARACTERISTICS

### Potency Evaluation

Due to different drug presentations, potencies vary according to the adopted model of administration.

Ideally, an opioid potency is determined by its ability of promoting analgesia or pain relief. Since pain is subjective, different other ways have been suggested to measure opioid effects. These are: consciousness, no movement at skin incision (in most papers associated to nitrous oxide), decrease in minimum alveolar concentration (MAC) for a certain volatile anesthetics action, or even respiratory depression pattern, evaluated both by the recovery profile and by doses needed for depression<sup>8</sup>.

So, relative potencies of each opioid can be ideally evaluated according to the above mentioned variable. For example, remifentanyl bolus dose needed to produce analgesia is 20 to 30 times lower than alfentanil. Remifentanyl effective dose for consciousness loss in 50% of patients - ED50 is 12 µg.kg<sup>-1</sup> as compared to 176 µg.kg<sup>-1</sup> for alfentanil, confirming the same 20 to 30 times more potency for remifentanyl when the variable is consciousness loss<sup>8</sup>.

Similar to other opioids, side-effects caused by remifentanyl are more severe as the dose increases, that is, analgesic potency is directly related to side-effects, such as respiratory depression and chest rigidity<sup>7,8</sup>.

All examples mentioned are accepted for bolus doses. This pattern changes when the method of administration is changed. A 4-hour continuous infusion of 0.05 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> remifentanyl may produce a respiratory depression equal to that

produced by 0.5 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> alfentanil. This shows that changing infusion patterns and the variable to be studied (in one case consciousness loss and in other respiratory depression) relative potencies also change. In this case, remifentanyl potency is only 10 times higher than alfentanil. When EEGs are compared in remifentanyl and alfentanil continuous infusions, it seems that remifentanyl is 16 times more potent than alfentanil<sup>8,22</sup>.

So, it is very important to know the estimated plasma concentration to determine the infusion rate of a certain intravenous agent because this will determine desirable or undesirable effects. Plasma concentration in which remifentanyl alone is able to suppress movements during skin incision is approximately 15 ng/ml in 50% of cases<sup>19</sup>. Which infusion dose should be maintained to obtain this plasma concentration? It is easy to determine for a drug with monocompartmental distribution such as remifentanyl. It is enough to multiply the infusion dose by 20 or 30 (constant derived from drug pharmacokinetic models). So, when the infusion rate is 0.5 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> (0.3 x 20 or 30), expected plasma concentration will vary from 10 to 15 ng/ml<sup>8</sup>.

Vianna<sup>34</sup> has determined remifentanyl rates to be maintained to obtain certain plasma concentrations, in such a way that fixed remifentanyl rates of 0.1, 0.25, 0.5 and 1 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> will generate concentrations of 2, 5, 7, 14 and 25 ng/ml, respectively. The same author<sup>34</sup> has shown that respiratory depression appears after plasma concentrations of 2.5 ng/ml and apnea after concentrations of 5 or 6 ng/ml. Muscle rigidity may be present with plasma concentrations above 7 ng/ml.

The difference between remifentanyl and the remaining opioids is that with the others it is necessary to have specific pharmacokinetic models, or to have tables to relate desired plasma concentrations to the infusion dose<sup>4,20</sup>.

When drugs are associated their synergism change those concentrations and a stronger effect is obtained with a lower dose. For example: remifentanyl plasma concentration needed to abolish movements at skin incision in 95% of patients is 7.61 ng/ml when associated to a 2.82 µg.ml<sup>-1</sup> propofol plasma concentration. Such concentration can be obtained at an infusion rate of approximately 0.3 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup><sup>19</sup>. This concentration is below remifentanyl plasma concentration needed when it is administered as a single drug. This synergism varies according to the drug association used. There has been shown a better synergism between propofol/remifenta-

Table II - Plasma Concentrations of Target-Controlled Propofol Infusion (TCI) determining ED50 and ED80 for Remifentanyl Infusion Doses and Plasma Concentrations for Three Different Types of Propofol Infusion

	Propofol Plasma Concentration (TCI) (mg.ml <sup>-1</sup> )					
	1		2		4	
	ED50	ED80	ED50	ED80	ED50	ED80
Tracheal intubation						
Remifentanyl (µg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	0.44	0.7	0.18	0.6	0.07	0.1
Remifentanyl (ng/ml)	14.34	35.77	4.46	11.12	1.38	3.46
Skin incision/trocar						
Remifentanyl (µg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	0.19	0.26	0.13	0.26	0.05	0.21

nil associations than when propofol is compared to other opioids<sup>19</sup>. That is, propofol dose needed to abolish a reflex is lower when remifentanil is used as the opioid<sup>19</sup> (Table II). Vuyk et al recommend that ideal and synergistic propofol and alfentanil concentrations are 3.2  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  and 96 ng/ml, respectively. This way, both drugs are maintained within the therapeutic window, that is ED50 and ED95. To obtain such concentrations, propofol doses of approximately 6 to 7  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  or 100 to 120  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  and alfentanil doses of 0.7 to 0.8  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  are administered<sup>19</sup>. These propofol infusions are lower and vary from 5 to 6  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  (infusion generating approximately 3  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  propofol plasma concentration) when remifentanil is used in equipotent doses<sup>4,20</sup>. If propofol is decreased in 0.5 to 1  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ , savings will be of 30 to 60 mg/hour in a 60 kg patient. Isoflurane MAC decrease with remifentanil plasma concentrations of 1.3 ng/ml is of approximately 50% and a maximum decrease of up to 85% can be obtained with a remifentanil plasma concentration of 8 to 12 ng/ml<sup>8,21</sup>.

Similarly, recovery also depends on plasma concentrations of both drugs - hypnotic and opioid - when it is time to awaken patients. Literature fails in showing long and very different phase I and II recovery times for remifentanil and alfentanil, maybe due to the higher need for treating pain in patients receiving remifentanil<sup>1</sup>. The need for pain treatment was 90% in the remifentanil group and 71% in the alfentanil group<sup>1</sup>. So, the early treatment of postoperative pain is recommended. The incidence of nausea and vomiting is high and increases according to the increase in remifentanil and decrease in associated propofol doses, varying from 76% to 24%<sup>1</sup>. Similar to pain, the early prophylaxis of this side effect is also recommended.

#### Respiratory Effects

The presence of respiratory depression will depend on remifentanil dose and rate of injection, similar to other opioids<sup>8</sup>. The major advantage of remifentanil over other opioids is the rate of recovery from an accidental or expected respiratory depression. In controlled ventilation during general anesthesia, remifentanil doses resulting in major respiratory depression associated to deep analgesia return minute ventilation to normal in 10 minutes after being withdrawn. When doses allowing spontaneous ventilation during sedation are used, respiratory depression recovery occurs in less than 3 minutes.

Chest rigidity is a severe complication and should be minimized by some care when administering the opioid. It should be preferably used in continuous infusion with no need for initial bolus doses.

#### Hemodynamic Effects

Intubation, laryngoscopy and skin incision responses are more effectively blocked by remifentanil as compared to alfentanil. In a recent study, authors have shown the need to complement anesthesia with propofol in 17% of patients in

the remifentanil group, as compared to 57% for alfentanil. Remifentanil doses of 0.4  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  were more effective in blocking such reflexes than 0.1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  doses which needed propofol complementation in 69% of cases<sup>8</sup>. Hypotension, defined as systolic pressure below 80 mmHg, is more frequent in patients receiving remifentanil (0.4  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) as compared to lower remifentanil and alfentanil doses. Similarly bradycardia, defined as heart rate below 40 bpm, is more frequent in patients receiving remifentanil as compared to all other opioids<sup>8</sup>.

Similar to other opioids, some care must be taken before remifentanil infusion: a) slow injection, at least in 1 minute; b) attention to associations, especially with vagotonic or lacking vagolytic action neuromuscular blockers; c) attention to associations of high benzodiazepinic doses; d) bolus doses without previous hypnotic or neuromuscular blocker are not recommended; e) adhere to criteria of decreasing doses in weak and/or dehydrated patients.

### USE IN SPECIFIC SURGERIES

#### Abdominal Surgery

A double-blind randomized study compared remifentanil and alfentanil continuous infusion during general anesthesia with 0.5% isoflurane, O<sub>2</sub> and 66% N<sub>2</sub>O<sup>23</sup>. Patients were premedicated with benzodiazepines and submitted to major (non gynecological) surgeries. In a group of 116 patients, after a 1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  bolus remifentanil, a 0.5  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  infusion was started. In another group of 118 patients, 25  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  bolus alfentanil was administered and immediately followed by 1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  infusion. Anesthesia was induced with propofol and the dose was titrated according to the dose needed for consciousness loss. After induction, all patients were maintained under controlled ventilation with the aid of vecuronium. Hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation were higher: 28% versus 15% in the alfentanil group. Muscle rigidity was more frequent in the remifentanil group (8% - 9 patients) as compared to 5% in the alfentanil group (6 patients). Hypertension and tachycardia were higher in the alfentanil group. The need for additional opioid boluses to treat perioperative events was lower in the remifentanil group (42% vs. 62%). Hypotension and bradycardia during induction were higher in the remifentanil group as compared to alfentanil (53% vs. 39%, respectively). Time required for extubation and returning to spontaneous ventilation was shorter for the remifentanil group. Similar results were described in a study with 35 patients submitted to abdominal hysterectomies. Although the alfentanil induction dose being higher than 50  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , the incidence of hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation was higher in patients receiving alfentanil. In this study, the authors added one more study group with patients receiving 0.25  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  remifentanil infusion doses. With this dose, 92% of patients had tachycardia and hypertension reflexes to intubation and laryngoscopy. Times to return to spontaneous ventilation and for extubation varied from 4.5 to 3 minutes and from 7 to 8

minutes, respectively, for patients receiving remifentanyl. Patients receiving alfentanil had longer times of 13.5 and 14.5 minutes, respectively<sup>23</sup>.

#### Thoracic, Orthopedic and Abdominal Surgeries

High and low remifentanyl doses were used in a double-blind and randomized study aiming at evaluating perioperative responses of 178 patients submitted to thoracic, abdominal and orthopedic surgeries, as described by Camu et al<sup>23</sup>. A 1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  remifentanyl bolus was administered followed by 0.5  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  remifentanyl infusion in the low dose group, and by 1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  infusion in the high dose group. Anesthesia induction and maintenance was performed with usual propofol doses. After intubation, infusion doses were decreased to 50% of initial doses for both groups. A low incidence of hemodynamic responses after intubation was observed in the high dose group (6% versus 25%). The incidence of cardiovascular responses at skin incision was similar for both groups (11% versus 16%). Mean remifentanyl infusion rate for the low dose group was 0.4  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  and 0.53  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  for the high dose group. Between 19% and 23% of patients needed additional propofol doses for showing inadequate anesthesia signs. Hypotension was 27% and 30% for low and high dose groups, respectively, and bradycardia was present in 7% and 9% of times, respectively. Mean time for spontaneous ventilation was 3 to 3.5 minutes and for adequate spontaneous ventilation 6 to 6.5 minutes. Verbal command response was present in 5 minutes and extubation was possible in 6 to 7 minutes. This study showed that higher remifentanyl doses are better to control hemodynamic responses to intubation, but cause more hypotension and bradycardia. Even so, recovery time for both groups has not shown significant differences and was considered extremely satisfactory.

Although bolus doses not being recommended, some authors have studied the relationship of remifentanyl bolus doses with hemodynamic protection during intubation, even with bolus doses of 1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , which vary between 6% and 20% according to the study design. Hogue et al have shown that the higher the incidence of responses to intubation reflexes and during skin incision, the lower the incidence of muscle rigidity<sup>24</sup>.

#### Heart Surgeries

Heart surgeries are often performed in situations when there is a clear need for attenuating heart hyperdynamic states caused by the increased myocardial oxygen demand in patients during tachycardia and hypertension episodes. The basic purpose of anesthesia for patients with coronary ischemia is to decrease myocardial oxygen demand with increments, if possible, of oxygen supply, according to Camu et al<sup>23</sup>. To evaluate remifentanyl's efficacy and tolerance in patients submitted to heart surgeries, a multicenter study was performed in Europe with 132 patients in whom different remifentanyl doses were administered: 1, 1.5 and 2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ <sup>15</sup>.

Anesthesia induction was the first criterion evaluated. During the initial phase, remifentanyl was administered as a single drug. Loss of consciousness was seen with an incidence of 21, 10 and 22%, respectively. Chest rigidity, from moderate to severe, was seen in 14%, 7% and 25% of cases, and total incidence was 16%. After the initial phase, the protocol was changed and propofol was administered at induction before remifentanyl in 42 patients, with no incidence of chest rigidity. Hemodynamic changes suppression was almost 100% for most patients in all groups and during the three surgical phases: incision, sternotomy and aorta cannulation<sup>23</sup>. During hypothermic phase of cardiocirculatory bypass doses shall be decreased due to a mild decrease in remifentanyl clearance rate<sup>23</sup>. All patients were maintained with 1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  infusion during the first recovery hours until body temperature stabilization when remifentanyl was withdrawn and morphine analgesia was started. Mean extubation time varied from 3 to 5 hours. This study stresses especially perioperative stability and the ease of postoperative management. Similarly, in a different study by Camu et al, plasma catecholamine measurements were obtained in several perioperative moments which have shown lower values than control<sup>23</sup>.

#### RECOMMENDED REMIFENTANIL USES

Due to side-effects, such as chest rigidity and bradycardia, remifentanyl has been recommended in continuous infusion with no need for an initial bolus during induction. The sequence recommended by Vianna<sup>34</sup> during anesthesia induction with remifentanyl is reproduced below:

Time 0: Beginning of 0.5  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  remifentanyl infusion. Respiratory depression may already start, reason why preoxygenation is performed during period zero up to the second minute, asking the patient to take deep breaths.

Time 1: Hypnotic is administered in the second minute and ventilation changes from assisted to controlled after loss of consciousness. After 4 to 5 minutes, according to the neuromuscular blocker used, tracheal intubation is performed in minute 6 or 7 after induction.

Correlation between plasma concentration x effect x time

Infusion of 0.5  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  remifentanyl;

Example 1: Two minutes after infusion  
Plasma concentration obtained: 2.5 to 3 ng/ml.

Effect of concentration: Beginning of respiratory depression

Example 2: Four minutes after infusion  
Plasma concentration obtained: 5 ng/ml

Effect of concentration: Apnea

Example 3: Seven minutes after infusion

Plasma concentration obtained: 10 to 12 ng/ml

Effect of concentration: Above 8 ng/ml there are increasing chances of chest rigidity and above 10 ng/ml it will invariably occur if the neuromuscular blocker is not previously administered.

Ideal remifentanil plasma concentration to perform laryngoscopies and intubations is 8 to 10 ng/ml. This may be obtained with this infusion regimen, provided previously shown time to increase plasma concentration is respected.

With this infusion dose, maximum plasma concentration will be 12 to 14 ng/ml, regardless of infusion maintenance time<sup>34</sup>.

### CONCLUSIONS

According to pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, remifentanil has the desirable profile to be used in short surgeries, in continuous infusion in intravenous anesthesia, or even as analgesic in balanced anesthesia where a good protection to noxious stimuli and early emergence are needed. It has a rapid onset, the drug is potent and protects laryngoscopy and tracheal intubation reflexes with a good perioperative hemodynamic stability. It has a short action time, with predictable duration and easily controls perioperative plasma concentrations which allow for fast changes in depth. It is cleared by plasma esterase, in addition to a very minor pharmacokinetic and pharmacodynamic variability since the distribution is done in a *monocompartmental* model<sup>7-9</sup>. Remifentanil maintenance doses, between 0.3 and 0.4  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  seem to be highly effective in protecting most perioperative noxious reflexes. Higher doses further increase such protection but it must be considered that, as higher doses are used, side-effects also become more frequent. Bradycardia and hypotension are the most important side-effects, although muscle rigidity is to be expected. Slow infusions with an adequate titration seem to be directly related to side-effects decrease during remifentanil administration. Remifentanil emerges as a new and excellent anesthesia option since, among its several benefits, there is the ease of safely planning patients' recovery and beginning of spontaneous ventilation.

### REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Peacock JE, Philip BK - Ambulatory anesthesia experience with remifentanil. *Anesth Analg*, 1999;89:22-27.
02. Duval Neto GF - Anestesia Venosa, em: Manica JT - *Anestesiologia - Princípios e Técnicas*, 2ª Ed, Porto Alegre. Artes Médicas, 1997;294-307.
03. Camu F, Lauwers M, Vanlersberghe C - Total Intravenous Anesthesia, em: White PF - *Textbook of Intravenous Anesthesia*, 1st Ed, Baltimore-USA, Williams & Wilkins, 1997;375-392.
04. Glass PSA, Shafer SL, Jacobs JR et al - Intravenous Drug Delivery Systems, em: Miller RD - *Anesthesia*, 4th Ed, New York, Churchill Livingstone, 1994;389-416.
05. Philip BK, Schuderer PE, Chung F et al - Remifentanil compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. *Anesth Analg*, 1997;84:515-521.
06. Rosow CE - An overview of remifentanil. *Anesth Analg*, 1999;89:S1-3.
07. Reves JG - Educational considerations for the clinical introduction and use of remifentanil. *Anesth Analg*, 1999;89:S4-6.
08. Glass PS, Gan TJ, Howell S - A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg*, 1999;89:S7-14.
09. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology*, 1996;84:812-820.
10. Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared to healthy volunteers. *Anesthesiology*, 1997;87:533-541.
11. Duthie DJR, Muir KT, Baddoo HHK et al - Remifentanil is not metabolized by lung. *Anesthesiology*, 1995;83:A324.
12. Davis PJ, Ross A, Stiller RL et al - Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized children 2-12 years of age. *Anesth Analg*, 1995;80:S93.
13. Minto CF, Schnider TW, Egan TD et al - Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology*, 1997;86:10-23.
14. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P et al - The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*, 1993;79:881-892.
15. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y et al - Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg*, 1993;77:1031-1040.
16. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS et al - Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology*, 1993;79:893-903.
17. Cartwright DP, Kvalsvik O, Cassuto J et al - A randomized blinded comparison of remifentanil and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesth Analg*, 1997;85:1014-1019.
18. Hughes SC, Kan RE, Rosen MA et al - Remifentanil: ultra-short acting opioid for obstetric anesthesia. *Anesthesiology*, 1996;85:A894.
19. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E et al - Propofol anesthesia and rational opioid selection-determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology*, 1997;87:1549-1562.
20. Gan TJ, Glass PSA - *Balanced Anesthesia*, em: White PF - *Textbook of Intravenous Anesthesia*, 1st Ed, Baltimore-USA, Williams & Wilkins, 1997;347-374.
21. Lang E, Kapila A, Shlugman D et al - Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology*, 1996;54:721-728.
22. Glass PS, Kapila A, Muir K et al - A model to determine the relative potency of mu opioids: alfentanil versus remifentanil. *Anesthesiology*, 1993;79:A378.
23. Camu F, Royston D - Inpatient experience with remifentanil. *Anesth Analg*, 1999;89:S15-21.
24. Hogue CW, Bowdle TA, O'Leary C et al - Multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth Analg*, 1996;83:279-285.
25. Lauwers M, Camu F, Vanlersberghe C - Remifentanil, um opióide metabolizado pela esterase. *CNS Drugs*, 1997;3:189-198.
26. Black ML, Hill JL, Zacny JP - Behavioral and physiological effects of remifentanil and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 1999;90:718-726.
27. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK et al - Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology*, 1998;89:562-573.

28. Bailey P, Egan T - Fentanil and Congeners, em: White PF - Textbook of Intravenous Anesthesia, 1<sup>st</sup> Ed, Baltimore USA, Williams & Wilkins, 1997;213-246.
29. Becker LD, Paulson BA, Miller RD et al - Biphasic respiratory depression after fentanyl - droperidol or fentanyl alone used to supplement nitrous oxide anaesthesia. Anesthesiology, 1976;44:291-296.
30. Chang J, Fish KJ - Acute respiratory arrest and rigidity after anaesthesia with sufentanil: a case report. Anesthesiology, 1985; 63:710-711.
31. Mahla ME, White SE, Moneta MD - Delayed respiratory depression after alfentanil. Anesthesiology, 1988;69:593-595.
32. Stanski DR, Shafer SL - Quantifying anaesthetic drug interaction. Implications for drug dosing. Anesthesiology, 1995;83:1-5.
33. Vuyk J, Lim T, Engbers FHM et al - The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. Anesthesiology, 1995;83:8-22.
34. Vianna PTG - Novos Opióides e Opções de Uso, em: Yamashita AM, Takaoka F - SAESP, São Paulo, Editora Office, 2000;73-83.

## RESUMEN

Nora FS, Fortis EAF - Remifentanil: ¿Por Que Necesitamos de Otro Opioide?

**Justificativa y Objetivos** - El remifentanil es el mas reciente opioide en uso clínico. presenta rápido inicio de acción y depuración, siendo metabolizado por esterasis plasmáticas y teciduales inespecíficas. El objetivo de esta revisión es presentar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del remifentanil, y su empleo clínico en diversas cirugías.

**Contenido** - Se presentaron las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del remifentanil, comparándolas con la de otros opioides. Se comentaron los resultados de trabajos en cirugías abdominales, torácicas, ortopédicas y cardíacas.

**Conclusiones** - El remifentanil tiene perfil adecuado para cirugías de corta duración, en régimen de infusión continua en anestesia venosa o aun, como analgésico, en anestésias balanceadas en que se necesita de protección a los estímulos nociceptivos y despertar precoz.