

Remifentanil na Prática Clínica *

Remifentanil in the Clinical Practice

Rogério Luiz da Rocha Videira, TSA¹; José Roquennedy Souza Cruz, TSA²

RESUMO

Videira RLR, Cruz JRS - Remifentanil na Prática Clínica

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O remifentanil é o opióide mais recentemente introduzido na prática anestésica. O objetivo desse estudo foi rever a literatura, com ênfase na informação de interesse clínico publicada no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.

CONTEÚDO: Os principais estudos sobre remifentanil são descritos e agrupados por áreas de interesse para a anestesia clínica. Aspectos como dose recomendada, equipamento e forma de uso, analgesia de transição e áreas em que o uso ainda é controverso, como para sedação, cirurgia pediátrica, obstétrica e terapia intensiva, são discutidos.

CONCLUSÕES: O remifentanil é atualmente o opióide mais adequado para administração por infusão venosa contínua e pode tornar mais eficiente a prática clínica do anestesiológista ao serem seguidas as recomendações para o seu uso.

Unitermos: ANALGÉSICOS, Opióides: remifentanil

SUMMARY

Videira RLR, Cruz JRS - Remifentanil in the Clinical Practice

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Remifentanil is the newest opioid for anesthetic procedures. This study aimed at reviewing the literature, with emphasis on information of clinical interest published from January 2000 to December 2002.

CONTENTS: Major remifentanil studies are described and grouped by areas of interest for clinical anesthesia. Issues such as recommended dose, equipment and their correct use, transitional analgesia, as well as controversial indications, such as sedation, pediatric or obstetric surgery and intensive care, are discussed.

CONCLUSIONS: Remifentanil is currently the best opioid for continuous intravenous infusion and may improve anesthesiologist's efficiency provided usage recommendations are followed.

Key Words: ANALGESICS, Opioids: remifentanil

INTRODUÇÃO

Analgesia é um dos componentes da anestesia geral e aos opióides constituem uma classe de medicamentos mais comumente utilizada na atualidade para se obter analgesia durante anestesia venosa ou balanceada. O uso adequado do opióide depende do conhecimento de farmacocinética e farmacodinâmica¹, além do conhecimento dos seus efeitos adversos e da forma como evitá-los.

O remifentanil é o opióide mais recentemente comercializado no nosso país, desde 1999. Na literatura brasileira há três artigos de revisão sobre remifentanil²⁻⁴, mas após a publicação desses estudos o número de artigos científicos sobre remifentanil listados na Medline quase triplicou.

O objetivo desse estudo foi fazer uma revisão sobre o remifentanil, com ênfase na informação de interesse clínico publicada entre o mês de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.

O QUE É O REMIFENTANIL?

O remifentanil é um opióide μ -agonista seletivo, do grupo das fenilpiperidinas, o mesmo do fentanil, alfentanil e sufentanil. As características farmacodinâmicas são similares às dos outros opióides desse grupo, mas a sua farmacocinética é completamente diferente. Apresenta uma cadeia lateral metiléster que permite metabolização por esterases inespecíficas do sangue e dos tecidos (carboxiesterase). O início da ação após administração por via venosa é rápido (1 a 2 minutos), pois o equilíbrio entre o plasma e o local de ação no sistema nervoso central (biofase) ocorre rapidamente, de forma similar ao alfentanil. O remifentanil não libera histamina². A duração do efeito do remifentanil é muito curta, com meia-vida de eliminação de 9 a 10 minutos, conseqüente à extensa metabolização extra-hepática, diferente dos outros opióides que dependem da redistribuição tecidual para o término do efeito e do metabolismo hepático para excreção²⁻⁴. É o opióide de ação mais rápida disponível comercialmente⁴. A recuperação é rápida mesmo após infusão prolongada, pois sua concentração plasmática se reduz em 50% após 3 a 10 minutos, independentemente do tempo de infusão⁵. Após infusão por 3 horas de doses equipotentes, houve recuperação de 50% da depressão ventilatória 5 minutos após interrupção do remifentanil comparado a 54 minutos após alfentanil⁶.

O remifentanil ácido é o principal metabólito, produzido pela hidrólise da ligação éster, tem ação analgésica cerca de 4 mil vezes menor que a do remifentanil e sua eliminação urinária representa mais de 90% do remifentanil administrado⁷. Pessoas portadoras da forma atípica ou com deficiência da pseudocolinesterase plasmática (butiril-colinesterase), ou

* Recebido do (Received from) Hospital e Maternidade São Luiz, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), SP

1. Anestesiologista da Clínica Médica e Anestesiológica (CMA) do Hospital e Maternidade São Luiz, Anestesiologista do HC-FMUSP, Membro do Comitê de Anestesia Venosa/SBA

2. Anestesiologista da CMA do Hospital e Maternidade São Luiz, Anestesiologista da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da UNIFESP

Apresentado (Submitted) em 13 de fevereiro de 2003

Aceito (Accepted) para publicação em 14 de maio de 2003

Endereço para Correspondência (Correspondence to)

Dr. Rogério Luiz da Rocha Videira

Rua Oscar Freire 1546/194

05409-010 São Paulo, SP

E-mail: rovid@uol.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2004

mesmo após receberem anticolinesterásico, metabolizam normalmente o remifentanil⁸. Já foi utilizado em paciente com porfiria intermitente aguda sem causar problemas⁹.

Preparo para Uso

O remifentanil está disponível na forma liofilizada em frascos de 1, 2 ou 5 mg. Reconstituído em água contendo 1 mg.ml⁻¹ tem pH próximo a 3. Para uso clínico, deve ser diluído em solução fisiológica ou glicose a 5% e usado em até 24 horas. O uso de solução de Ringer com lactato deve ser evitado pois há perda de ação 6 horas após a diluição. A diluição final para uso deve ser de pelo menos 1 mg em 20 ml, o que resulta numa concentração de 50 µg.ml⁻¹. Soluções mais diluídas devem ser utilizadas principalmente se o paciente for mantido em ventilação espontânea. A diluição em propofol deve ser evitada, pois essa medicação causa hidrólise do grupo éster do remifentanil¹⁰.

Formas de Uso

Sua rápida eliminação faz com que não sofra acúmulo e não haja aumento do tempo de ação mesmo após infusão prolongada, mas torna o uso em *bolus* inconveniente na prática clínica, exceto para algumas indicações específicas.

Essa característica faz do remifentanil o opióide mais apropriado para o uso em infusão venosa contínua, quando se planeja um retorno rápido da ventilação espontânea após cirurgia ou quando há necessidade de se acordar o paciente durante o procedimento cirúrgico. Por outro lado, o rápido final da ação analgésica é uma característica negativa, pois não há, praticamente, analgesia residual.

O uso conjunto de remifentanil com pequenas doses de opióide de ação mais prolongada como a morfina, o fentanil ou a metadona tem sido proposto para evitar o uso em *bolus*, facilitar a manutenção do nível de analgesia intra-operatória e permitir um despertar com menos dor¹¹⁻¹³.

O uso em bloqueio neuraxial é contra-indicado, pois na sua formulação está presente a glicina (13 mg/1 mg de remifentanil), que é neurotóxica e pode produzir paralisia transitória¹⁴.

Dose Recomendada

Convencionalmente recomenda-se *bolus* de 1 µg.kg⁻¹ por via venosa injetado em pelo menos 30 segundos, seguido de infusão de 0,5 µg.kg⁻¹.min⁻¹ titulada segundo o estímulo cirúrgico^{2,15}, mas a farmacopéia americana considera essas doses excessivas¹⁶.

A potência analgésica da concentração sanguínea atingida por infusão venosa é pouco maior, cerca de 1,2 vezes, que a do fentanil⁵. Porém, quando essa mesma relação de potência é aplicada para a dose em *bolus*, ocorre uma sobredose relativa, pelo fato do equilíbrio na biofase ser mais rápido que o do fentanil. Esse *bolus*, como o de qualquer opióide, pode causar apnéia, rigidez torácica, bradicardia ou hipotensão arterial. Dose em *bolus* equivalente a 0,2 µg.kg⁻¹ foi recomendada para uso em sedação¹⁷.

Outras propostas de uso, com infusão de 0,1 a 0,5 µg.kg⁻¹.min⁻¹, sem a utilização de *bolus*, já foram descritas^{3,4}, pois evitam os efeitos colaterais do *bolus* e se aproveitam do fato de que, após 10 a 15 minutos de uma infusão constante, a concentração na biofase atinge mais de 80% da concentração no estado de equilíbrio, comparada a menos de 30% com os outros opióides⁵.

Quando se dilui o remifentanil a uma concentração de 50 µg.ml⁻¹ (1 mg em uma seringa de 20 ml) a taxa de infusão na bomba de infusão, em ml.h⁻¹, pode ser inicialmente estabelecida como de 10% do peso corpóreo em kg, pois isso equivale a uma infusão de pouco menos de 0,1 µg.kg⁻¹.min⁻¹, por exemplo: num paciente de 60 kg, a taxa de infusão inicial pode ser de 6 ml.h⁻¹.

Por outro lado, a redução de pressão arterial e frequência cardíaca induzida pelo remifentanil (25% a 40% em média) não tem relação com a dose, mesmo após dose excessiva (30 µg.kg⁻¹), quando administrada em pessoas saudáveis que receberam anticolinérgicos previamente¹⁸.

Ao contrário dos outros opióides, o tempo para retornar à ventilação espontânea é pouco alterado após a infusão de grandes doses, por via venosa¹⁹. Baseado nesta característica, o uso intencional de sobredose de remifentanil já foi proposto²⁰. Contudo, esta prática já foi apontada como responsável pelo desenvolvimento de tolerância aguda²¹.

Equipamentos para Infusão

O cuidado com o equipamento é fundamental. Embora a utilização do remifentanil através de equipos de controle manual com microgotas e monitorização contínua pelo anestesiológico tenha sido sugerida como similar à utilização através de bomba de infusão²², não há estudo prospectivo extenso que tenha verificado a segurança dessa proposta. O uso de controladores de fluxo ou, preferencialmente, bombas de infusão é recomendado¹⁶.

O volume do sistema de infusão, compreendido entre a entrada da solução de remifentanil no sistema e a veia do paciente, deve ser o menor possível para evitar o acúmulo de remifentanil nesse espaço, se o fluxo de hidratação for muito lento ou inadvertidamente interrompido. Quando se reinicia ou se aumenta a infusão de líquidos, pode haver injeção inadvertida de um *bolus* de remifentanil acumulado nesse espaço. Esse mecanismo tem sido apontado como a causa de apnéia pós-operatória e episódios de hipotensão arterial e bradicardia no intra-operatório^{23,24}. Ao ser finalizada uma infusão de remifentanil, toda extensão ou conexão venosa deve ser purgada com a solução de hidratação para evitar esse problema¹⁶.

A infusão de sangue ou seus derivados na mesma linha de infusão do remifentanil não tem sido recomendada, pois pode haver metabolização do remifentanil pelas esterases sanguíneas, mas essa metabolização é lenta, com meia-vida de 1,8 horas em sangue mantido a 37 °C, o que provavelmente diminui muito o significado clínico dessa metabolização²⁵. Portanto, na ausência de outro acesso venoso, pode-se

utilizar o remifentanil na mesma linha de infusão de hemoderivados.

Interação com Anestésicos Inalatórios e Venosos

A utilização eficaz do remifentanil permite que os anestésicos inalatórios sejam utilizados em doses apenas hipnóticas, numa concentração próxima a 50% da concentração alveolar mínima (CAM).

Associado ao óxido nitroso (N₂O) a 67%, a dose que preveniu resposta autonômica à incisão cutânea em 50% dos pacientes (DE₅₀) foi de 0,02 a 0,09 µg.kg⁻¹.min⁻¹, contudo mesmo numa infusão de 0,6 µg.kg⁻¹.min⁻¹, DE₅₀ para qualquer estímulo cirúrgico, 1/3 dos pacientes apresentaram movimento ou abertura dos olhos sem alteração hemodinâmica ou memória intra-operatória¹⁹. A concentração sangüínea equivalente ao DE₅₀ do remifentanil associado ao N₂O variou conforme a cirurgia realizada, de 3,8 ηg.ml⁻¹ para prostatectomia até 7,5 ηg.ml⁻¹ para cirurgia abdominal²⁶. Deve ser lembrado que, após 10 a 15 minutos, há correspondência entre a taxa de infusão do remifentanil (em µg.kg⁻¹.min⁻¹) e a sua concentração sangüínea (em ηg.ml⁻¹), sendo o valor dessa última variável cerca de 20 a 30 vezes maior do que o valor da primeira; por exemplo: infusão de 0,1 µg.kg⁻¹.min⁻¹ corresponde à concentração plasmática de 2 a 3 ηg.ml⁻¹⁵.

ACAM do isoflurano foi reduzida em 50% por uma concentração sangüínea de remifentanil de 1,2 ηg.ml⁻¹ (± 0,06 µg.kg⁻¹.min⁻¹)²⁷. O uso do anestésico halogenado somente como hipnótico permitiu retorno à consciência mais rápido e previsível, além de reduzir o consumo desses agentes em torno de 40% a 50%²⁸.

O remifentanil altera pouco a relação entre a concentração plasmática do propofol e os valores correspondentes do índice bispectral, mas não só potencializa a ação sedativa do propofol, como também causa menor resposta motora à estimulação cirúrgica no mesmo valor de BIS e inibe seu aumento em resposta a um estímulo doloroso^{29,30}.

Quando a concentração-alvo do propofol foi reduzida de 5 para 2 µg.ml⁻¹, a infusão intra-operatória média de remifentanil teve que ser aumentada de 0,13 para 0,21 µg.kg⁻¹.min⁻¹ e o tempo para despertar foi reduzido de 14 para 6 minutos após o final da infusão³¹. No entanto, no período operatório a concentração-alvo do propofol em anestesia venosa total deve ser de pelo menos 3 µg.ml⁻¹, equivalente aproximadamente à infusão de manutenção de 100 µg.kg⁻¹.min⁻¹, para se evitar consciência intra-operatória³².

Para manutenção da ventilação espontânea intra-operatória, infusões de remifentanil menores que 0,05 µg.kg⁻¹.min⁻¹ têm sido utilizadas associadas a anestésico inalatório (1 a 1,5 CAM) ou propofol (até 130 µg.kg⁻¹.min⁻¹)³³.

Quanto à recuperação, pacientes que receberam remifentanil e propofol apresentaram melhor desempenho neuro-psicomotor comparado a sevoflurano e N₂O, mas essa diferença só existiu na primeira hora de recuperação pós-anestésica³⁴.

A associação intra-operatória com propofol, comparada à associação com desflurano, permitiu, na sala de recupera-

ção pós-anestésica, consumo 20% menor de analgésico e incidência três vezes menor de náusea após colecistectomia laparoscópica³⁵.

Tolerância Aguda

O desenvolvimento desse fenômeno tem sido observado com vários opióides³⁶. Entretanto, na prática clínica a sua ocorrência é controversa, tendo sido observada com remifentanil associado ao desflurano³⁷, mas não com sevoflurano²¹ nem com propofol³⁸. O uso de cetamina em baixas doses (total de 0,6 mg.kg⁻¹) associada ao remifentanil foi proposto para reduzir esse problema associado ao desflurano³⁹.

Em voluntários que receberam remifentanil 0,1 µg.kg⁻¹.min⁻¹ e foram submetidos a estímulo doloroso por pressão cutânea houve redução de 75% na ação analgésica após 3 horas de infusão⁴⁰. No entanto, tolerância aguda não foi observada em estudo com voluntários submetidos a estímulo térmico, quente e frio, e a estímulo elétrico⁴¹.

Por outro lado, não foi observada tolerância em pacientes de terapia intensiva mantidos com infusão contínua de remifentanil para facilitar ventilação mecânica⁴².

Analgesia de Transição

O rápido final de ação torna necessária a utilização de outros analgésicos antes de se interromper a infusão do remifentanil. Para cirurgias torácicas, abdominais ou ortopédicas o uso de antiinflamatórios é insuficiente para garantir um despertar sem dor, o que torna necessária a administração conjunta, por via venosa, de opióide de ação mais prolongada como o fentanil (até 150 µg) ou morfina (até 0,15 mg.kg⁻¹), a utilização de bloqueios regionais ou a infiltração local de anestésico antes do final da cirurgia^{43,44}. Quando a morfina é utilizada para colecistectomia, sua administração é mais eficaz quando feita na indução, junto com o início da infusão de remifentanil, devido ao seu prolongado tempo de latência⁴⁵. Outra forma de manter a analgesia no pós-operatório imediato é a continuação da infusão do remifentanil de 0,05 a 0,15 µg.kg⁻¹.min⁻¹, mas essa técnica está relacionada à maior incidência de depressão respiratória e exige recursos de equipamento e monitorização presentes apenas na sala de recuperação ou na unidade de terapia intensiva^{11,23}. Nessa técnica, o uso simultâneo de nalbufina por via venosa deve ser evitado, pois antagoniza a ação analgésica do remifentanil⁴⁶. A injeção em *bolus* de remifentanil para analgesia pós-operatória não é recomendada¹⁶.

INDICAÇÕES

Embora teoricamente o remifentanil possa ser usado em qualquer ocasião na qual um opióide por via venosa esteja indicado durante anestesia, seu uso mais eficaz e seguro depende de alguns aspectos que serão abordados a seguir.

Intubação Traqueal sem Bloqueador Neuromuscular

Essa técnica é de interesse em pacientes com miastenia, miopatias, em cirurgia na qual será monitorizado o potencial evocado, realizado bloqueio regional com estimulador de nervo periférico, ou quando o relaxamento muscular não é necessário durante a cirurgia. Atropina (0,5 a 1 mg) por via venosa deve ser utilizada previamente para evitar bradicardia.

O remifentanil ($2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) associado ao propofol ($2 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) permitiu boa condição para intubação traqueal em 90% dos pacientes, mas prolongou o tempo de apnéia de 6 para 9 minutos, comparado à succinilcolina $1 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ⁴⁷. O uso de lidocaína ($1 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) associado ao remifentanil permitiu que a dose para intubação traqueal fosse reduzida de 2 para $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ com conseqüente redução no tempo de apnéia de 8 para 5 minutos⁴⁸. Outro estudo, que comparou diferentes doses em *bolus* de remifentanil associado ao propofol, mostrou reação à intubação traqueal em 30% dos pacientes na dose de $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, enquanto que $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ permitiram boas condições para intubação traqueal em 95% dos pacientes⁴⁹.

Para intubação traqueal com o paciente acordado, o remifentanil foi usado numa dose em *bolus* de $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ associado ao midazolam (2 mg)⁵⁰. Como agente único durante intubação com endoscópio de fibra óptica, infusão de até $0,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ foi associada a maior conforto, mas com maior incidência de lembrança do que o uso combinado de midazolam (10 mg) e fentanil ($1,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) por via venosa⁵¹.

Deve ser ressaltado que esses estudos foram feitos em pacientes jovens e saudáveis, sendo inadequada sua aplicação em pacientes idosos nas doses descritas.

Sedação

O uso do remifentanil para sedação pode ser feito por infusão contínua de até 0,1 a $0,15 \mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$. Durante raqui-anestesia ou bloqueio de plexo braquial, a infusão de $0,04 \mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ associada ao midazolam (3 mg) produziu sedação satisfatória em 50% dos pacientes⁵². Entretanto, causou mais depressão respiratória e maior incidência de náuseas e vômitos, quando comparado ao propofol, tendo sido recomendado seu uso apenas para complementar bloqueios incompletos, com manifestação de dor pelo paciente⁵³.

Para litotripsia o uso exclusivo de remifentanil é menos eficaz e causa mais emese do que quando associado ao propofol para analgesia controlada pelo paciente⁵⁴. Associado ao propofol $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, o remifentanil titulado em *bolus* de $12,5 \mu\text{g}$ permitiu recuperação mais rápida após litotripsia, comparado a outros opióides¹⁷. Em outro estudo, associado ao propofol e comparado ao fentanil em *bolus*, foi observada maior incidência de emese após litotripsia⁵⁵.

O remifentanil tem sido utilizado como analgésico durante a realização de bloqueios oftalmológicos, permite recuperação mais rápida que o propofol, mas com maior incidência de náusea. A náusea devido ao remifentanil pode ser evitada com a infusão de propofol $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ⁵⁶. A combinação de um *bolus* de remifentanil ($0,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) e propofol ($0,5$

$\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) foi recomendada para a realização de bloqueio oftalmológico⁵⁷.

Para complementar anestesia local para biópsia de mama, a associação de midazolam (2 mg) por via venosa permitiu reduzir a infusão média de remifentanil de 0,11 para $0,07 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, com menor incidência de ansiedade, sedação mais intensa e menor incidência de lembrança da injeção⁵⁸.

Acredita-se que o uso para sedação só deve ser iniciado após o anestesiológico adquirir experiência suficiente com esse fármaco durante anestesia geral em pacientes intubados, sem nunca esquecer que a oximetria de pulso fornecerá apenas sinais tardios de depressão respiratória no paciente que estiver recebendo oxigênio suplementar⁵⁹.

Cirurgia Pediátrica

O uso pediátrico do remifentanil deve ser muito criterioso, pois os cuidados recomendados na seção "equipamentos para infusão" tornam-se mais críticos quanto menor for o peso corporal do paciente. Em crianças com acesso venoso central, essa via de administração deve ser usada preferencialmente à veia periférica⁶⁰.

Diferente de todos os outros opióides, o remifentanil tem uma depuração plasmática maior em crianças de 2 a 6 meses de idade comparada a dos adultos⁶¹. Estudo preliminar com crianças acima de 2 anos de idade mostrou que as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas foram semelhantes às dos adultos⁶²; mas em estudo mais recente, a infusão média necessária para se obter o bloqueio das respostas cardiovasculares à incisão cutânea mostrou ser pelo menos duas vezes maior que a observada em adultos⁶³.

Estudo multicêntrico que avaliou crianças nascidas de termo (≥ 37 semanas), com menos de 9 semanas de vida, submetidas à piloromiotomia, mostrou que não houve novo episódio de apnéia pós-operatória com remifentanil/ N_2O , embora tenha ocorrido naquelas que receberam halotano⁶⁴.

Em amigdalectomia, o remifentanil permitiu extubação mais rápida, mas com maior incidência de dor no pós-operatório quando comparado ao fentanil⁶⁵.

Em cirurgia de correção de estrabismo com remifentanil, houve menor incidência de hipoxemia no pós-operatório e não foi necessário o uso de naloxona, usada em 20% das crianças que haviam recebido fentanil. Contudo, houve maior incidência de dor no pós-operatório⁶². Estudo mais recente observou menor incidência de vômito no pós-operatório, comparado ao fentanil⁶⁶.

Geriatría

Nos idosos (idade maior que 65 anos) recomenda-se a redução de 50% na dose do remifentanil. A DE_{50} está reduzida à metade (alteração farmacodinâmica), enquanto o volume de distribuição central e a depuração plasmática se reduzem em 25% e 33% (alteração farmacocinética), respectivamente, comparados a adultos jovens⁶⁷.

O remifentanil associado ao N_2O permitiu despertar mais rápido e com menor efeito psicomotor residual comparado a

isoflurano-N₂O-fentanil, mas com maior incidência de náusea após laminectomia lombar⁶⁸. Em outro estudo com N₂O, pacientes com mais de 60 anos apresentaram tempo de recuperação duas vezes mais prolongado que pacientes com menos de 60 anos, após a infusão de remifentanil numa mesma velocidade de infusão média⁶⁹.

Insuficiência Hepática

Recomenda-se diminuir a dose de infusão em até 50% em pacientes com insuficiência hepática^{4,70}. Há pouca alteração da farmacocinética nos pacientes com insuficiência hepática. Mesmo em pacientes estudados na fase sem fígado durante transplante hepático, a depuração plasmática do remifentanil foi similar a de adultos saudáveis²⁵. No entanto, há uma alteração farmacodinâmica nesses pacientes com insuficiência hepática, pois uma determinada ação analgésica ou depressora da respiração é obtida com uma concentração plasmática 40% menor à observada em pessoas saudáveis⁷⁰.

Insuficiência Renal

Nos pacientes com insuficiência renal não foi observada alteração na farmacocinética ou farmacodinâmica do remifentanil. No entanto, infusões prolongadas devem ser evitadas, pois o remifentanil ácido, cuja excreção é renal, tem sua meia-vida de eliminação prolongada de 1,5 para 26 horas. A importância clínica desse acúmulo ainda não foi estabelecida, mas simulação em computador de uma infusão de remifentanil 2 µg.kg⁻¹.min⁻¹ por 12 horas não conseguiu fazer com que o remifentanil ácido alcançasse concentração suficiente para produzir efeito opióide significativo. Cerca de 35% do remifentanil ácido é eliminado após 3 a 5 horas de hemodiálise⁷¹.

No período após a hemodiálise foi observada pequena redução da depuração plasmática e prolongamento da meia-vida de eliminação do remifentanil, provavelmente devido à redução do volume de distribuição, de pouco significado clínico⁷².

Obesidade

No paciente obeso o uso de remifentanil, associado a outros anestésicos de curta duração, tem sido recomendado⁷³. A farmacocinética é semelhante à de não-obesos, mas para se calcular a dose de remifentanil, deve ser usado o peso ideal, ao invés do real⁷⁴.

Em doses equipotentes, obesos que receberam alfentanil, fentanil ou remifentanil tiveram alterações hemodinâmicas similares durante a intubação traqueal⁷⁵. Em obesos submetidos a colecistectomia laparoscópica com sevoflurano, o remifentanil reduziu o tempo para despertar de 11 para 6 minutos, comparado ao fentanil em *bolus*⁷³.

Terapia Intensiva

Não há ainda estudos suficientes para determinar o lugar do remifentanil na terapia intensiva. A maioria dos estudos foi feita no pós-operatório de cirurgia neurológica e cardiotorácica⁷⁶. Em outras cirurgias prolongadas, seu uso foi relatado como um fator importante para tornar mais rápida a extubação e reduzir a necessidade de tratamento intensivo até mesmo após transplante hepático⁷⁷. No choque hemorrágico, a dose deve ser reduzida, embora haja pouca alteração da sua farmacocinética⁷⁶.

Na dose média de 0,14 µg.kg⁻¹.min⁻¹, o remifentanil foi usado por até 78 horas, facilitou o uso de ventilação mecânica, exigiu sedação adicional em 63% dos pacientes e permitiu que a extubação fosse programada com apenas 15 minutos de antecedência⁴². Em terapia intensiva neurocirúrgica, o remifentanil facilitou o controle da pressão intracraniana refratária ao propofol e manitol, assim como permitiu a realização de exame neurológico poucos minutos após a interrupção da infusão⁷⁸.

Cirurgia Vascular

Em cirurgia de carótida com desflurano, o remifentanil reduziu pela metade o tempo para despertar (de 8 para 4 minutos) comparado ao fentanil e ainda com menor *deficit* psicomotor, o que permitiu exame neurológico mais precoce⁷⁹. Comparado ao sufentanil, o remifentanil permitiu melhor controle da pressão arterial após a intubação traqueal, reduziu a necessidade de hipnóticos e apresentou resposta hemodinâmica similar ao final da cirurgia, quando associado a β-bloqueador e a bloqueador de cálcio⁸⁰. Também já foi usado como agente único de manutenção na dose de 0,35 a 1,5 µg.kg⁻¹.min⁻¹ após intubação traqueal sob anestesia tópica e *bolus* de propofol (1 mg.kg⁻¹)⁸¹.

Como complementação de bloqueio de plexo cervical superficial e profundo para endarterectomia de carótida, foi usado na dose de 0,04 µg.kg⁻¹.min⁻¹⁸².

Neurocirurgia

Em cirurgias para excisão de massa intracraniana com duração média de cinco horas, mais de 90% dos pacientes com infusão de remifentanil foram extubados em 15 minutos comparado a cerca de 60% após o uso de fentanil em *bolus*⁸³. Em outro estudo todos os pacientes que receberam remifentanil foram extubados em até 20 minutos, enquanto cerca de 15% dos que receberam infusão de alfentanil precisaram de quase 1 hora para a extubação, apesar do tempo médio para extubação ter sido similar nos 2 grupos⁸⁴. Associada ao desflurano 3%, infusão de manutenção de remifentanil 0,12 µg.kg⁻¹.min⁻¹ foi recomendada para craniotomia⁸⁵.

Para neurocirurgia estereotáxica, infusão de remifentanil tem sido usada para facilitar o despertar no intra-operatório, quando necessário⁸⁶. O uso em *bolus* de remifentanil (2,5 µg.kg⁻¹) durante eletrocorticografia facilita a localização intraoperatória do foco de epilepsia, pois aumenta a sua des-

carga enquanto reduz a manifestação elétrica das áreas em torno do foco, o que ajuda a diminuir a ressecção de tecido cerebral não-epileptogênico⁸⁷. Por outro lado, o uso de infusão de 0,01 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ por 15 minutos não causou alteração na eletrocorticografia de pacientes epiléticos⁸⁸.

Em cirurgia para correção de espondilite anquilosante cervical, permitiu o despertar intra-operatório intencional (wake-up test) em 3 a 5 minutos após a interrupção da infusão e não prejudicou a monitorização do potencial evocado somatossensorial, associado ao isoflurano a 0,3%⁸⁹.

Em crianças menores de 1 ano, remifentanil na dose de 0,25 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ foi usado no intra-operatório e mantido por 12 horas para facilitar o controle da dor e os cuidados de terapia intensiva após cirurgia para correção de craniossinostose⁹⁰.

Na dose de 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ em *bolus*, também foi útil para reduzir a resposta hemodinâmica e metabólica observada na fase de introdução subcutânea do cateter de derivação ventriculo-peritoneal em crianças durante anestesia com isoflurano e N_2O ⁹¹.

Cirurgia Cardíaca

Bolus de remifentanil não deve ser usado em pacientes idosos que fazem uso de β -bloqueadores, pois pode ocorrer bradicardia intensa, hipotensão arterial ou até mesmo assistolia⁹².

Durante circulação extracorpórea com hipotermia a depuração plasmática diminuiu cerca de 20%, mas não foi necessário alterar a infusão do remifentanil nesse período⁹³. O remifentanil diminuiu a incidência de hipertensão arterial, taquicardia e utilização intra-operatória de vasodilatadores, mas não houve alteração no tempo para extubação, comparado ao fentanil em *bolus*, para complementar anestesia com isoflurano e propofol⁹⁴.

Associado ao propofol e comparado ao fentanil, foi observado tempo mais prolongado para extubação devido à maior incidência de tremores e hipertensão arterial na unidade de terapia intensiva⁹⁵. Contudo, outro autor não observou diferença no tempo para extubação traqueal, mas observou menor incidência de hipertensão arterial, quando comparado ao fentanil em baixas doses ($< 15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), que pode estar associado a menor incidência de infarto do miocárdio⁹⁶.

Em cirurgia de revascularização do miocárdio por técnica minimamente invasiva, associado ao propofol e sem o uso de circulação extracorpórea, o remifentanil reduziu o tempo para despertar de 75 para 25 minutos, comparado a uma infusão de alfentanil, mas houve maior consumo de morfina nas 3 primeiras horas após o despertar⁹⁷.

Para cateterismo cardíaco, doses de 0,2 a 0,3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ foram usadas associadas a sevoflurano 0,6 CAM em crianças com cardiopatia congênita⁹⁸.

Anestesia Obstétrica

O remifentanil tem sido utilizado para anestesia geral em gestantes de alto risco, com cardiopatia ou tumor intracraniano⁹⁹⁻¹⁰¹. A depuração plasmática do remifentanil na gestante

é o dobro da observada em adultos. Como os outros opióides, atravessa a barreira útero-placentária, mas é rapidamente metabolizado pelo feto. A relação da concentração do remifentanil na veia umbilical / artéria uterina de 0,88 mostra que há rápida passagem do sangue materno para o fetal, enquanto a relação entre as concentrações na artéria e na veia umbilical de 0,29 sugere importante metabolização e/ou redistribuição no feto¹⁰². Depressão respiratória neonatal pode ocorrer, mas há rápido retorno à ventilação espontânea ao ser mantida a assistência ventilatória, o que provavelmente reduz a necessidade de se administrar naloxona ao neonato.

Para analgesia de parto, o remifentanil foi usado em gestantes com contra-indicação à anestesia regional, portadoras de plaquetopenia, pela técnica de analgesia venosa controlada pela paciente (ACP)¹⁰³ ou por infusão venosa contínua titulada¹⁰⁴. Em estudo preliminar em que se usou *bolus* de remifentanil (0,25 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) administrado por via venosa pelo anestesista no início da contração uterina, a analgesia foi ineficaz e houve alta incidência de efeitos colaterais, como náusea e depressão respiratória materna¹⁰⁵. Ao se utilizar a técnica venosa de ACP, a analgesia foi satisfatória e o consumo médio de remifentanil foi de 0,07 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ usando-se *bolus* médio de 0,4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ administrado durante 1 minuto ao invés dos 20 segundos convencionais e com intervalo de bloqueio de 1 minuto, com a gestante instruída a solicitar o *bolus* ao primeiro sinal de que a contração uterina se iniciaria. No entanto, efeitos colaterais como depressão respiratória entre as contrações e perda da variabilidade da frequência cardíaca fetal à cardiotocografia limitam a utilização dessa técnica¹⁰⁶.

O remifentanil também já foi utilizado por infusão num curto período para facilitar a introdução de cateter peridural em gestante pouco cooperativa¹⁰⁷.

Outros Procedimentos Cirúrgicos

O remifentanil associado à anestesia local foi usado para correção de incontinência urinária com fita vaginal (TVT - *tension-free vaginal tape*), pois nessa nova técnica cirúrgica a paciente tem que ser mantida acordada para poder tossir ou aumentar a pressão abdominal, enquanto se faz o ajuste da tensão da fita¹⁰⁸. No entanto, o uso de profilaxia antiemética foi recomendada.

Hipotensão arterial controlada para cirurgia do ouvido médio com propofol foi obtida com remifentanil 0,25 a 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ e não houve aumento da frequência cardíaca e PaCO_2 nem redução do pH do sangue arterial observados com o nitroprussiato¹⁰⁹.

Quanto à ação sobre as vias biliares, a infusão de 0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ impediu a passagem para o duodeno de contraste injetado por via venosa, o que ocorreu somente 20 minutos após a interrupção da infusão, mesmo tempo necessário para contrastar o duodeno na ausência de remifentanil¹¹⁰. Associado à analgesia peridural e sevoflurano para cirurgias na região superior do abdômen, permitiu extubação mais rá-

pida e valores maiores de SpO₂ até 7 horas após o final da cirurgia, comparado ao sufentanil¹¹¹.

Para microcirurgia de laringe, associado ao propofol, 79% dos pacientes atingiram índice de Aldrete 9 ou 10 até 10 minutos após o fim da cirurgia, comparado a 40% após o uso de alfentanil, e essa diferença persistiu mesmo após 30 minutos (95% versus 65%)¹¹². Em outro estudo com esse mesmo procedimento cirúrgico, associado ao propofol e comparado ao fentanil, houve menor incidência de taquicardia, hipertensão arterial, menor consumo de propofol mas maior incidência de bradicardia¹¹³.

CONCLUSÃO

O remifentanil possui características farmacocinéticas que o diferenciam dos outros opióides e o tornam o medicamento mais titulável entre todos os agentes venosos disponíveis para a anestesia clínica, mas exige por parte do anestesiológico um período de aprendizado de como melhor utilizá-lo e evitar ou reduzir os seus efeitos colaterais¹¹⁴. Contudo, na prática clínica o anestesiológico utiliza intuitivamente o chamado "sistema de referência temporal" para decidir quando interromper a infusão ou administrar o último *bolus* de opióide de ação mais prolongada antes do término de uma cirurgia¹¹⁵. Com o uso de remifentanil, isto se torna desnecessário, pois sua infusão pode e deve ser mantida até o final do ato cirúrgico, o que torna o seu uso de particular interesse quando a estimativa de duração de um procedimento for antecipadamente inadequada. Cirurgias nos quais o campo operatório não pode ser observado, a equipe cirúrgica é pouco conhecida pelo anestesiológico ou o estímulo alérgico se mantém intenso até o final são alguns exemplos de procedimentos nos quais o uso de remifentanil seria a melhor indicação.

Sua associação com doses apenas hipnóticas de anestésico geral inalatório ou venoso permite o retorno à consciência frequentemente mais rápido e certamente de forma mais previsível do que com outras técnicas de anestesia geral. O custo dessa maior previsibilidade é representado pela maior atenção com a analgesia pós-operatória e pelo uso de equipamentos, como bomba de infusão e cuidados com a linha de infusão, que tornam mais segura e precisa a sua administração. As informações contidas nessa revisão devem servir para orientar o anestesiológico em como melhor utilizar essa medicação na prática clínica.

Remifentanil in the Clinical Practice

Rogério Luiz da Rocha Videira, TSA, M.D.; José Roquennedy Souza Cruz, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Analgesia is part of general anesthesia and opioids are currently the most common drugs to induce analgesia during in-

travenous or balanced anesthesia. The adequate use of opioids depends on pharmacokinetics and pharmacodynamics understanding¹, in addition to knowing its adverse effects and how to prevent them. Remifentanil is the newest opioid in Brazilian market, since 1999. There are three remifentanil reviews in the Brazilian literature²⁻⁴, but after the publication of those studies, the number of scientific articles on remifentanil listed in Medline has almost tripled.

This study aimed at reviewing the literature on remifentanil with emphasis on clinical interest information published from January 2000 to December 2002.

WHAT IS REMIFENTANIL?

Remifentanil is a selective μ -agonist opioid of the phenylpiperidine group, the same of fentanyl, alfentanil and sufentanil. Pharmacodynamic characteristics are similar to other opioids of this group, but its pharmacokinetics is totally different. It has a lateral methylester chain which provides metabolism by unspecific blood and tissues esterases (carboxiesterase). Onset after intravenous administration is fast (1 to 2 minutes) because the balance between plasma and action site in the central nervous system (biophase) is fast and similar to alfentanil. Remifentanil does not release histamine².

Remifentanil effect duration is short, with 9 to 10 minutes excretion half-life, as a consequence of extensive extra-hepatic metabolism, differently from other opioids which depend on tissue redistribution for the end of effect and on liver metabolism for excretion²⁻⁴. It is the fastest action opioid in the market⁴. Recovery is fast, even after prolonged infusion, because its plasma concentration is 50% decreased 3 to 10 minutes after, regardless of infusion time⁵. After 3 hours infusion in equipotent doses, there has been 50% recovery of ventilatory depression 5 minutes after remifentanil withdrawal, as compared to 54 minutes after alfentanil withdrawal⁶.

Acid remifentanil is the major metabolite, produced by ester binding hydrolysis, with analgesic action approximately 4 thousand times lower than remifentanil and urinary excretion representing more than 90% of administered remifentanil⁷.

Patients with the atypical form or deficiency in plasma pseudocholinesterase (butyryl-cholinesterase), or even after receiving anticholinesterases, normally metabolize remifentanil⁸. It has already been used in acute intermittent porphyry patients without causing any problem⁹.

Preparation

It is available lyophilized in 1, 2 or 5 mg vials. Reconstituted in water with 1 mg.ml⁻¹, its pH is close to 3. For clinical use, it should be diluted in saline solution or 5% glucose and should be used in up to 24 hours. Lactated Ringer's should be avoided because there is loss of action 6 hours after dilution. Final dilution should be at least 1 mg in 20 ml, resulting in 50 μ g.ml⁻¹ concentration. More diluted solutions should be used especially when patients are maintained in spontaneous ven-

tilation. Dilution in propofol should be avoided, because this drug promotes remifentanil ester group hydrolysis¹⁰.

Usage

Its fast excretion prevents build up and longer action time even after prolonged infusion, but makes bolus doses inconvenient except for some specific indications.

This characteristic makes remifentanil the best opioid for continuous intravenous infusion when a fast return to spontaneous ventilation is planned after surgery or when there is the need to awaken the patient during surgical procedure. On the other hand, the fast analgesic recovery is a negative characteristic, because there is virtually no residual analgesia.

The association of remifentanil and low doses of more prolonged action opioid, such as morphine, fentanyl or methadone, has been proposed to avoid bolus doses, help maintaining intraoperative analgesia and allow for less painful emergence¹¹⁻¹³.

It is contraindicated for neuraxial block because its formulation contains glycine (13 mg/1 mg remifentanil) which is neurotoxic and may induce transient paralysis¹⁴.

Recommended Dose

Conventional recommendation is 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ intravenous bolus injected in at least 30 seconds, followed by 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ infusion titrated according to surgical stimulation^{2,15}, but American pharmacopoeia considers these doses excessive¹⁶.

Blood concentration analgesic potency reached by intravenous infusion is somewhat higher than fentanyl (approximately 1.2 times)⁵. However, when this same potency ratio is applied to bolus dose there is a relative overdose because biophase balance is faster than with fentanyl. This bolus, as with any other opioid, may cause apnea, chest stiffness, bradycardia or arterial hypotension. Bolus doses equivalent to 0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ have been indicated for sedation¹⁷.

Other proposals with 0.1 to 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ infusions without bolus have already been described^{3,4}, because they prevent bolus side-effects and benefit from the fact that 10 to 15 minutes after a constant infusion, biophase concentration reaches more than 80% of balanced state concentration, as compared to less than 30% with other opioids⁵.

When remifentanil is diluted in 50 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ (1 mg in 20 ml syringe), infusion pump rate in $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}$ may be initially set to 10% of body weight in kg because this is equivalent to slightly less than 0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ infusion. For example: in a 60 kg patient, initial infusion rate may be 6 $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}$.

On the other hand, remifentanil-induced blood pressure and heart rate decrease (mean 25% to 40%) is dose-independent even after excessive dose (30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), when administered to healthy people who had previously received anticholinergics¹⁸.

As opposed to other opioids, time to return to spontaneous ventilation is almost not changed after high intravenous infusion doses¹⁹. Based on this characteristic, the intentional

use of remifentanil overdose has already been proposed²⁰. This practice, however, has already been charged as responsible for the development of acute tolerance²¹.

Infusion Equipment

Care with equipment is critical. Although the use of remifentanil through manually controlled equipment with microdrops and continuous anesthesiologist monitoring has been suggested as similar to the use through infusion pumps²², there are no extensive prospective studies evaluating the safety of such proposal. The use of flow controllers, or preferably infusion pumps, is recommended¹⁶.

Infusion system volume, considered between remifentanil solution entry point and patient's vein, should be as low as possible to prevent remifentanil build up in this space if hydration flow is too slow or inadvertently interrupted. When fluid infusion is restarted or increased, there might be inadvertent bolus injection of remifentanil built up in this space. This mechanism has been considered the cause for postoperative apnea and intraoperative arterial hypotension and bradycardia^{23,24}. At the end of remifentanil infusion, all venous extension or connection should be purged with the hydration solution to prevent such problem¹⁶.

Blood and hemoderivatives infusion by the same remifentanil infusion line has not been recommended because there might be remifentanil metabolism by blood esterases, but such metabolization is slow with 1.8 hours half-life in blood maintained at 37 °C, which probably markedly decreases the clinical meaning of this metabolization²⁵. So, in the absence of other venous access, remifentanil may be injected through the same hemoderivatives infusion line.

Interaction with Inhalational and Intravenous Anesthetics

Effective remifentanil use decreases inhalational anesthetics to hypnotic doses only, in a concentration close to 50% of minimum alveolar concentration (MAC).

Associated to 67% nitrous oxide (N_2O), the dose preventing autonomic response to skin incision in 50% of patients (DE_{50}) was 0.02 to 0.09 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$; however, even with 0.6 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ infusion, which is DE_{50} for any surgical stimulation, 1/3 of patients presented movement or eye opening without hemodynamic changes or intraoperative memory¹⁹. Blood concentration equivalent to DE_{50} of remifentanil associated to N_2O has varied from 3.8 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ for prostatectomy to 7.5 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ for abdominal surgery²⁶. It has to be reminded that after 10 to 15 minutes there is correspondence between remifentanil infusion rate (in $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) and its blood concentration (in $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$), being the latter approximately 20 to 30 times higher than the former; for example: 0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ infusion corresponds to 2 to 3 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ plasma concentration⁵. Isoflurane MAC was decreased 50% with 1.2 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ remifentanil blood concentration ($\pm 0.06 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)²⁷. Halogenate anesthetic used as hypnotic only has allowed faster and more foreseeable emergence, in addition to decreasing these agents' consumption in 40% to 50%²⁸.

Remifentanil has little effect on propofol plasma concentration and bispectral index (BIS) ratio, not only potentiating propofol sedative action but rather promoting less motor response to surgical stimulation in the same BIS value and inhibits its increase in response to painful stimulation^{29,30}.

When propofol target-concentration was decreased from 5 to 2 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, mean intraoperative remifentanil infusion had to be increased from 0.13 to 0.21 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ and emergence time was decreased from 14 to 6 minutes after end of infusion³¹. However, propofol target-concentration in the operative period with total intravenous anesthesia should be at least 3 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, approximately equivalent to 100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ maintenance infusion to prevent intraoperative awareness³².

Remifentanil infusions lower than 0.05 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ associated to inhalational anesthetics (1 to 1.5 MAC) or propofol (up to 130 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) have been used to maintain intraoperative spontaneous ventilation³³.

As to recovery, patients receiving remifentanil and propofol had better neuro-psychomotor performance as compared to sevoflurane and N_2O , but this difference was only observed in the first post-anesthetic recovery hour³⁴.

Intraoperative association with propofol, as compared to desflurane, allowed 20% less analgesics consumption and 3 times less nausea in the PACU after laparoscopic cholecystectomy³⁵.

Acute Tolerance

This phenomenon has been observed with different opioids³⁶. However its incidence in the clinical practice is controversial, having been observed with remifentanil associated to desflurane³⁷, but not with sevoflurane²¹ or propofol³⁸. Low ketamine doses (total of 0.6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) associated to remifentanil have been proposed to decrease this desflurane-related problem³⁹.

In volunteers receiving 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ remifentanil and submitted to painful stimulation by skin pressure, there has been 75% decrease in analgesic action 3 hours after infusion⁴⁰. However, no acute tolerance has been observed in a study with volunteers submitted to thermal stimulation, hot and cold, and to electric stimulation⁴¹.

On the other hand, no tolerance was observed in intensive care patients maintained with continuous remifentanil infusion to help mechanical ventilation⁴².

Transitional Analgesia

Fast remifentanil recovery requires other analgesics before its withdrawal. For chest, abdominal or orthopedic surgeries anti-inflammatory drugs are unable to assure painless emergence and require the association of intravenous opioids of more prolonged action, such as fentanyl (up to 150 μg) or morphine (up to 0.15 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), of regional blocks or of local anesthetic infiltration before surgery completion^{43,44}. When morphine is used for cholecystectomy it is more effective if administered during induction, together with remifentanil, due to its prolonged onset time⁴⁵.

A different way to maintain immediate postoperative analgesia is to maintain 0.05 to 0.15 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ remifentanil infusion, but this technique is related to a higher incidence of respiratory depression and requires resources and monitoring equipment only available in recovery or intensive care units^{11,23}. In this technique, the simultaneous use of intravenous nalbuphine should be avoided because it antagonizes remifentanil analgesic action⁴⁶. Remifentanil bolus injection for postoperative analgesia is not recommended¹⁶.

Indications

Although in theory remifentanil may be used in any situation in which an intravenous opioid is indicated during anesthesia, its more effective and safer use depends on some aspects described below.

Tracheal Intubation without Neuromuscular Blocker

This technique is indicated for myasthenia and myopathy patients, in surgeries where evoked potential will be monitored, when peripheral nerve stimulator is used for regional block or when muscle relaxation is not necessary during surgery. Intravenous atropine (0.5 to 1 mg) should be previously administered to prevent bradycardia.

Remifentanil (2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) associated to propofol (2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) has allowed good tracheal intubation conditions to 90% of patients, but has prolonged apnea from 6 to 9 minutes, as compared to 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ succinylcholine⁴⁷. Remifentanil associated to 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ lidocaine has allowed tracheal intubation dose to be decreased from 2 to 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ with consequent decrease in apnea from 8 to 5 minutes⁴⁸. A different study comparing different remifentanil bolus doses associated to propofol, has shown tracheal intubation reaction in 30% of patients with 3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, while 4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ has provided good tracheal intubation conditions in 95% of patients⁴⁹.

For tracheal intubation with awaken patients, remifentanil was used in bolus dose of 3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ associated to midazolam (2 mg)⁵⁰. As single agent during fiber optics endoscopic intubation, up to 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ infusion was associated to better comfort, but with a higher incidence of memory as compared to combined intravenous midazolam (10 mg) and fentanyl (1.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)⁵¹.

It has to be highlighted that these studies were performed with young and healthy patients being inadequate for elderly patients in the above-described doses.

Sedation

Up to 0.1 to 0.15 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ remifentanil continuous infusion may be used for sedation. During spinal anesthesia or brachial plexus block, 0.04 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ infusion associated to midazolam (3 mg) has induced satisfactory sedation in 50% of patients⁵². However, it has promoted more respiratory depression and a higher incidence of nausea and vomiting as compared to propofol, being recommended only to

complement incomplete blocks with pain referred by the patient⁵³.

Remifentanil alone is less effective and produces more emesis in lithotripsy than when associated to propofol for patient-controlled analgesia⁵⁴. Associated to $50 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ propofol, $12.5 \mu\text{g}$ bolus remifentanil has promoted faster post-lithotripsy recovery as compared to other opioids¹⁷. In a different study comparing propofol and bolus fentanyl, a higher incidence of post-lithotripsy emesis was observed⁵⁵. Remifentanil has been used for analgesia during ophthalmologic blocks. It promotes faster recovery as compared to propofol, but with a higher incidence of nausea. Remifentanil-induced nausea may be prevented with $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ propofol infusion⁵⁶. The association of $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ bolus remifentanil and $0.5 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ propofol has been recommended for ophthalmologic block⁵⁷.

To complement local anesthesia for breast biopsy, the association of intravenous midazolam (2 mg) has decreased mean remifentanil infusion from 0.11 to $0.07 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, with lower incidence of anxiety, deeper sedation and lower incidence of injection memory⁵⁸.

It is believed that sedation with remifentanil should only be induced after anesthesiologists' have enough experience with this drug in general anesthesia in intubated patients, never forgetting that pulse oximetry will only provide late respiratory depression signals in patients receiving oxygen⁵⁹.

Pediatric Surgery

Remifentanil should be carefully used in pediatric surgeries because the lower is patient's body weight, the more critical are the issues recommended in the section "Infusion Equipment". In children with central venous access, this administration route may be preferred to the peripheral vein⁶⁰. Differently from all other opioids, remifentanil has a higher plasma concentration in children aged 2 to 6 months as compared to adults⁶¹. Preliminary studies with children above 2 years of age have shown pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles similar to adults⁶²; but in a more recent study, mean infusion necessary to block cardiovascular responses to skin incision was at least twice as that observed in adults⁶³.

A multicentric study evaluating term babies (≥ 37 weeks) with less than 9 weeks of life and submitted to pyloromyotomy has shown that there has been no new postoperative apnea episodes with remifentanil/ N_2O , although it was seen in children receiving halothane⁶⁴.

In tonsillectomy, remifentanil has provided faster extubation but with a higher incidence of postoperative pain as compared to fentanyl⁶⁵.

In strabismus correction surgery with remifentanil, there has been a lower incidence of postoperative hypoxemia with no need for naloxone, used in 20% of children receiving fentanyl. However, there has been higher incidence of postoperative pain⁶². A more recent study has observed a lower incidence of postoperative vomiting as compared to fentanyl⁶⁶.

Geriatrics

In elderly patients (above 65 years of age) a 50% decrease in remifentanil dose is recommended. DE_{50} is decreased to half (pharmacodynamic change), while central distribution volume and plasma clearance are 25% to 33% decreased (pharmacokinetic change), respectively as compared to young adults⁶⁷.

Remifentanil associated to N_2O has provided early emergence with less residual psychomotor effect as compared to isoflurane/ N_2O /fentanyl, but with higher incidence of post lumbar laminectomy nausea⁶⁸. In a different study with N_2O , patients above 60 years of age had recovery time twice as higher than patients below 60 years of age, after remifentanil infusion in the same mean infusion rate⁶⁹.

Liver Failure

It is recommended to decrease the infusion dose in up to 50% in liver failure patients^{4,70}. There are minor pharmacokinetic changes in liver failure patients. Even in patients in the no liver phase during liver transplantation, remifentanil plasma clearance was similar to healthy adults²⁵. There is, however, pharmacodynamic change in liver failure patients, because a certain analgesic or respiratory depressing action is obtained with plasma concentration 40% lower than that observed in healthy people⁷⁰.

Renal Failure

No remifentanil pharmacokinetic or pharmacodynamic changes were observed in renal failure patients. However, prolonged infusions should be avoided because acid remifentanil excreted by kidneys has its half-life prolonged from 1.5 to 26 hours. Clinical relevance of this build up has not yet been established, but computer simulation with $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ remifentanil for 12 hours was unable to increase acid remifentanil to concentrations higher enough to induce significant hypnosis. Approximately 35% acid remifentanil is excreted 3 to 5 hours after hemodialysis⁷¹. Remifentanil mild plasma clearance decrease and excretion half-life increase was observed after hemodialysis, probably due to decreased distribution volume, and of minor clinical significance⁷².

Obesity

Remifentanil associated to other short-duration anesthetics has been recommended for obese patients⁷³. Pharmacokinetics is similar to non-obese patients, but ideal weight should be used to calculate remifentanil dose rather than actual weight⁷⁴.

In equipotent doses, obese patients receiving alfentanil, fentanyl or remifentanil had similar hemodynamic changes during tracheal intubation⁷⁵. In obese patients submitted to laparoscopic cholecystectomy with sevoflurane, remifentanil has shortened emergence time from 11 to 6 minutes, as compared to bolus fentanyl⁷³.

Intensive Care

There are still not enough studies to determine the role of remifentanyl in intensive care. Most studies have evaluated the immediate postoperative period of neurological and cardiothoracic surgeries⁷⁶. In other prolonged surgeries, its use has been reported as a major factor to accelerate extubation and decrease the need for intensive care even after liver transplantation⁷⁷. Dose should be decreased in hemorrhagic shock although there is minor pharmacokinetic change⁷⁶.

In the mean dose of $0.14 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, remifentanyl used for up to 78 hours has helped mechanical ventilation, has required additional sedation in 63% of patients and has provided extubation to be scheduled only 15 minutes in advance⁴². In neurosurgical intensive care, remifentanyl has helped intracranial propofol and mannitol-refractory pressure control, as well as has allowed for neurological evaluation few minutes after infusion withdrawal⁷⁸.

Vascular Surgery

In carotid surgery with desflurane, remifentanyl has decreased emergence time in half (from 8 to 4 minutes) as compared to fentanyl and with an even lower psychomotor deficit, thus allowing earlier neurological evaluation⁷⁹. As compared to sufentanyl, remifentanyl has provided better blood pressure control after tracheal intubation, has decreased the need for hypnotics and has presented similar hemodynamic response at surgery completion when associated to β -blocker and calcium blocker⁸⁰. It has also been used as a single maintenance agent in the dose of 0.35 to $1.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ after tracheal intubation under topic anesthesia and bolus propofol ($1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)⁸¹.

As superficial and deep cervical plexus block complementation for carotid endarterectomy, it has been used in the dose of $0.04 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ⁸².

Neurosurgery

In intracranial mass excision surgeries with mean duration of 5 hours, more than 90% of patients under remifentanyl infusion were extubated in 15 minutes as compared to approximately 60% after bolus fentanyl⁸³. In a different study, all patients receiving remifentanyl were extubated in up to 20 minutes, while approximately 15% of patients receiving alfentanil have needed almost 1 hour for extubation, although mean extubation time has been similar for both groups⁸⁴. Associated to 3% desflurane, $0.12 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ remifentanyl maintenance dose has been recommended for craniotomy⁸⁵. Remifentanyl has been used in stereotactic neurosurgeries to help intraoperative emergence, when needed⁸⁶. Bolus remifentanyl ($2.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) during electrocorticography helps intraoperative location of epilepsy focus because it increases its discharge while decreasing electric manifestations in areas around the focus, which helps decreasing non-epileptic brain tissue resection⁸⁷. On the other hand, 0.01

$\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ infusion for 15 minutes has not promoted changes in epileptic patients electrocorticographies⁸⁸.

In cervical ankylosing spondylitis correction surgeries, it has promoted intentional intraoperative emergence (wake-up test) in 3 to 5 minutes after infusion withdrawal and has not hindered somatosensory evoked potential monitoring, when associated to 0.3% isoflurane⁸⁹.

In children below 1 year of age, $0.25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ remifentanyl was used in the intraoperative period and maintained for 12 hours to help pain control and intensive care treatment after surgical craniosynostosis correction⁹⁰. Bolus $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ doses have also been useful to decrease hemodynamic and metabolic responses observed at subcutaneous catheter insertion in the ventricular-peritoneal lead during pediatric anesthesia with isoflurane and N_2O ⁹¹.

Cardiac Surgery

Bolus remifentanyl should not be used in elderly patients under β -blockers because there may be severe bradycardia, arterial hypotension and even asystole⁹².

During cardiopulmonary bypass with hypothermia, plasma clearance has decreased approximately 20%, but there has been no need to adjust remifentanyl infusion during this period⁹³. Remifentanyl has decreased the incidence of arterial hypertension, tachycardia and intraoperative vasodilators, but there has been no change in extubation time as compared to bolus fentanyl to complement isoflurane and propofol anesthesia⁹⁴.

Associated to propofol and compared to fentanyl, it has been observed a longer extubation time due to higher incidence of shivering and arterial hypertension in the ICU⁹⁵. However, another author has not observed differences in tracheal extubation time, but has observed a lower incidence of arterial hypertension as compared to low dose fentanyl ($< 15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), which might be associated to a lower incidence of myocardial infarction⁹⁶.

In minimally invasive myocardial revascularization surgeries and associated to propofol without cardiopulmonary bypass, remifentanyl has decreased emergence time from 75 to 25 minutes as compared to alfentanil, but there has been higher morphine consumption in the first 3 post-emergence hours⁹⁷.

For heart catheterization, 0.2 to $0.3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ doses associated to 0.6 MAC sevoflurane were used in children with congenital cardiomyopathies⁹⁸.

Obstetric Anesthesia

Remifentanyl has been used in general anesthesia for high-risk pregnant women, with cardiomyopathy or intracranial tumor⁹⁹⁻¹⁰¹. Remifentanyl plasma clearance in pregnant women is twice as that observed in adults. As other opioids, it crosses the uterus-placental barrier but is rapidly metabolized by the fetus. Remifentanyl umbilical vein/uterine artery concentration ratio of 0.88 shows that there is fast transfer of maternal blood to fetal blood, while umbilical ar-

CONCLUSION

tery and vein concentrations ratio of 0.29 suggests major fetal metabolization and/or redistribution¹⁰². There might be neonatal respiratory depression, but there is a fast return to spontaneous ventilation when ventilatory assistance is maintained, which probably decreases the need for administering naloxone to the neonate.

For labor analgesia, remifentanil has been used in PCA¹⁰³ or in titrated continuous intravenous infusion¹⁰⁴ in patients with counterindications for regional anesthesia and with low platelet counts. In a preliminary study with intravenous bolus remifentanil (0.25 µg.kg⁻¹) in the beginning of uterine contraction, analgesia was ineffective and there has been a high incidence of side-effects, such as nausea and maternal respiratory depression¹⁰⁵. Analgesia was satisfactory with PCA and mean remifentanil consumption was 0.07 µg.kg⁻¹.min⁻¹ with mean 0.4 µg.kg⁻¹ bolus administered for 1 minute as compared to 20 traditional seconds with 1-minute block interval, with patient oriented to ask for the bolus at the first sign of uterine contraction. However, side-effects, such as respiratory depression between contractions and loss of fetal heart rate variability at cardiotocography have limited the use of this technique¹⁰⁶.

Remifentanil infusion has also been used for a short period to help epidural catheter insertion in poorly cooperative pregnant patients¹⁰⁷.

Other Surgical Procedures

Remifentanil associated to local anesthesia has been used to correct urinary incontinence with TVT - tension-free vaginal tape, because in this new surgical technique, patients have to be maintained awoken to be able to cough or increase abdominal pressure while tape tension is adjusted¹⁰⁸. However, preventive antiemetics were recommended.

Controlled arterial hypotension for middle ear surgery with propofol was obtained with 0.25 to 0.5 µg.kg⁻¹.min⁻¹ remifentanil and there has been no heart rate or PaCO₂ increase or arterial blood pH decrease observed with nitroprusside¹⁰⁹.

As to biliary ways action, 0.1 mg.kg⁻¹.min⁻¹ infusion has prevented the crossing of intravenous contrast to the duodenum, what was observed only 20 minutes after infusion withdrawal, same time needed to enhance duodenum without remifentanil¹¹⁰.

Associated to epidural anesthesia and sevoflurane for upper abdomen surgeries, it has provided faster extubation and higher SpO₂ values up to 7 hours after surgery completion, as compared to sufentanil¹¹¹.

In laryngeal microsurgeries and associated to propofol, 79% of patients have reached Aldrete's score 9 or 10, already 10 minutes after surgery completion, as compared to 40% after fentanyl, and this difference has persisted even after 30 minutes (95% versus 65%)¹¹². In a different study with this same procedure, associated to propofol and compared to fentanyl, there has been lower incidence of tachycardia, arterial hypertension, lower propofol consumption, but higher incidence of bradycardia¹¹³.

Remifentanil has pharmacokinetic characteristics which differentiate it from other opioids and make it the most flexible drug to be titrated as compared to all intravenous agents available for clinical anesthesia, but it requires a learning period for the anesthesiologist to understand how to best use it and prevent or minimize side-effects¹¹⁴. In the clinical practice, however, anesthesiologists intuitively use the so-called "temporal reference system" to decide when to withdraw infusion or administer the last bolus of more prolonged action opioids before surgery completion¹¹⁵. With remifentanil, this is no longer necessary and its infusion may be maintained until surgery completion, making its use particularly interesting when the estimated duration of a certain procedure is considered inadequate. Surgeries in which the operating field cannot be observed, the surgical team is not well-known by the anesthesiologist or in which there is severe painful stimulation until surgery completion are some examples of procedures in which remifentanil would be the best indication. Its association to hypnotic doses of inhalational or intravenous general anesthetics often allows for faster return to consciousness and certainly in a more foreseeable manner than with other general anesthetic techniques. The cost of this more accurate forecasting is represented by closer attention to postoperative analgesia and by the use of equipment, such as infusion pumps, and care with infusion lines, which make its administration safer and more accurate. Information of this review may be used by anesthesiologists to better use this drug in the clinical practice.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

1. Shafer SI, Varvel JR - Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology*, 1991;74:53-63.
2. Vianna PTG - Novos Opióides e Opções de Uso. em Yamashita AM, Takaoka F - Atualização em Anestesiologia - SAESP, 5ª Ed, São Paulo, Office Editora, 2000;72-83.
3. Caetano AMM, Nora FS, Duval Neto GF et al - Anestesia intravenosa - técnicas e indicações. Curso de Educação à Distância em Anestesiologia. CET-SBA, 2001;29-42.
4. Nora FS, Fortis EAF - Remifentanil: por que precisamos de outro opióide? *Rev Bras Anesthesiol*, 2001;51:146-159.
5. Glass PSA, Gan TJ, Howell S - A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg*, 1999;89:(4S):7-14.
6. Kapila A, Glass PSA, Jacobs JR et al - Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology*, 1995;83:968-975.
7. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS et al - Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI 90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology*, 1993;79:893-903.
8. Davis PJ, Stiller RL, Wilson AS et al - In vitro remifentanil metabolism: the effects of whole blood constituents and plasma butyrylcholinesterase. *Anesth Analg*, 2002;95:1305-1307.
9. Durmus M, Turkoz A, Togal T et al - Remifentanil and acute intermittent porphyria. *Eur J Anaesthesiol*, 2002;19:839-840.

10. Stewart JT, Warren FW, Maddox FC et al - The stability of remifentanil hydrochloride and propofol mixtures in polypropylene syringes and polyvinylchloride bags at 22° - 24 °C. *Anesth Analg*, 2000;90:1450-1451.
11. Bowdle TA - Postoperative Pain Management after Remifentanil: what Works Best? 10th International Society for Anaesthetic Pharmacology Meeting; New Orleans-USA, 2001.
12. Gravlee GP - New approaches to cardiac surgery. Annual Meeting Refresher Courses Lectures. American Society of Anesthesiologists, 2001;232.
13. Videira RLR, Videira R, Brandao Neto M - Remifentanil consumption: conventional (CRi) versus preemptive-fentanyl-plus-targeted-remifentanil-infusion (PFTRI). *Eur J Anaesthesiol*, 2002;19:(S24):120.
14. Buerkle H, Yaksh TL - Continuous intrathecal administration of shortlasting mu opioids remifentanil and alfentanil in the rat. *Anesthesiology*, 1996;84:926-935.
15. Camu F, Royston D - Inpatient experience with remifentanil. *Anesth Analg*, 1999;89:(4S):15-21.
16. Remifentanil (Systemic). USP DI - Drug Information for the Health Care Professional. 21st Ed, Rockville, The United States Pharmacopeial Convention, 2001;2492-2496.
17. Gesztesi Z, Sa Rego MM, White PF - The comparative effectiveness of fentanyl and its newer analogs during extracorporeal shock wave lithotripsy under monitored anesthesia care. *Anesth Analg*, 2000;90:567-570.
18. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C et al - Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesth Analg*, 1995;80:990-993.
19. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE et al - Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg*, 1995;81:619-623.
20. Sear JW - Recent advances and developments in the clinical use of iv opioids during the perioperative period. *Br J Anaesth*, 1998;81:38-50.
21. Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR et al - No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanil-based anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2001;87:866-869.
22. Fragen RJ, Fitzgerald PC - Is an infusion pump necessary to safely administer remifentanil? *Anesth Analg*, 2000;90:713-716.
23. Bowdle TA, Camporesi EM, Maysick L et al - A multicenter evaluation of remifentanil for early postoperative analgesia. *Anesth Analg*, 1996;83:1292-1297.
24. Fourel D, Almanza L, Aubouin JP et al - Remifentanil: postoperative respiratory depression after purging of the infusion line. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1999;18:358-359
25. Navapurkar VU, Archer S, Gupta SK et al - Metabolism of remifentanil during liver transplantation. *Br J Anaesth*, 1998;81:881-886.
26. Drover DR, Lemmens HJM - Population pharmacodynamics and pharmacokinetics of remifentanil as a supplement to nitrous oxide anesthesia for elective abdominal surgery. *Anesthesiology*, 1998;89:869-877.
27. Lang E, Kapila A, Shlugman D et al - Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology*, 1996;85:721-728.
28. Breslin DS, Reid JE, Mirakhor RK et al - Sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia supplemented with remifentanil: effect on recovery and cognitive function. *Anaesthesia*, 2001;56:114-119.
29. Guignard B, Menigaux C, Dupont X et al - The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg*, 2000;90:161-167.
30. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M et al - Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2001;86:523-527.
31. O'Hare RA, Mirakhor RK, Reid JE et al - Recovery from propofol anaesthesia supplemented with remifentanil. *Br J Anaesth*, 2001;86:361-365.
32. Ogilvy AJ - Awareness during total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil. *Anaesthesia*, 1998;53:308.
33. Peacock JE, Luntley JB, O'Connor B et al - Remifentanil in combination with propofol for spontaneous ventilation anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1998;80:509-511.
34. Larsen B, Seitz A, Larsen R - Recovery of cognitive function after remifentanil-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*, 2000;90:168-174.
35. Grundmann U, Silomon M, Bach F et al - Recovery profile and side effects of remifentanil-based anaesthesia with desflurane or propofol for laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001;45:320-326.
36. Collett BJ - Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br J Anaesth*, 1998;81:58-68.
37. Guignard B, Bossard AE, Coste C et al - Acute opioid tolerance: Intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*, 2000;93:409-417.
38. Schraag S, Checketts MR, Kenny GNC et al - Lack of rapid development of opioid tolerance during alfentanil and remifentanil infusions for postoperative pain. *Anesth Analg*, 1999;89:753-757.
39. Guignard B, Coste C, Costes H - Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg*, 2002;95:103-108.
40. Vinik HR, Kissin I - Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesth Analg*, 1998;86:1307-1311.
41. Gustorff B, Nahlik G, Hoerauf KH et al - The absence of acute tolerance during remifentanil infusion in volunteers. *Anesth Analg*, 2002;94:1223-1228.
42. Wilhelm W, Dorscheid E, Schlaich N et al - The use of remifentanil in critically ill patients. Clinical findings and early experience. *Anaesthesist*, 1999;48:625-629.
43. Albrecht S, Fechner J, Geisslinger G et al - Postoperative pain control following remifentanil-based anaesthesia for major abdominal surgery. *Anaesthesia*, 2000;55:315-322.
44. Kochs E, Cote D, Deruyck L et al - Postoperative pain management and recovery after remifentanil-based anaesthesia with isoflurane or propofol for major abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 2000;84:169-173.
45. Munoz HR, Guerrero ME, Brandes V et al - Effect of timing of morphine administration during remifentanil-based anaesthesia on early recovery from anaesthesia and postoperative pain. *Br J Anaesth*, 2002;88:814-818.
46. Ramsay MAE, Flanders D - Nalbuphine and pruritus. *Anaesthesia*, 1997;52:1023.
47. McNeil IA, Culbert B, Russell I - Comparison of intubating conditions following propofol and succinylcholine with propofol and remifentanil 2 µg.kg⁻¹ or 4 µg.kg⁻¹. *Br J Anaesth*, 2000;85:623-625.
48. Woods A, Grant S, Davidson A - Duration of apnea with two different intubating doses of remifentanil. *Eur J Anaesthesiol*, 1999;16:634-637.
49. Alexander R, Olufolabi AJ, Booth J et al - Dosing study of remifentanil and propofol for tracheal intubation without the use of muscle relaxants. *Anaesthesia*, 1999;54:1037-1040.

50. Johnson KB, Swenson JD, Egan TD et al - Midazolam and remifentanil by bolus injection for intensely stimulating procedures of brief duration: Experience with awake laryngoscopy. *Anesth Analg*, 2002;94:1241-1243.
51. Puchner W, Egger P, Puhlinger F et al - Evaluation of remifentanil as single drug for awake fiberoptic intubation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002;46:350-354.
52. Lauwers M, Camu F, Breivik H et al - The safety and effectiveness of remifentanil as an adjunct sedative for regional anesthesia. *Anesth Analg*, 1999;88:134-140.
53. Servin FS, Raeder JC, Merle JC et al - Remifentanil sedation compared with propofol during regional anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002;46:309-315
54. Joo HS, Perks WJ, Kataoka MT et al - A comparison of patient-controlled sedation using either remifentanil or remifentanil-propofol for shock wave lithotripsy. *Anesth Analg*, 2001;93:1227-1232.
55. Burmeister MA, Brauer P, Wintruff M et al - A comparison of anaesthetic techniques for shockwave lithotripsy: the use of a remifentanil infusion alone compared to intermittent fentanyl boluses combined with a low dose propofol infusion. *Anaesthesia*, 2002;57:877-881.
56. Holas A, Kraft P, Marcovic M et al - Remifentanil, propofol or both for conscious sedation during eye surgery under regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 1999;16:741-748.
57. Rewari V, Mandan R, Kaul HL et al - Remifentanil and propofol sedation for retrobulbar nerve block. *Anaesth Intensive Care*, 2002;30:433-437.
58. Avramov MN, Smith I, White PF - Interactions between midazolam and remifentanil during monitored anaesthesia care. *Anesthesiology*, 1996;85:1283-1289.
59. Ramsay MAE, Macaluso A, Tillmann HA et al - Use of remifentanil in patients breathing spontaneously during monitored anaesthesia care and in the management of acute postoperative care. *Anesthesiology*, 1998;88:1124-1126.
60. Bell G T, Dickson U, Arana A et al - Remifentanil vs fentanyl/morphine for pain control during paediatric cardiac surgery. *Paed Anaesth*, 2002;12:819.
61. Ross AK, Davis PJ, Dear GD et al - Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg*, 2001;93:1393-1401.
62. Davis PJ, Lerman J, Suresh S - A randomized multicenter study of remifentanil compared with alfentanil, isoflurane, or propofol in anesthetized pediatric patients undergoing elective strabismus surgery. *Anesth Analg*, 1997;84:982-989.
63. Munoz HR, Cortinez LI, Alternatt FR et al - Remifentanil requirements during sevoflurane administration to block somatic and cardiovascular responses to skin incision in children and adults. *Anesthesiology*, 2002;97:1142-1145.
64. Davis PJ, Finkel JC, Orr RJ et al - A randomized, double-blinded study of remifentanil versus fentanyl for tonsillectomy and adenoidectomy surgery in pediatric ambulatory surgical patients. *Anesth Analg*, 2000;90:863-871.
65. Galinkin JL, Davis PJ, McGowan FX et al - A randomized multicenter study of remifentanil compared with halothane in neonates and infants undergoing pyloromyotomy. II. Perioperative breathing patterns in neonates and infants with pyloric stenosis. *Anesth Analg*, 2001;93:1387-1392.
66. Eltzschig HK, Schroeder TH, Eissler BJ et al - The effect of remifentanil on postoperative vomiting and pain in children undergoing strabismus surgery. *Anesth Analg*, 2002;94:1173-1177.
67. 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.
68. Bekker AY, Berklayd P, Osborn I et al - The recovery of cognitive function after remifentanil-nitrous oxide anesthesia is faster than after an isoflurane-nitrous oxide-fentanyl combination in elderly patients. *Anesth Analg*, 2000;91:117-122.
69. Lai A, Hung CT - Effect of age on recovery from remifentanil anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*, 2001;29:506-509.
70. 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.
71. Hoke JF, Shlugman D, David MB et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology*, 1997;87:533-541.
72. Dahaba AA, Oettl K, von Klobucar F et al - End-stage renal failure reduces central clearance and prolongs the elimination half life of remifentanil. *Can J Anaesth*, 2002;49:369-374.
73. Song D, Whitten CW, White PF - Remifentanil infusion facilitates early recovery for obese outpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*, 2000;90:1111-1113.
74. Ogunnaik BO, Jones SB, Jones DB et al - Anesthetic considerations for bariatric surgery. *Anesth Analg*, 2002;95:1793-1805.
75. Salihoglu Z, Demiroglu S, Demirkian et al - Comparison of effects of remifentanil, alfentanil and fentanyl on cardiovascular responses to tracheal intubation in morbidly obese patients. *Eur J Anaesthesiol*, 2002;19:125-128.
76. Cohen J, Royston D - Remifentanil. *Curr Opin Crit Care*, 2001;7:227-231.
77. Park GR, Evans TN, Hutchins J et al - Reducing the demand for admission to intensive care after major abdominal surgery by a change in anaesthetic practice and the use of remifentanil. *Eur J Anaesthesiol*, 2000;17:111-119.
78. Tipps LB, Coplin WM, Murry KR et al - Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanil in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery*, 2000;46:596-601.
79. Wilhelm W, Schlaich N, Harrer J et al - Recovery and neurological examination after remifentanil-desflurane or fentanyl-desflurane anaesthesia for carotid artery surgery. *Br J Anaesth*, 2001;86:44-49.
80. Mouren S, Gaertrud DW, Guerrero SP et al - The continuous recording of blood pressure in patients undergoing carotid artery surgery under remifentanil versus sufentanil analgesia. *Anesth Analg*, 2001;93:1402-1409.
81. Muchada R, Lucchesie G - Carotid endarterectomy under remifentanil. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2001;48:508-512.
82. Marrocco-Trischitta MM, Bandiera G, Camilli S et al - Remifentanil conscious sedation during regional anaesthesia for carotid endarterectomy: rationale and safety. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2001;22:405-409.
83. Balakrishnan G, Raudzens P, Samra SK et al - A comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing surgery for intracranial mass lesions. *Anesth Analg*, 2000;91:163-169.
84. Guy J, Hindman BJ, Baker KZ et al - Comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology*, 1997;86:514-524.

85. Gesztesi Z, Mootz BL, White PF - The use of remifentanil infusion for hemodynamic control during intracranial surgery. *Anesth Analg*, 1999;89:1282-1287.
86. Debailleul AM, Bortlein ML, Touzet G et al - Anesthetic particularities of stereotaxic neurosurgery. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2002;21:170-178
87. Wass CT, Grady RE, Fessler AJ et al - The effects of remifentanil on epileptiform discharges during intraoperative electrocorticography in patients undergoing epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2001; 42:1340-1344.
88. Herrick IA, Craen RA, Blume WT et al - Sedative doses of remifentanil have minimal effect on ECoG spike activity during awake epilepsy surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2002;14: 55-58.
89. Kimball-Jones PL, Schell RM, Shook JP et al - The use of remifentanil infusion to allow intraoperative awakening for intentional fracturing of the anterior cervical spine. *Anesth Analg*, 1999;89:1059-1061.
90. Chiaretti A, Pietrini D, Piastra M et al - Safety and efficacy of remifentanil in craniostomy repair in children less than 1 year old. *Pediatr Neurosurg*, 2000;33:83-88.
91. Chambers N, Lopez T, Thomas J et al - Remifentanil and the tunneling phase of paediatric ventriculoperitoneal shunt insertion. A double-blind, randomized, prospective study. *Anaesthesia* 2002;57:133-139.
92. Elliott P, O'Hare R, Bill KM et al - Severe cardiovascular depression with remifentanil. *Anesth Analg*, 2000;91:58-61.
93. Russell D, Royston D, Rees PH et al - Effect of temperature and cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of remifentanil. *Br J Anaesth*, 1997;79:456-459.
94. Howie MB, Cheng D, Newman MF et al - A randomized double-blinded multicenter comparison of remifentanil versus fentanyl when combined with isoflurane/propofol for early extubation in coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg*, 2001;92:1084-1093.
95. Mollhoff T, Herregods L, Moerman A et al - Comparative efficacy and safety of remifentanil and fentanyl in "fast track" coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth*, 2001;87:718-726.
96. Myles PS, Hunt JO, Fletcher H et al - Remifentanil, fentanyl, and cardiac surgery: a double-blinded, randomized, controlled trial of costs and outcomes. *Anesth Analg*, 2002;95:805-812.
97. Ahonen J, Olkkola KT, Verkkala K et al - A comparison of remifentanil and alfentanil for use with propofol in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg*, 2000;90:1269-1274.
98. Foubert L, Reyntjens K, De Wolf D et al - Remifentanil infusion for cardiac catheterization in children with congenital heart disease. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002;46:355-360.
99. Bedard JM, Richardson MG, Wissler RN - General anesthesia with remifentanil for cesarean section in a parturient with an acoustic neuroma. *Can J Anaesth*, 1999;46:576-580.
100. McCarroll CP, Paxton LD, Elliott P et al - Use of remifentanil in a patient with peripartum cardiomyopathy requiring caesarean section. *Br J Anaesth*, 2001;86:135-138.
101. Scott H, Bateman C, Price M - The use of remifentanil in general anaesthesia for cesarean section in a patient with mitral valve disease. *Anaesthesia*, 1998;53:695-697.
102. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA et al - Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology*, 1998;88:1467-1474.
103. Thurlow JA, Waterhouse P - Patient-controlled analgesia in labour using remifentanil in two parturients with platelet abnormalities. *Br J Anaesth*, 2000;84:411-413.
104. Medge D, Poss MJ, Dean LS et al - Prolonged intravenous remifentanil infusion for labor analgesia. *Anesth Analg*, 2002;94:918-919.
105. Olufolabi AJ, Booth JV, Wakeling HG et al - A preliminary investigation of remifentanil as a labor analgesic. *Anesth Analg*, 2000;91:606-608.
106. Volmanen P, Akural EI, Raudaskoski T et al - Remifentanil in obstetric analgesia: a dose-finding study. *Anesth Analg*, 2002;94:913-917.
107. Brada SA, Egan TD, Viscomi CM - The use of remifentanil infusion to facilitate epidural catheter placement in a parturient: a case report with pharmacokinetic simulations. *Int J Obst Anaesth*, 1998;7:124-127.
108. Gottschalk A, Freitag M, Burmeister MA et al - Analgosedation, analgesia with remifentanil in incontinence surgery via tension-free vaginal tape. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2002;37:144-148.
109. Degoute CS, Ray MJ, Manchon M et al - Remifentanil and controlled hypotension; comparison with nitroprusside or esmolol during tympanoplasty. *Can J Anaesth*, 2001;48:20-27.
110. Fragen RJ, Vilich F, Spies SM et al - The effect of remifentanil on biliary tract drainage into the duodenum. *Anesth Analg*, 1999;89:1561-1564.
111. Casati A, Albertin A, Fanelli G et al - A comparison of remifentanil and sufentanil as adjuvants during sevoflurane anesthesia with epidural analgesia for upper abdominal surgery: effects on postoperative recovery and respiratory function. *Anesth Analg*, 2000;91:1269-1273.
112. Wuesten R, Aken HV, Glass PSA et al - Assessment of depth of anesthesia and postoperative respiratory recovery after remifentanil- versus alfentanil-based total intravenous anesthesia in patients undergoing ear-nose-throat surgery. *Anesthesiology*, 2001;94:211-217.
113. Mackey JJ, Parker SD, Nass CM et al - Effectiveness of remifentanil versus traditional fentanyl-based anesthetic in high-risk outpatient surgery. *J Clin Anesth*, 2000;12:427-432.
114. Joshi GP, Jamerson BD, Roizen MF et al - Is there a learning curve associated with the use of remifentanil? *Anesth Analg*, 2000;91:1049-1055.
115. Nyssen AS - Analysis of Human Errors in Anaesthesia our Methodological Approach: from General Observations to Targeted Studies in Simulator, em: Vincent C, Mol B - Safety in Medicine. Amsterdam, Pergamon, 2000;49-63.

RESUMEN

Videira RLR, Cruz JRS - Remifentanil en la Práctica Clínica

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: *El remifentanil es el opioide más recientemente introducido en la práctica anestésica. El objetivo de ese estudio fue rever la literatura, con énfasis en la información de interés clínico publicada en el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2002.*

CONTENIDO: *Los principales estudios sobre remifentanil son descritos y agrupados por áreas de interés para la anestesia clínica. Aspectos como dosis recomendada, equipamiento y forma de uso, analgesia de transición y áreas en que el uso aún es controvertido, como para sedación, cirugía pediátrica, obstétrica y terapia intensiva, son discutidos.*

CONCLUSIONES: *El remifentanil es actualmente el opioide más adecuado para la administración por infusión venosa continua y puede hacer más eficiente la práctica clínica del anestesista a partir del momento en que sean seguidas las recomendaciones para su uso.*