

Remifentanil: O Regime de Infusão Faz Diferença na Prevenção das Respostas Circulatórias à Intubação Traqueal?*

Remifentanil: Does the Infusion Regimen Make a Difference in the Prevention of Hemodynamic Responses to Tracheal Intubation?*

Fernando Squeff Nora, TSA¹, Rodrigo Klipel², Gustavo Ayala², Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, TSA³

RESUMO

Nora FS, Klipel R, Ayala G, Oliveira Filho GR — Remifentanil: O Regime de Infusão Faz Diferença na Prevenção das Respostas Circulatórias à Intubação Traqueal?

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Os opióides em doses elevadas diminuem a resposta circulatória à intubação traqueal. Entretanto, o lento perfil de recuperação dos opióides tradicionais pode limitar a utilização em altas doses. O remifentanil possui tempo de início e de término de ação rápidos e previsíveis, o que o diferencia dos demais. O objetivo primário deste estudo foi verificar a hipótese de que não há necessidade de iniciar a administração de remifentanil antes da indução com o propofol.

MÉTODO: Foram avaliados 30 pacientes, divididos em dois grupos, que receberam anestesia geral venosa total. No Grupo 1, a infusão de remifentanil ($0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) foi iniciada dois minutos antes da indução e, no Grupo 2, juntamente com a indução. Foram avaliadas as pressões arteriais sistólica, diastólica e média (PAS, PAD, PAM), frequência cardíaca (FC), concentrações no local efetor de propofol (CEF-prop) e de remifentanil (CEF-remi) em três momentos: basal (M0); após a perda do contato verbal (M1); e após a intubação traqueal (M2).

RESULTADOS: As pressões arteriais apresentaram reduções significativas em ambos os grupos, em M1 e M2. A CEF-remi foi maior no Grupo 1, em M1 e maior, no Grupo 2, em M2 ($p < 0,05$). Houve correlações estatísticas significativas entre o índice de sobrecarga vascular (ISV) e a variação tensional sistólica após perda do contato verbal, no Grupo 1 ($r = -0,80$; $p < 0,01$), e após a intubação traqueal, no Grupo 2 ($r = -0,60$; $p < 0,01$).

CONCLUSÕES: O remifentanil, administrado dois minutos antes da indução, com o propofol, não causou proteção cardiovascular adicional às manobras de intubação traqueal. Isso sugere que o início da infusão de remifentanil dois minutos antes da indução seja desnecessário.

Unitermos: ANALGÉSICOS, Opióide: remifentanil; ANESTÉSICOS, Venoso: propofol; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Geral: venosa total.

SUMMARY

Nora FS, Klipel R, Ayala G, Oliveira Filho GR — Remifentanil: Does the Infusion Regimen Make a Difference in the Prevention of Hemodynamic Responses to Tracheal Intubation?

BACKGROUND AND OBJECTIVES: High doses of opioids decrease the hemodynamic response to tracheal intubation. However, the slow recovery profile of traditional opioids may limit the use of high doses. Remifentanil has a fast time of onset and is short acting, which differentiates it from the other drugs in this class. The primary objective of this study was to verify the hypothesis that there is no need to initiate the administration of remifentanil before the induction with propofol.

METHODS: Thirty patients, divided in two groups, who received total intravenous anesthesia, were evaluated. In Group 1, the infusion of remifentanil ($0.3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) was initiated two minutes before induction, and in Group 2, at the same time of the induction. Systolic, diastolic, and mean arterial blood pressure (SBP, DBP, MAP), heart rate (HR), concentration of propofol (CEF-prop) and remifentanil (CEF-remi) in the effector area in three moments: baseline (M0), after losing verbal contact (M1), and after tracheal intubation (M2) were evaluated.

RESULTS: There were significant reductions in blood pressure in both groups at M1 and M2. CEF-remi was greater in Group 1, at M1, and greater in Group 2, at M2 ($p < 0.05$). There was a significant statistical correlation between the vascular overload index (VOI) and the variation of the systolic pressure after the loss of verbal contact in Group 1 ($r = -0.80$; $p < 0.01$) and in Group 2 after tracheal intubation ($r = -0.60$; $p < 0.01$).

CONCLUSIONS: Remifentanil administered two minutes before induction with propofol did not offer additional cardiovascular protection to tracheal intubation. This suggests that it is not necessary to start the infusion of remifentanil two minutes before anesthetic induction.

Key Words: ANALGESICS, Opioid: remifentanil; ANESTHETICS, Intravenous: propofol; ANESTHETIC TECHNIQUES, General: total intravenous.

*Recebido do (Received from) CET/SBA Hospital de Clínicas de Porto Alegre e CET/SBA Integrado de Anestesiologia da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (SES-SC), Florianópolis, SC

1. Anestesiologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Presidente da CET/TSA da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
2. Médicos em Especialização no CET/SBA Hospital de Clínicas de Porto Alegre
3. Responsável do CET/SBA Integrado de Anestesiologia da SES-SC

Apresentado (Submitted) em 22 de maio de 2006
Aceito (Accepted) para publicação em 29 de janeiro de 2007

Endereço para correspondência (Correspondence to):
Fernando Squeff Nora
Rua Almirante Abreu, 235 — Rio Branco
90420-010 Porto Alegre, RS
E-mail: fernandosqueff@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2007

INTRODUÇÃO

Diversos autores têm descrito que a diminuição da resposta ao trauma, durante anestesia geral, pode ser obtida por meio da utilização de opióides por via venosa em doses elevadas. Entretanto, grandes doses de opióides podem ocasionar efeitos adversos importantes, além de prolongar o tempo de recuperação.

Meia-vida contexto-dependente é o tempo que um agente leva para diminuir a sua concentração plasmática para a metade daquela que vinha sendo mantida, a partir do momento em que sua administração foi interrompida. É o parâmetro mais utilizado, em anestesia venosa, para determinar o tempo previsto para o término de ação de um fármaco venoso administrado em infusão contínua¹. Concentrações plasmáticas de sufentanil, fentanil e alfentanil capazes de oferecer boa proteção aos estímulos nociceptivos intra-operatórios, durante infusão contínua, possuem meias-vidas contexto-dependentes, que variam entre 35 a 45 minutos. Por causa desse lento perfil de recuperação, associado ao aumento do número de procedimentos ambulatoriais, bem como a possibilidade de extubação precoce em procedimentos cirúrgicos de grande porte, surgiu o remifentanil. O remifentanil, pelas suas características farmacocinéticas, foi desenvolvido para administração contínua e possui tempo de início e de término de ação rápidos e previsíveis².

Entre os efeitos adversos dos opióides podem ser descritas a bradicardia, a hipotensão arterial, a rigidez de tórax, a depressão respiratória e a depressão miocárdica. Ocorrem em maior ou menor intensidade, de acordo com a velocidade de injeção, dose, estado físico, doenças concomitantes, potência e interação farmacológica. Durante a indução da anestesia geral, os opióides são utilizados no intuito de proteger as respostas à laringoscopia e intubação traqueal e devem ser utilizados com cautela. Devido ao prolongado tempo de latência de alguns opióides é rotina a utilização desses agentes minutos antes da indução. O início de ação de um opióide depende, entre outros fatores, do seu Ke_0 — variável farmacocinética que determina a velocidade na qual o opióide se desloca do plasma até o compartimento efetor ou receptor. Quanto maior a velocidade de entrada no receptor mais rápido será o início de ação. Assim, o remifentanil e o alfentanil têm início de ação mais rápido; o sufentanil e o fentanil, mais lentos^{2,3}.

Este trabalho postulou a hipótese de que não há necessidade de utilizar *bolus* iniciais ou doses iniciais em infusão contínua de remifentanil prévios à indução, uma vez que o início e o pico de ação deste fármaco são rápidos.

Foi objetivo secundário determinar se a utilização de remifentanil, prévia à indução, causaria maior depressão hemodinâmica quando comparada à utilização concomitante ao início da indução.

MÉTODO

Com aprovação do Comitê de Ética e consentimento informado, 30 pacientes participaram do estudo, todos em regime ambulatorial, com tempo de jejum adequado. Nenhum paciente recebeu medicação pré-anestésica. Após monitoração com aparelho não-invasivo para a medida da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), oxímetro de pulso e eletrocardiografia na derivação D_{II} para análise do eletrocardiograma e da frequência cardíaca (FC), foi realizada venoclise com cateter 20G e solução fisiológica a 0,9% administrada com a máxima vazão permitida pelo dispositivo em todos os casos. Foi utilizada uma solução de remifentanil, por via venosa, na concentração de $0,1 \text{ mg.mL}^{-1}$. A velocidade de infusão do remifentanil foi de $0,3 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ com auxílio de uma bomba de infusão mecânica (Santronic®) em ambos os grupos. Os pacientes foram divididos, por sorteio, em dois grupos. No Grupo 1 ($n = 16$), quando os pacientes chegavam à sala cirúrgica, foram anotadas as PAS, PAD, PAM e FC com o paciente acordado — medida basal (M0). A infusão de remifentanil era iniciada dois minutos antes da indução e foram anotadas as PAS, PAD, PAM, FC e a dose infundida de remifentanil em mL. Posteriormente, foram estimadas quais as concentrações eram obtidas no compartimento efetor (CEF-remi) de acordo com o tempo de infusão^{4,5}. Esses dados foram fornecidos por meio da utilização de um *software* chamado TIVATRAINER®, cujos parâmetros farmacocinéticos utilizados para o cálculo das concentrações previstas estão descritos na tabela I. Após este período de dois minutos foi iniciada a infusão de propofol com auxílio de bomba de infusão alvo-controlada (Diprifusor®). O alvo plasmático de propofol inicial foi de $4 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$ com o tempo de infusão no modo *flash*. A concentração no local efetor foi fornecida pela bomba de propofol. Para o propofol, o modelo farmacocinético de previsão da concentração no local efetor foi o mesmo incorporado à bomba de infusão e descrito por Marsh e col.^{6,7}, cujos atributos estão descritos na tabela I. Quando o paciente perdia o contato verbal eram anotadas PAS, PAD, PAM, FC, volume infundido de remifentanil (mL) e concentração de propofol no local efetor (fornecido pela bomba de infusão) (M1). Após a perda do contato verbal era administrado rocuroônio, por via venosa, na dose de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$. A ventilação manual com oxigênio e por máscara facial foi iniciada e mantida até que a concentração estimada de propofol no local efetor alcançasse $2,7 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$. Neste momento, a intubação traqueal foi realizada. Imediatamente após foram anotados PAS, PAD, PAM, FC e volume de remifentanil infundido em mL (M2). O estudo foi interrompido após essas medidas e a anestesia seguia conforme preferência do anestesiológico. No Grupo 2 ($n = 14$) os mesmos dados foram coletados nos mesmos momentos (M0, M1 e M2). A única diferença no Grupo 2 foi que o início da infusão de remifentanil ocorria concomitantemente ao início da infusão de propofol.

Tabela I – Parâmetros Farmacocinéticos para Infusão Contínua de Remifentanil e Propofol

| Variável Farmacocinética | Remifentanil 4,5 | Propofol 6,7 |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| T1/2 Ke0 | 1,5 min | 2,6 min |
| K12 | 0,294 min ⁻¹ | 0,112 min ⁻¹ |
| K21 | 0,169 min ⁻¹ | 0,055 min ⁻¹ |
| K13 | 0,011 min ⁻¹ | 0,042 min ⁻¹ |
| K31 | 0,01 min ⁻¹ | 0,003 min ⁻¹ |
| K10 | 0,472 min ⁻¹ | 0,119 min ⁻¹ |
| Vd1 | 5,031 L | 18,411 L |
| Vd2 | 8,748 L | 37,492 L |
| Vd3 | 5,42 L | 46,286 L |
| CL1 | 142,506 L.h ⁻¹ | 131,457 L.h ⁻¹ |
| CL2 | 88,686 L.h ⁻¹ | 123,724 L.h ⁻¹ |
| CL3 | 3,272 L.h ⁻¹ | 46,286 L.h ⁻¹ |

T1/2 Ke0 = tempo médio para equilíbrio entre a concentração plasmática e no compartimento efetor; K = constante de tempo de transferência entre os compartimentos, cujos números representam os compartimentos e a direção da transferência; Vd = volume de distribuição, os números representam os compartimentos; CL = depuração, os números representam os compartimentos.

Para a análise demográfica foi utilizado o teste *t* de Student (variáveis contínuas) e teste Exato de Fisher (variáveis categóricas). As comparações entre os grupos, em cada momento do estudo (intergrupos) e dos momentos dentro de cada grupo (intragrupo) foram feitas com Análise de Variância bifatorial para medidas repetidas seguida pelo teste *post hoc*

de Student-Newman-Keuls para PAS, PAD, PAM, FC e CEF-remi (M1 e M2, apenas). Foi calculado o Delta PAS através do cálculo: $\Delta \text{PAS} = ((\text{PAS momento} - \text{PAS basal}) / \text{PAS basal}) \times 100$. O cálculo do índice de sobrecarga vascular ($\text{ISV} = 1,33 \text{ PAS} - 0,33 \text{ PAD} - 133$) também foi realizado⁸. Foi realizada análise de regressão linear entre ISV e CEF-remi (independentes) e Delta PAS nos momentos M1 e M2 em cada grupo.

RESULTADOS

Os grupos foram demograficamente homogêneos (Tabela II). As pressões arteriais sistólica, diastólica e média apresentaram reduções com diferença estatística significativa em ambos os grupos, após a perda do contato verbal (M1) e após a intubação traqueal (M2), quando comparadas às medidas basais (M0), sem diferenças entre os grupos (Figuras 1 a 3). Não ocorreram diferenças na frequência car-

Tabela II – Dados Demográficos

| | Grupo 1 | Grupo 2 | p |
|--------------------------------|---------------|---------------|------|
| Idade (anos)* | 38,19 ± 19,83 | 42,86 ± 17,63 | 0,68 |
| Sexo (M/F) | 12 / 4 | 12 / 2 | 0,39 |
| Estado físico ASA (I/II) | 9 / 7 | 8 / 6 | 0,62 |
| Peso (kg)* | 62,13 ± 13,06 | 66 ± 14,48 | 0,70 |
| Altura (cm)* | 164 ± 8 | 161 ± 8 | 0,96 |
| Índice de sobrecarga vascular* | 27,38 ± 29,86 | 22,42 ± 21,37 | 0,23 |

* Valores Expressos em Média ± DP

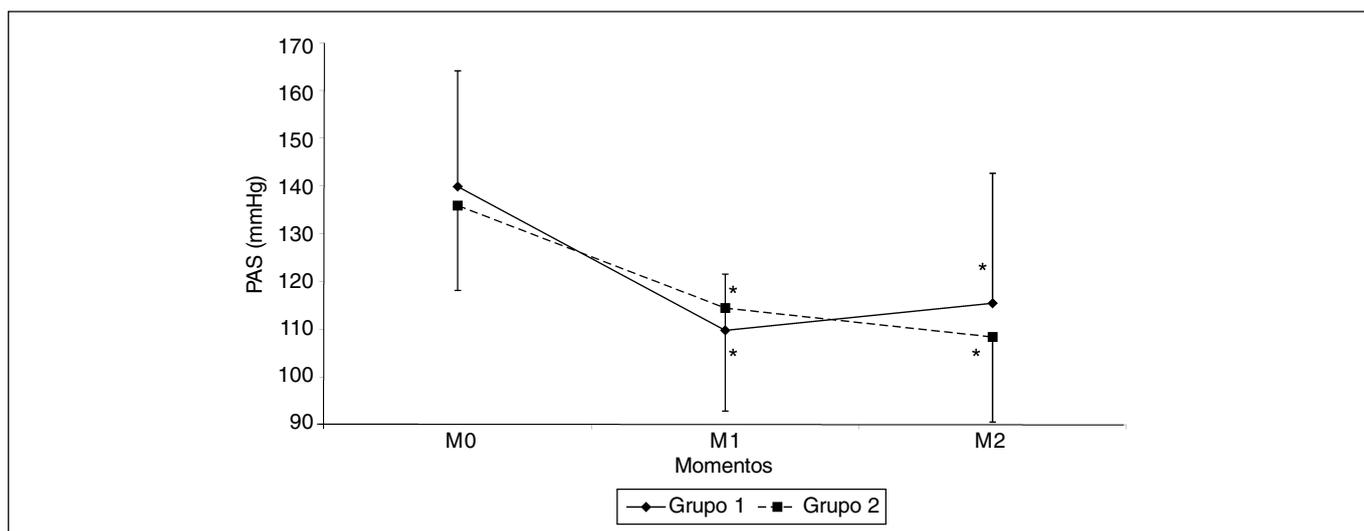


Figura 1 – Pressão Arterial Sistólica. Foram observadas diminuições com diferença estatística significativa entre os valores médios de PAS após a indução (M1) e após a intubação traqueal (M2) em ambos os grupos, sem diferenças significativas nas comparações intergrupos. * = p < 0,05 comparado a M0

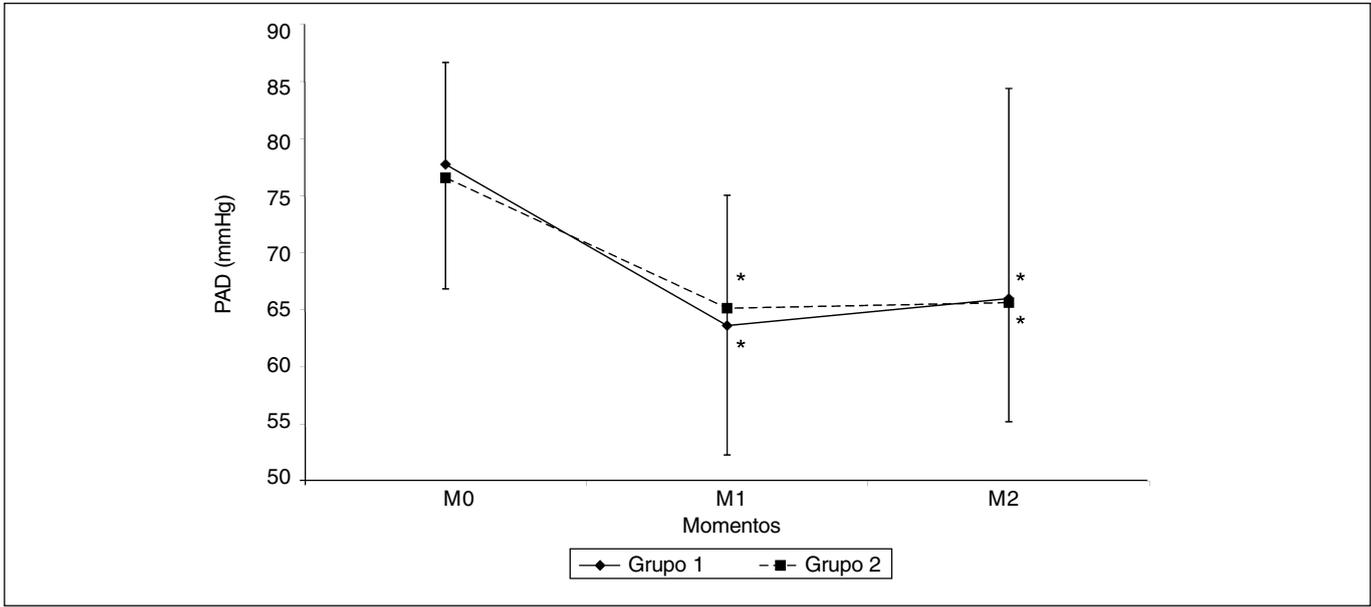


Figura 2 – Pressão Arterial Diastólica. Foram observadas diminuições com diferença estatística significativa entre os valores médios de PAD após a indução (M1) e após a intubação traqueal (M2) em ambos os grupos, sem diferenças significativas nas comparações intergrupos. * = $p < 0,05$ comparado a M0

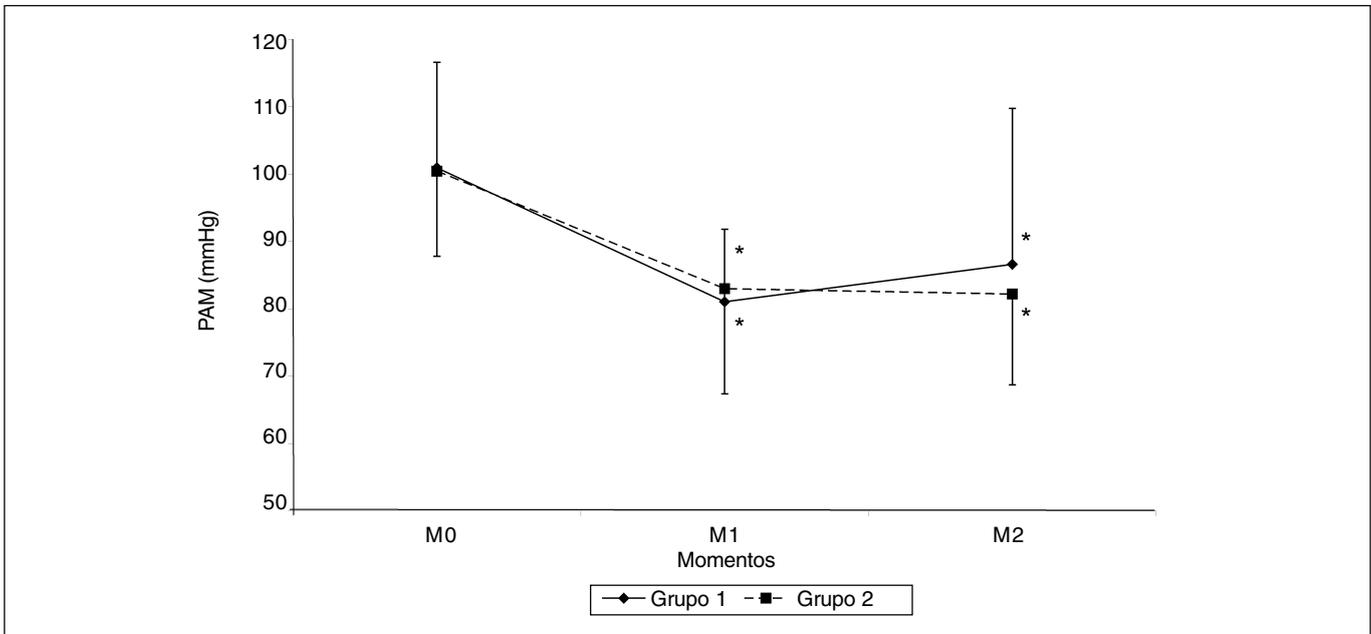


Figura 3 – Pressão Arterial Média. Foram observadas diminuições com diferença estatística significativa entre os valores médios de PAM após a indução (M1) e após a intubação traqueal (M2) em ambos os grupos, sem diferenças significativas nas comparações intergrupos. * = $p < 0,05$ comparado a M0

díaca em nenhum momento e nem entre os grupos (Figura 4). A análise do Delta PAS não apresentou diferença estatística em nenhum momento e nem mesmo entre os grupos (Figura 5). A CEF-remi apresentou diferença estatística entre os grupos e entre os momentos avaliados. Após

a perda do contato verbal (M1), a CEF-remi foi maior (4 - 5,8 ng.mL^{-1}) no Grupo 1 (remifentanil iniciado dois minutos antes da indução) quando comparada ao Grupo 2 (3,0 - 6,5 ng.mL^{-1}). Após a intubação traqueal (M2), a CEF-remi foi menor no Grupo 1 quando comparada ao Grupo 2 (Figura 6).

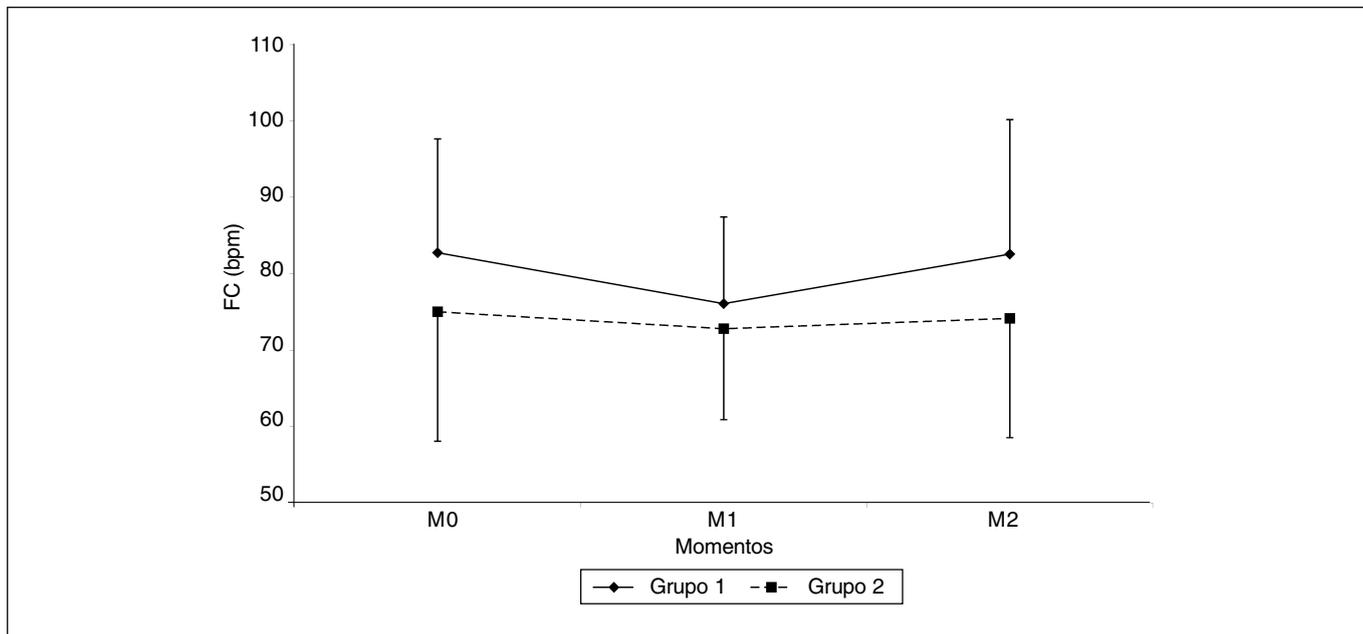


Figura 4 – Freqüência Cardíaca. Não foi observada diferença estatística significativa entre os valores médios de FC após a indução (M1) e após a intubação traqueal (M2) em ambos os grupos, sem diferenças significativas nas comparações intergrupos.

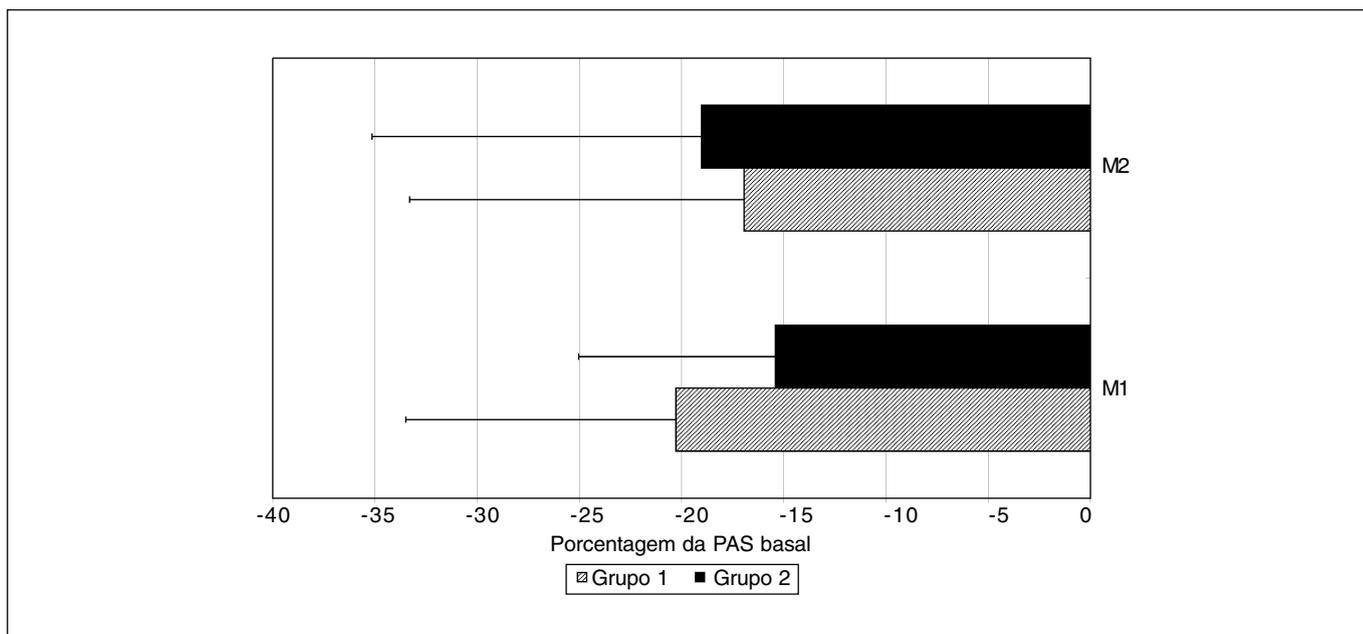


Figura 5 – Percentuais de Variação Tensional Sistólica após a Indução (M1) e após a Intubação Traqueal (M2). Não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os valores médios da variação tensional sistólica após a indução (M1) e após a intubação traqueal (M2) nas comparações inter-grupos.

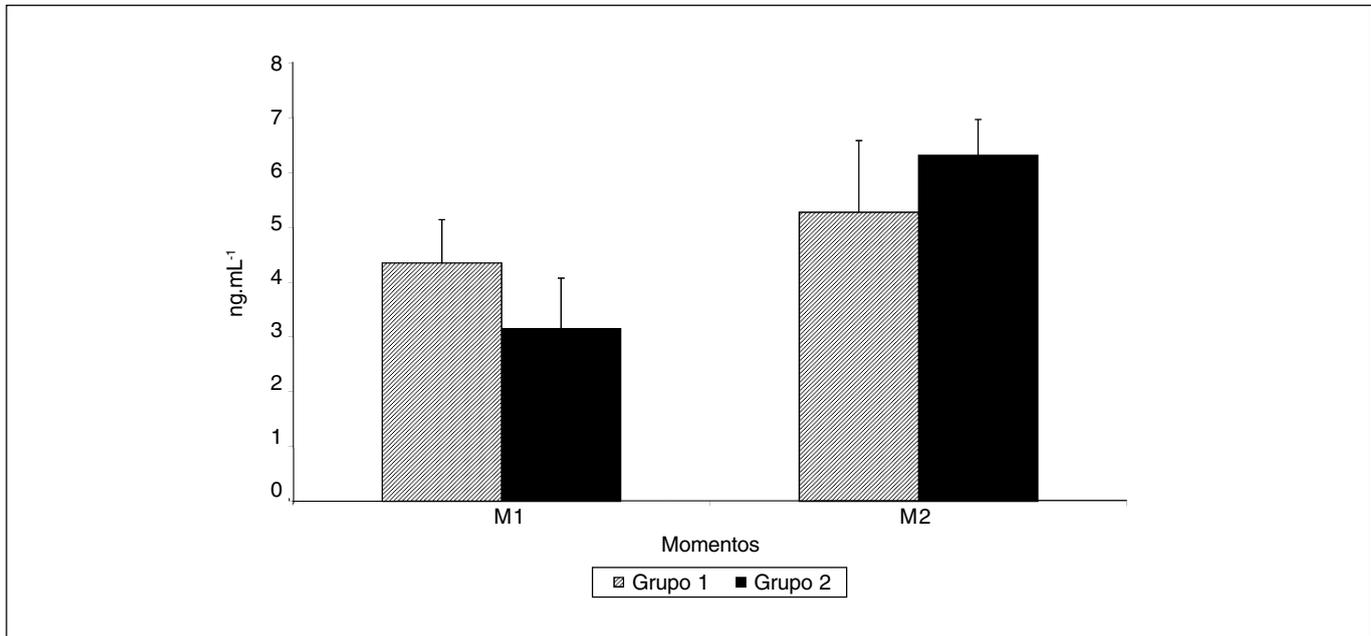


Figura 6 – Concentrações Estimadas de Remifentanil no Compartimento Efetor (CEF-remi) após a Indução (M1) e após a Intubação Traqueal (M2). Não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os valores médios das concentrações estimadas de remifentanil no compartimento efetor (CEF-remi) após a indução (M1) e após a intubação traqueal (M2) nas comparações intergrupos.

Houve correlações estatísticas significativas entre o ISV e a variação tensional sistólica após perda do contato verbal, no Grupo 1 ($r = -0,80$; $p < 0,01$) e após a intubação traqueal, no Grupo 2 ($r = -0,60$; $p < 0,01$) (Figura 5).

DISCUSSÃO

As alterações hemodinâmicas decorrentes da indução anestésica durante anestesia geral são comuns. A utilização de opióides durante a indução, entre outros aspectos, ajuda a bloquear os reflexos decorrentes da laringoscopia e da intubação traqueal. Os maiores problemas associados aos opióides relacionam-se às doses necessárias para a obtenção de proteção adequada e aos efeitos cardiovasculares decorrentes do aumento da dose. Para uma proteção mais efetiva contra os reflexos de laringoscopia e intubação traqueal são necessárias doses maiores. Os opióides de longa duração de ação, utilizados em doses maiores, podem causar bradicardia e hipotensão arterial, além de depressão respiratória tardia. O remifentanil, um opióide de início e de término de ação rápidos, pode ser uma opção vantajosa, quando comparado aos demais opióides em uso clínico. As formas de administração e as doses de remifentanil a serem utilizadas em anestesia geral são motivos de controvérsia. Alguns autores sugerem doses de infusão elevadas ($1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) e outros recomendam doses menores ($0,3$ a $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)⁹⁻¹¹. O momento para o início da administração de remifentanil não tem sido descrito pela literatura. Nas condições deste estudo, foi possível demons-

trar que, quando a administração de remifentanil foi feita dois minutos antes da indução com o propofol, não houve proteção cardiovascular adicional às manobras de intubação traqueal. A administração prévia de remifentanil não causou alterações circulatórias diferentes das causadas pela administração simultânea do propofol. Isso sugere que a administração de remifentanil dois minutos antes da indução anestésica é desnecessária. A hipótese de que a administração prévia de remifentanil pudesse ocasionar maior depressão cardiovascular não foi comprovada muito embora as correlações entre o ISV e a variação tensional sistólica tenham sido significativas em alguns momentos. Assim, nos pacientes que recebiam remifentanil, dois minutos antes da indução, durante a perda do contato verbal (M1), o índice de sobrecarga ventricular associou-se inversamente com a diminuição tensional sistólica. A mesma correlação de ISV e Delta PAS pôde ser observada no Grupo 2 após a intubação traqueal. Note-se que, no Grupo 2, após a intubação traqueal, a CEF-remi foi mais elevada quando comparada ao Grupo 1, o que poderia explicar a maior redução da tensão sistólica nesses pacientes. Foi surpresa uma CEF-remi maior no grupo de pacientes em que o tempo de infusão foi menor.

Tal fato pode ser explicado pela forma como as simulações para a obtenção das CEF-remi foram realizadas. Os volumes de remifentanil administrados no momento das medidas foram usados para obter, através da simulação, as CEF-remi. Embora não tenha ocorrido diferença estatística entre os grupos quando comparadas as idades, quando a simu-

lação é realizada no TIVATRAINER, ele altera os parâmetros farmacocinéticos como volume de distribuição nos compartimentos e Ke_0 , quando a idade do paciente é informada. Dessa forma, pacientes acima de 50 anos possuem volumes de distribuição no primeiro compartimento e Ke_0 menores quando comparados aos pacientes mais jovens. Neste estudo, a dose administrada de remifentanil foi a mesma para ambos os grupos, o que pode ter ocasionado uma maior concentração plasmática no Grupo 2, a despeito do tempo de infusão, por causa da idade. Embora o estudo não tenha encontrado diferenças importantes entre os grupos quando analisou as idades, as médias de idades maiores no Grupo 2 podem ter ocasionado esse resultado, uma vez que o simulador altera os parâmetros farmacocinéticos, para o remifentanil, quando a idade é informada. O aumento do tamanho da amostra talvez pudesse evidenciar isso. Ainda assim, esse resultado reforça de forma muito importante a necessidade da utilização de bombas de infusão alvo-controladas para o remifentanil. Muito embora os perfis de início e de término de ação do remifentanil sejam pouco alterados pelas doses utilizadas, as alterações nas concentrações no local efetor geradas por causa da idade justificam a correção desta variável no cálculo das doses de infusão a fim de diminuir os efeitos colaterais resultantes da utilização do remifentanil. De fato, diversos autores têm demonstrado que as doses de remifentanil, durante a indução, em pacientes acima de 50 anos devem ser reduzida em 50%, e para pacientes acima de 80 anos em até 66%¹². O número absoluto de pacientes acima de 50 anos, no Grupo 2, foi maior que no Grupo 1, no entanto as doses administradas não foram reduzidas. Quando a simulação foi realizada para a obtenção da CEF-remi, as concentrações geradas nos pacientes acima de 50 anos foram maiores, o que explica a diferença do Grupo 2 em relação ao Grupo 1, independentemente do tempo de infusão. A diluição elevada de remifentanil ($0,1 \text{ mg.mL}^{-1}$) utilizada no estudo pode ter limitado a vazão da bomba de infusão e, por isso, ter gerado variações maiores nos volumes administrados ao longo do tempo. Isso pode ter ocasionado maior distorção na extrapolação do volume administrado para posterior simulação para a obtenção da CEF-remi. A distorção farmacocinética ocasionada pela variabilidade interpessoal e pelo modelo farmacocinético utilizado são outros fatores que podem ter contribuído para esses resultados. Diversos autores ressaltam a importância da utilização de sistemas de infusão computadorizados para os fármacos venosos a fim de evitar flutuações nos níveis plasmáticos durante anestesia venosa total^{12,13}. As variações hemodinâmicas encontradas foram significativas e semelhantes em ambos os grupos e compatíveis com as descritas na literatura. Da mesma forma, há controvérsias em relação à utilização de *bolus* de remifentanil durante a indução anestésica^{11,14,15}.

Glass e col. descreveram que doses mínimas de infusão entre $0,1$ a $0,3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ de remifentanil devem ser administradas durante a indução anestésica a fim de manter adequa-

da proteção^{3,9}. Myre e col., estudando dois regimes diferentes de administração de remifentanil, encontraram resultados semelhantes quanto à proteção dos reflexos de IOT¹⁶. A dose administrada por esses autores foi de $0,13 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ em um grupo de pacientes e de $0,39 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ em outro grupo. Perceba que eles utilizaram a segunda casa decimal, para mostrar as doses administradas em cada grupo. Pequenas variações na administração do remifentanil são responsáveis por rápidas e maiores variações na concentração plasmática deste fármaco devido ao perfil de distribuição. Nas condições deste estudo, concluiu-se que a administração prévia de remifentanil não causou alterações circulatórias diferentes das que ocorreram quando o remifentanil foi iniciado concomitantemente ao propofol. As alterações circulatórias, após a intubação traqueal, foram as mesmas, independentemente do momento de início de infusão do remifentanil. A maior incidência de bradicardia e hipotensão arterial, com a administração prévia do remifentanil, não se confirmou, conforme suspeita inicial. A administração simultânea de remifentanil, durante a indução, foi tão eficaz quanto a administração prévia. Ocorreram reduções significativas da PAS, da PAD, e da PAM após a indução e após a intubação traqueal em ambos os grupos. O índice de sobrecarga vascular prediz a redução tensional sistólica após a indução apenas quando o remifentanil é administrado antes. Quando ele é administrado simultaneamente, só prediz a redução tensional sistólica após a intubação traqueal. A medida direta da concentração plasmática poderia explicar esse resultado.

Este estudo permitiu concluir que a administração prévia de remifentanil durante a indução não ocasionou benefícios adicionais quando comparada a administração concomitante à indução. A administração prévia de remifentanil não causou maior depressão cardiovascular quando a administração foi comparada concomitante à indução. A correção dos parâmetros farmacocinéticos de infusão do remifentanil, de acordo com a idade, realizada pelas bombas de infusão alvo-controladas podem fazer diferença quando comparadas com as infusões manuais.

Remifentanil: Does the Infusion Regimen Make a Difference in the Prevention of Hemodynamic Responses to Tracheal Intubation?

Fernando Squeff Nora, TSA, M.D.; Rodrigo Klipel, M.D.; Gustavo Ayala, M.D.; Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Several authors have described that the reduction of the response to trauma during general anesthesia may be obtained

by the use of high doses of intravenous opioids. However, high doses of opioids may cause important side effects, besides prolonging recovery time.

Context-dependent half-life is the time it takes to decrease the plasma concentration of an agent to half of what had been maintained after its administration has been discontinued. It is the parameter used most often, in intravenous anesthesia to determine the predicted time to the end of the action of a drug administered by continuous intravenous infusion¹. Plasma concentrations of sufentanil, fentanyl, and alfentanil capable of providing good protection against intraoperative nociceptive stimuli, during continuous infusion, present context-dependent half-lives that vary from 35 to 45 minutes. Due to this slow recovery profile, associated with an increase in the number of outpatient procedures, as well as the possibility of early extubation in large size surgeries, remifentanil was developed. Due to its pharmacokinetic characteristics, it was developed for continuous administration, which demonstrated predictable fast onset and end of action².

Among the adverse effects of opioids are bradycardia, hypotension, thoracic rigidity, respiratory depression, and myocardial depression. Their severity varies according to the speed of the injection, dose, physical status, concurring diseases, potency, and pharmacologic interaction. During induction of general anesthesia, opioids are used to protect against the responses to laryngoscopy and intubation, and should be used carefully. Due to the prolonged latency time of some opioids, they are routinely used a few minutes before induction. The onset of action of an opioid depends, among other factors, on its Ke_0 — pharmacokinetics variable that determines the speed in which an opioid moves from the plasma to the effector or receptor compartment. The faster the speed of entrance in the receptor, the faster the onset of action. Thus, remifentanil and alfentanil have a faster onset of action, while sufentanil and fentanyl have a slower onset of action^{2,3}. This work postulated the hypothesis that it is not necessary to administer an initial bolus or initial doses in continuous infusion of remifentanil before induction, once its onset of action and peak action are fast.

The secondary objective of this work was to determine whether the use of remifentanil before induction would cause greater hemodynamic depression when compared with its administration at the beginning of induction.

METHODS

After approval by the Ethics committee and signing of the informed consent, 30 patients were enrolled in the study, as outpatients, after the appropriate time of fasting. Patients did not receive any preanesthetic medication. Monitoring included non-invasive systolic (SBP), diastolic (DBP), and mean arterial (MAP) blood pressure, pulse oxymetry, electrocardiogram on D_{II} derivation, and heart rate (HR). Venoclysis was performed with a 20G catheter and normal saline was

administered at the highest rate allowed by the device in every patient. Intravenous remifentanil was used at a concentration of $0.1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$. It was administered at $0.3 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ with a mechanical infusion pump (Santronic®) in both groups. Patients were randomly divided in two groups. When the patients in Group 1 ($n = 16$) arrived at the operating room, SBP, DBP, MAP, and HR were recorded with the patient awake — baseline measurements (M_0). The infusion of remifentanil was initiated two minutes before induction and SBP, DBP, MAP, HR, and the dose of remifentanil infused in mL were recorded. Afterwards, the concentrations obtained in the effector (CEF-remi) compartment were calculated based on the time of infusion^{4,5}. These data were obtained using a software called TIVATRAINER®, whose pharmacokinetic parameters used to calculate the concentrations expected are described in table I. After this two-minute period, the infusion of propofol was initiated with a target-controlled infusion pump (Diprifusor®). The initial plasma target of propofol was $4 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ with the infusion time on the flash mode. The concentration in the effector area was provided by the propofol pump. For propofol, the pharmacokinetic model to predict the concentration on the effector area was the same incorporated to the infusion pump and described by Marsh et al.^{6,7}, whose attributes are described in table I. When the patient lost verbal contact, SBP, DBP, MAP, HR, volume of remifentanil infused (mL), and concentration of propofol in the effector area (provided by the infusion pump) were recorded (M_1). After losing verbal contact, $0.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ of rocuronium

Table I – Pharmacodynamic Parameters for the Continuous Infusion of Remifentanil and Propofol

| Pharmacokinetic Variable | Remifentanil ^{4,5} | Propofol ^{6,7} |
|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| T1/2 Ke_0 | 1.5 min | 2.6 min |
| K12 | 0.294 min^{-1} | 0.112 min^{-1} |
| K21 | 0.169 min^{-1} | 0.055 min^{-1} |
| K13 | 0.011 min^{-1} | 0.042 min^{-1} |
| K31 | 0.01 min^{-1} | 0.003 min^{-1} |
| K10 | 0.472 min^{-1} | 0.119 min^{-1} |
| Vd1 | 5.031 L | 18.411 L |
| Vd2 | 8.748 L | 37.492 L |
| Vd3 | 5.42 L | 46.286 L |
| CL1 | $142.506 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ | $131.457 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ |
| CL2 | $88.686 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ | $123.724 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ |
| CL3 | $3.272 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ | $46.286 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ |

T1/2 Ke_0 = mean time to achieve the concentration equilibrium between the plasma and the effector compartment; K = time constant of transference between compartments whose numbers represent the compartments and the direction of transference; Vd = volume of distribution, numbers represent the compartments; CL = clearance, numbers represent the compartments.

was administered intravenously. Manual ventilation with oxygen using a facemask was initiated and maintained until the estimated concentration of propofol in the effector area achieved $2.7 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. At this moment, the patient was intubated. SBP, DBP, MAP, HR, and volume of remifentanil in mL were recorded immediately afterwards (M2). The study was interrupted after those measurements were obtained and the anesthesia proceeded according to the preference of the anesthesiologist. In Group 2 (n = 14), the same data were collected at the same moments (M0, M1, and M2). The only difference was that the infusion of remifentanil was initiated at the same time as the infusion of propofol.

The test *t* Student (continuous variables) and Fisher Exact test (categorical variables) were used to analyze the demographic data. The comparison between groups at each moment of the study (intergroups) and of the moments in each group (intragroup) was done by the bifatorial Analysis of Variance for repeated measurements followed by the *post hoc* Student-Newman-Keuls test for SBP, DBP, MAP, HR, and CEF-remi (M1 and M2 only). The Delta SBP was calculated according to the formula: $\text{Delta SBP} = ((\text{SBP at the moment} - \text{baseline SBP}) / \text{baseline SBP}) \times 100$. The vascular overload index was also calculated ($\text{VOI} = 1.33 \text{ SBP} - 0.33 \text{ DBP} - 133$)⁸.

Linear regression analysis between VOI and CEFI-remi (independent) and Delta SBP at M1 and M2 in each group was also done.

RESULTS

Both groups were demographically homogenous (Table II). The systolic, diastolic, and mean arterial blood pressures

Table II – Demographic Data

| | Group 1 | Group 2 | p |
|-------------------------------|---------------|---------------|------|
| Age (years)* | 38.19 ± 19.83 | 42.86 ± 17.63 | 0.68 |
| Gender (M/F) | 12 / 4 | 12 / 2 | 0.39 |
| Physical Status ASA (I/II) | 9 / 7 | 8 / 6 | 0.62 |
| Weight (kg)* | 62.13 ± 13.06 | 66 ± 14.48 | 0.70 |
| Height (cm)* | 164 ± 8 | 161 ± 8 | 0.96 |
| Vascular overload index* | 27.38 ± 29.86 | 22.42 ± 21.37 | 0.23 |

* Values expressed as Mean ± SD

presented statistically significant reductions in both groups after loss of verbal contact (M1) and after tracheal intubation (M2) when compared with baseline measurements (M0), but there were no differences between the groups (Figures 1 to 3). There were no differences in heart rate at any time and between both groups (Figure 4). Analysis of Delta SBP did not show any statistically significant difference at any time or between both groups (Figure 5). CEF-remi showed statistically significant differences between the groups and at the moments evaluated. After loss of verbal contact (M1), CEF-remi was greater (4 - 5.8 ng.mL⁻¹) in Group 1 (remifentanil was initiated two minutes before induction) when compared with Group 2 (3.0 - 6.5 ng.mL⁻¹). After tracheal intubation (M2), CEF-remi was smaller in Group 1 than in Group 2 (Figure 6). There were statistically significant correlations between VOI and the variation of systolic blood pressure after loss of

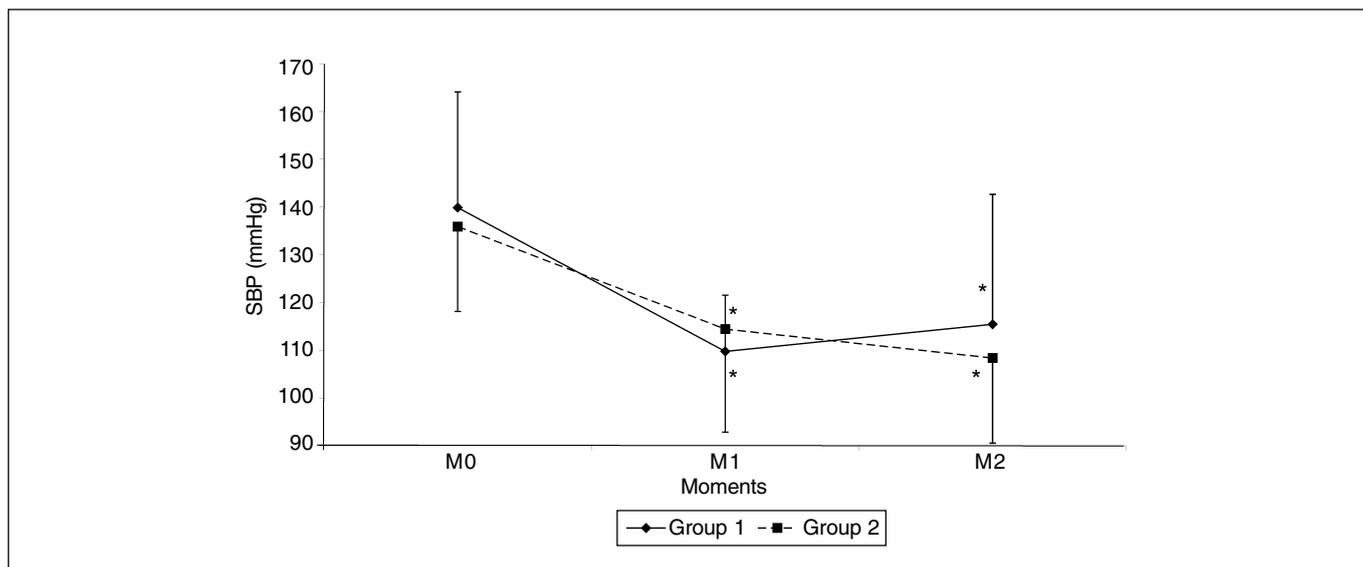


Figure 1 – Systolic Blood Pressure. There were statistically significant reductions among the mean values of SBP after induction (M1) and after tracheal intubation (M2) in both groups, but no statistically significant differences intergroups.

* = p < 0.05 compared to M0

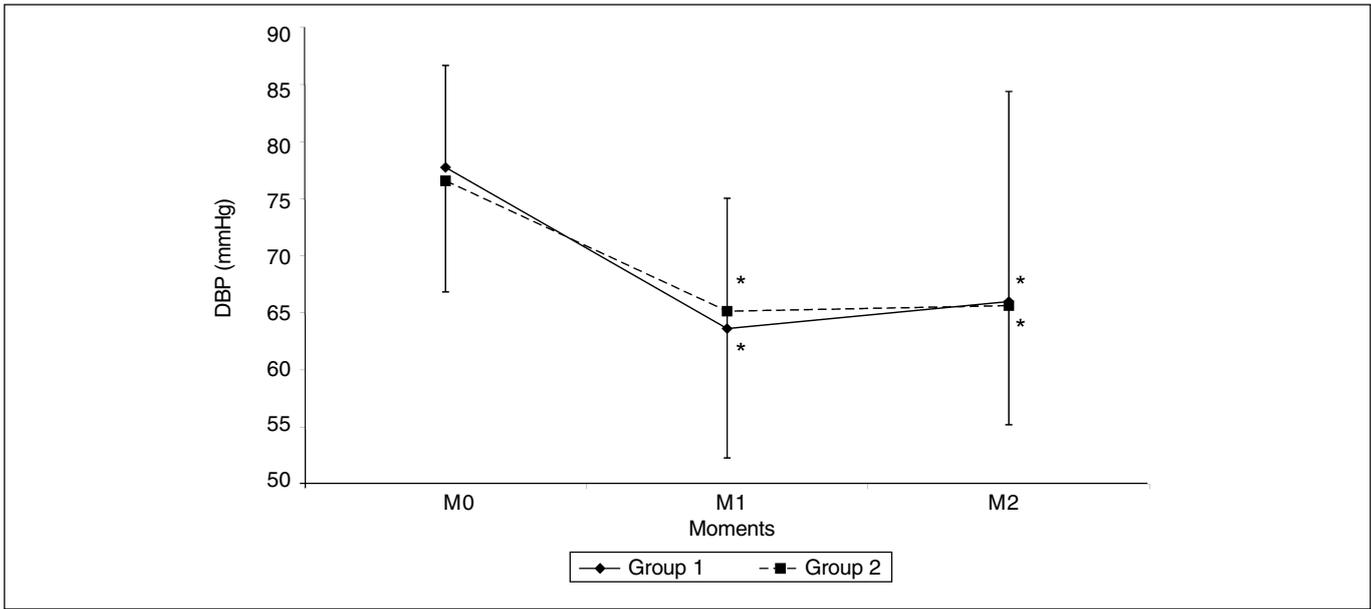


Figure 2 – Diastolic Blood Pressure. There were statistically significant differences between the mean values of DBP after induction (M1) and after intubation (M2) in both groups, but no statistically significant differences intergroups.
 * = p < 0.05 compared with M0

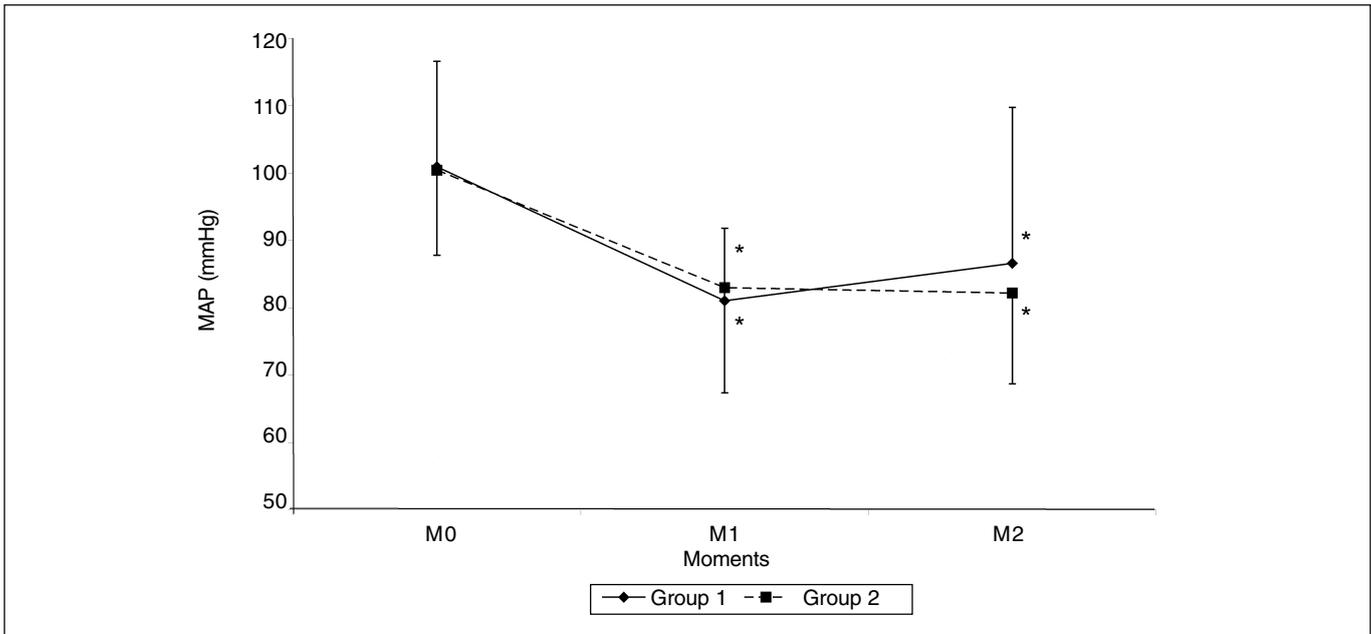


Figure 3 – Mean Arterial Pressure. There were statistically significant differences between the mean values of MAP after induction (M1) and after tracheal intubation (M2) in both groups, without statistically significant differences intergroups.
 * = p < 0.05 compare with M0

REMIFENTANIL: DOES THE INFUSION REGIMEN MAKE A DIFFERENCE IN THE PREVENTION OF HEMODYNAMIC RESPONSES TO TRACHEAL INTUBATION?

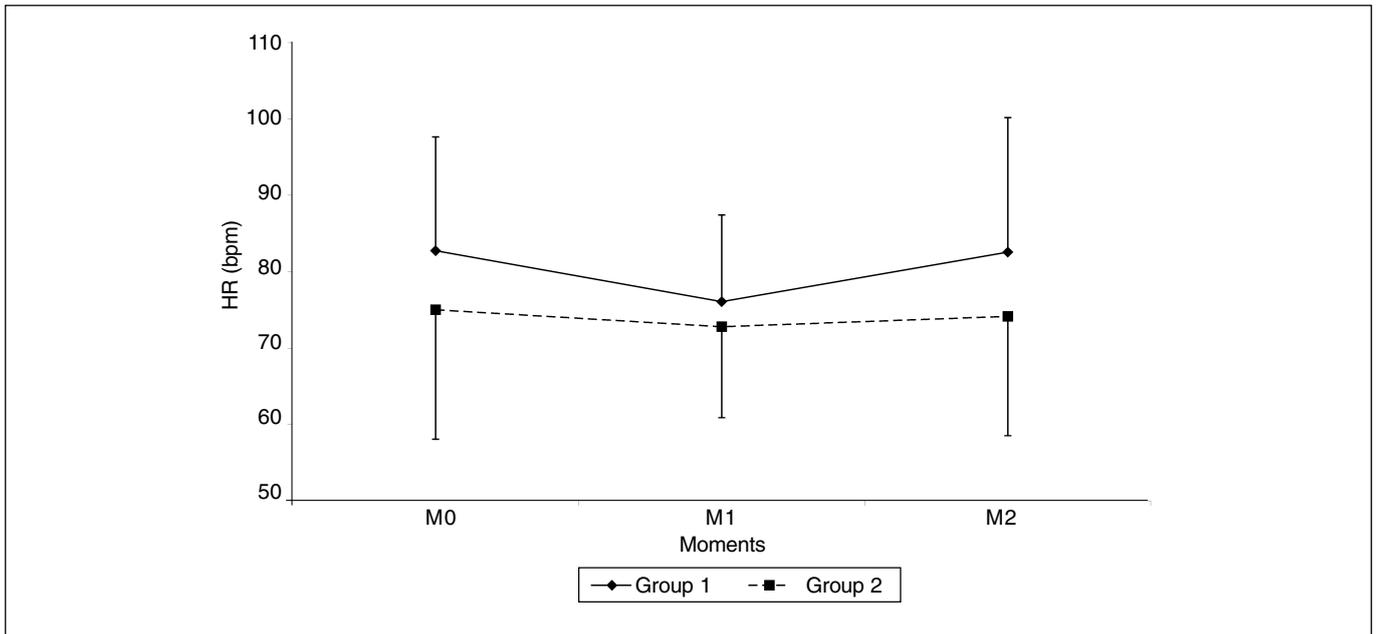


Figure 4 – Heart Rate. There were no statistically significant differences between the mean HR values after induction (M1) and after tracheal intubation (M2) in both groups or in the intergroup comparison.

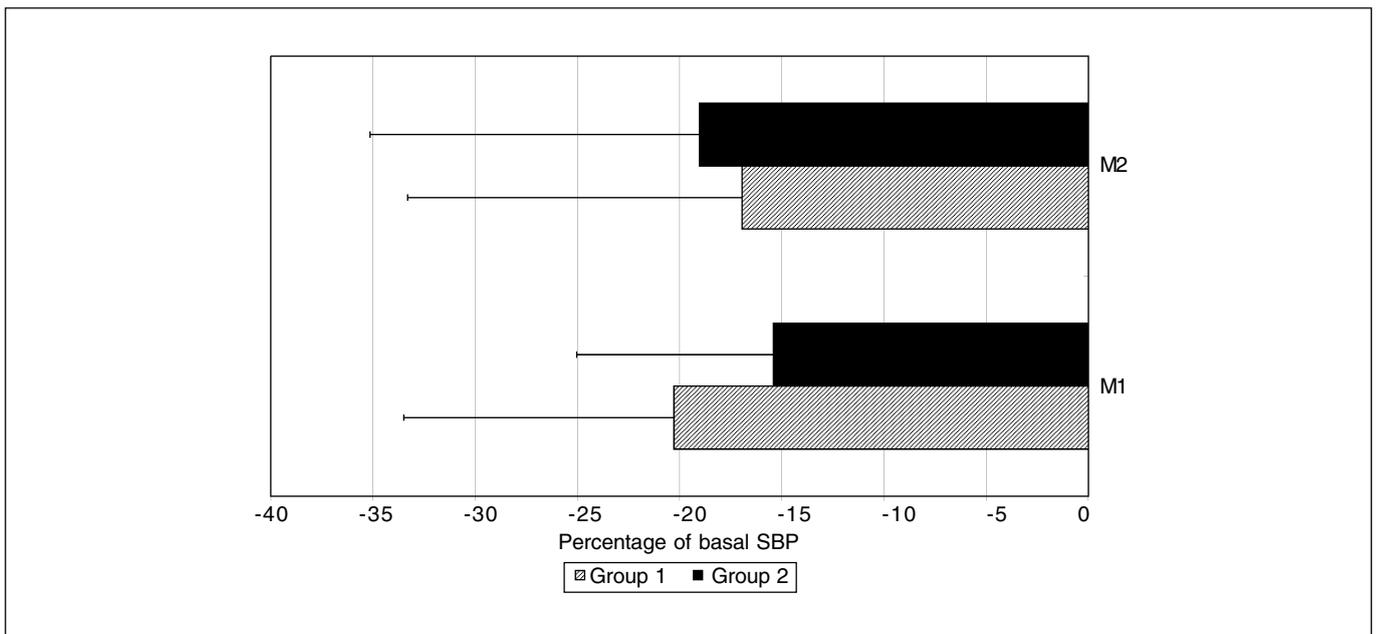


Figure 5 – Percentage of the Variation of Systolic Pressure After Induction (M1) and After Tracheal Intubation (M2). There were no statistically significant differences between the mean values of the variation of systolic pressure after induction (M1) and after tracheal intubation (M2) in the intergroup comparison.

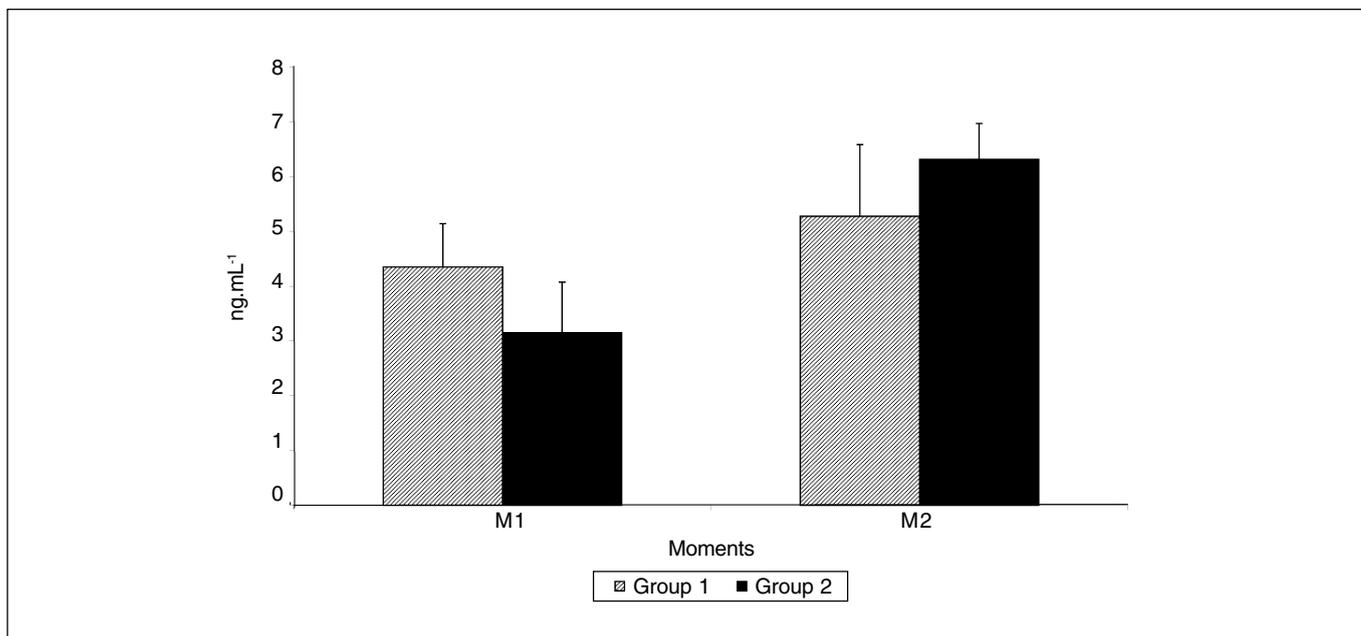


Figure 6 – Estimated Remifentanil Concentration in the Effector Compartment (CEF-remi) after Induction (M1) and after Intubation (M2). There were no statistically significant differences between the mean values of the estimated concentrations of remifentanil in the effector compartment (CEF-remi) after induction (M1) and after tracheal intubation (M2) in the intergroup comparison.

verbal contact, in Group 1 ($r = -0.80$; $p < 0.01$), and after tracheal intubation in Group 2 ($r = -0.60$; $p < 0.01$) (Figure 5).

DISCUSSION

Hemodynamic changes secondary to anesthetic induction during general anesthesia are common. The use of opioids during induction, among other aspects, helps to block the reflexes secondary to laryngoscopy and tracheal intubation. The major problems associated with the use of opioids are related to the doses needed to achieve adequate protection and to the cardiovascular effects secondary to increasing the dose. Higher doses are necessary for a more effective protection against the reflexes of laryngoscopy and tracheal intubation. Long-acting opioids used in higher doses can cause bradycardia and hypotension, besides respiratory depression. Remifentanil, an opioid with fast onset of action and short acting, can be a good option when compared to the other opioids in clinical use. The routes of administration and the doses of remifentanil to be used in general anesthesia are controversial. Some authors recommend elevated infusion doses ($1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) while others recommend smaller doses (0.3 to $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)⁹⁻¹¹. The time to begin the administration of remifentanil has not been described in the literature. Under the conditions of this study, it was possible to demonstrate that, when remifentanil was administered two minutes before induction with propofol, there was no additional cardiovascular protection against the maneuvers of tracheal intubation. The prior administration of

remifentanil did not cause circulatory changes different than those observed with the simultaneous administration of propofol. This suggests that the administration of remifentanil two minutes before anesthetic induction is not necessary. The hypothesis that the prior administration of remifentanil could cause greater respiratory depression was not confirmed, although the correlations between VOI and the variation of the systolic blood pressure were significant at some moments. Thus, in patients who received remifentanil two minutes before induction, during the loss of verbal contact (M1) the ventricular overload index was inversely proportional to the systolic blood pressure. The same correlation between VOI and Delta SBP could be observed in Group 2 after tracheal intubation. Note that, in Group 2, after tracheal intubation CEF-remi was more elevated than in Group 1, which could explain the greater reduction in systolic pressure in those patients. The higher CEF-remi in the group of patients with smaller infusion time was a surprise.

This can be explained by the way the simulations to obtain the CEF-remi were performed. The volumes of remifentanil administered at the moments of the measurements were used to obtain, through a simulation, the CEF-remi. Although there were no statistically significant differences between both groups regarding age, when the simulation is performed in the TIVATRAINER it alters pharmacokinetic parameters, such as volume of distribution in the compartments and Ke_0 when the age of the patient is informed. Therefore, patients older than 50 years have smaller volumes of distribution in the first compartment and Ke_0 when compared

with younger patients. In this study, the dose of remifentanil administered was the same in both groups, what could have caused a greater plasmatic concentration in Group 2, despite the length of infusion, due to age. Although we did not find important differences between both groups when age was analyzed, the higher mean age in Group 2 could have caused this result, since the simulator alters the pharmacokinetic parameters of remifentanil when the age of the patient is informed. Increasing the size of the study sample might prove that. Nevertheless, this result is an important reinforcement of the need to use target-controlled infusion pumps for remifentanil. Although the profiles of beginning and end of action of remifentanil show little change with the doses used, the changes in the concentration in the effector area generated by age justify the correction of this variable when calculating the dose of infusion in order to decrease the side effects of remifentanil. Several authors have demonstrated that the dose of remifentanil during anesthetic induction in patients older than 50 years should be reduced by 50% and, for patients above 80, it should be reduced by 66%¹². The absolute number of patients above 50 years in Group 2 was greater than in Group 1; however, the doses used were not reduced. When the simulation was run to calculate CEF-remi, the concentrations generated in patients older than 50 years were higher, explaining the differences between Groups 1 and 2, regardless of the duration of the infusion. The elevated dilution of remifentanil (0.1 mg.mL⁻¹) used in this study could have limited the flow of the infusion pump and, therefore, generated greater variations in the total volume administered. This could have caused greater distortion when extrapolating the volume administered for later simulation to obtain the CEF-remi. The pharmacokinetic distortion caused by the interpersonal variability and pharmacokinetic model used are other factors that could have contributed for these results. Several authors indicated the importance of using computerized infusion systems for intravenous drugs to avoid fluctuations in plasma levels during total intravenous anesthesia^{12,13}. The hemodynamic variations were significant and similar in both groups and compatible with those described in the literature. Likewise, there are controversies regarding the use of a bolus dose of remifentanil during anesthetic induction^{11,14,15}.

Glass et al. described that minimal doses remifentanil, between 0.1 and 0.3 µg.kg⁻¹.min⁻¹, should be administered by infusion during anesthetic induction to maintain adequate protection^{3,9}. Myre et al. studied two different administration regimens of remifentanil and found similar results regarding protection of tracheal intubation reflexes¹⁶. They administered a dose of 0.13 µg.kg⁻¹.min⁻¹ to a group of patients and 0.39 µg.kg⁻¹.min⁻¹ to another group. Note that they used the second decimal to demonstrate the doses for each group. Small variations in the administration of remifentanil are responsible for faster and greater variations in plasma concentration due to its distribution profile. Under the conditions of this study, we concluded that the prior administration of

remifentanil did not cause circulatory changes different from those when remifentanil was initiated at the same time as propofol. The hemodynamic changes after tracheal intubation were the same, regardless of when the infusion of remifentanil was initiated. The greater incidence of bradycardia and hypotension with the prior administration of remifentanil, as originally suspected, did not occur. The simultaneous administration of remifentanil during induction was as effective as the prior administration of this drug. There were significant reductions in SBP, DBP, and MAP after induction and after tracheal intubation in both groups. The vascular overload index predicts the reduction in blood pressure after induction only when remifentanil is administered before induction. When it is administered simultaneously with propofol it only predicts the reduction of the systolic pressure after tracheal intubation. The direct measurement of the plasma concentration could explain this result.

This study allowed us to conclude that the prior administration of remifentanil during induction did not bring additional benefits. The prior administration of this drug did not cause greater cardiovascular depression when compared with the simultaneous administration. The correction of the pharmacodynamic parameters of infusion of remifentanil for age, done by the target-controlled pumps, can make a difference when compared with manual pumps.

REFERÊNCIAS — REFERENCES

01. 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.
02. Nora FS, Fortis EAF — Remifentanil: por que precisamos de outro opióide? *Rev Bras Anestesiologia*, 2001;51:146-159.
03. Scholz J, Steinfath M, Schulz M — Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacokinet*, 1996;31:275-292.
04. 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.
05. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL — Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. *Anesthesiology*, 1997;86:24-33.
06. Marsh B, White M, Morton N et al. — Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*, 1991; 67:41-48.
07. Marsh BJ, Morton NS, White M et al. — A computer controlled infusion of propofol for induction and maintenance of anaesthesia in children. *Can J Anaesth*, 1990;37:S97.
08. Oliveira Filho GR, Teixeira Filho N, Pedemeira SG, et al. — Índice de sobrecarga vascular e pressão arterial como indicadores de variação tensional sistólica após indução anestésica com propofol em pacientes normotensos e hipertensos. *Rev Bras Anestesiologia*, 2000;50:269-272.
09. Glass PS, Gan TJ, Howell S — A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg*, 1999; 89:S7-14.
10. Rosow CE — An overview of remifentanil. *Anesth Analg*, 1999; 89:S1-3.
11. Servin F — Remifentanil: when and how to use it. *Eur J Anaesthesiology*, 1997;(Suppl15):41-44.

12. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA et al. — Intravenous Nonopioid Anesthetics, em: Miller RD - Miller's Anesthesia. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005;317-378.
13. Shafer SF, Schwinn DA — Basic Principles of Pharmacology Related to Anesthesia, em: Miller RD — Miller's Anesthesia. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005;67-104.
14. Peacock JE, Philip BK — Ambulatory anesthesia experience with remifentanil. Anesth Analg, 1999;89:S22-27.
15. Thompson JP, Hall AP, Russell J et al. — Effect of remifentanil on the haemodynamic response to orotracheal intubation. Br J Anaesth, 1998;80:467-469.
16. Myre K, Raeder J, Rostrup M et al. — Catecholamine release during laparoscopic fundoplication with high and low doses of remifentanil. Acta Anaesthesiol Scand, 2003;47:267-273.

RESUMEN

Nora FS, Klipel R, Ayala G, Oliveira Filho GR — Remifentanil: ¿El Régimen de Infusión es la diferencia en la Prevención de las Respuestas Circulatorias a la Intubación Traqueal?

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: Los opioides en dosis elevadas disminuyen la respuesta circulatoria a la intubación traqueal. Sin embargo, el lento perfil de recuperación de los opioides tradicionales puede limitar la utilización en altas dosis. El remifentanil posee tiempo de inicio y de término de acción rápidos y previsibles, lo que lo diferencia de los demás. El objetivo primario de este

estudio fue verificar la hipótesis de que no hay necesidad de iniciar la administración de remifentanil antes de la inducción con el propofol.

MÉTODO: Fueron evaluados 30 pacientes, divididos en dos grupos, que recibieron anestesia general intravenosa total. En el Grupo 1, la infusión de remifentanil ($0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) se inició dos minutos antes de la inducción y, en el Grupo 2, conjuntamente con la inducción. Se evaluaron las presiones arteriales sistólica, diastólica y promedio (PAS, PAD, PAM), frecuencia cardiaca (FC), concentraciones en el local efector de propofol (CEF-prop) y de remifentanil (CEF-remi) en tres momentos: basal (M0); después de la pérdida del contacto verbal (M1); y después de la intubación traqueal (M2).

RESULTADOS: Las presiones arteriales presentaron reducciones significativas en los dos grupos: M1 y M2. La CEF-remi fue mayor en el Grupo 1, en M1 y mayor en el Grupo 2, en M2 ($p < 0,05$). Hubo correlaciones estadísticas significativas entre el índice de sobrecarga vascular (ISV) y la variación de tensión sistólica después de la pérdida del contacto verbal en el Grupo 1 ($r = -0,80$; $p < 0,01$) y después de la intubación traqueal en el Grupo 2 ($r = -0,60$; $p < 0,01$).

CONCLUSIONES: El remifentanil administrado dos minutos antes de la inducción con el propofol no causó protección cardiovascular adicional a las maniobras de intubación traqueal. Eso nos sugiere que el inicio de la infusión de remifentanil dos minutos antes de la inducción sea innecesario.