

## Remifentanil versus Sufentanil em Infusão Contínua em Intervenções Cirúrgicas Videolaparoscópicas. Estudo Comparativo

(Rev Bras Anesthesiol, 2008; 58:193-20)

Prezada

Editora-Chefe da Revista Brasileira de Anestesiologia

Dra. Judymara Lauzi Gozzani,

Encaminhamos esta nova carta ao Editor para a RBA na tentativa de resgatar algumas considerações realizadas na publicação do artigo intitulado "Remifentanil versus Sufentanil em infusão contínua em intervenções cirúrgicas videolaparoscópicas. Estudo comparativo", publicado na Rev Bras Anesthesiol, 2008; 58: 193-20, bem como em relação à réplica do autor, Dr. Ricardo Simoni, publicada na Rev Bras Anesthesiol, 2008; 58: 548-555.

Após diversos *e-mails* trocados entre os Drs. Fernando Nora e Ricardo Simoni entendemos, de comum acordo, enviar uma carta ao editor, assinada por ambos os colegas a fim de corrigir uma falha na interpretação dos dados colhidos no referido estudo. Durante a fase de obtenção das concentrações plasmáticas máximas obtidas de remifentanil, durante a infusão descrita no artigo original, contestada pelo Dr. Fernando Nora e novamente reafirmada na réplica pelo Dr. Ricardo Simoni, reconhece o autor que houve um equívoco na forma de simulação da mesma, reconhecendo, subseqüentemente, que a simulação correta é a que determina a concentração plasmática máxima de  $7,8 \text{ ng.ml}^{-1}$ , o que resulta em uma relação de potência entre o sufentanil e o remifentanil de 1:13 e não de 1:18, conforme descrito no artigo e na réplica. O equívoco ocorreu porque o autor utilizou dados descritos pelo modelo da bomba de infusão do remifentanil de autoria de Minto e col. em uma bomba de infusão mecânica, alterando apenas o peso em kg pelo "índice de massa magra" (LBM). Assim, sufentanil e remifentanil foram utilizados de forma equipotententes, o que sustenta a tese de que o sufentanil não foi mais sinérgico que o remifentanil, quando associado ao propofol, no presente estudo.

Ocorre que o modelo farmacológico descrito por Minto e col.<sup>1</sup> descreve diversas alterações na forma de administração e gerenciamento da bomba de infusão-alvo controlada de remifentanil, além das reconhecidas pelo Dr. Ricardo Simoni. Uma das alterações é a utilização do índice de massa magra (calculado a partir do peso informado) para o cálculo das variáveis farmacocinéticas que dependem do peso, tal como volume de distribuição no compartimento central. Outras alterações no gerenciamento e no cálculo das vazões de remifentanil utilizadas, no domínio do tempo, dependem do sexo, da idade, da altura e, sobretudo, do cálculo

das trocas intercompartimentais que ocorrem de forma dinâmica. Isso diz respeito às constantes de trocas ( $K_{12}$ ,  $K_{13}$ ,  $K_{31}$ ...) cuja análise obedece a uma equação exponencial e não-linear. Por isso a utilização de bombas mecânicas ( $\mu\text{g.kg.min}^{-1}$ ), mesmo quando as doses de infusão são calculadas tomando-se como base a massa magra, não pode mimetizar o que fazem as bombas de infusão-alvo controladas, pois no domínio do tempo, por meio do cálculo das trocas intercompartimentais, a vazão da bomba precisa ser constantemente alterada, o que torna o cálculo impossível pelas mãos do homem da forma constante como esses equipamentos fazem. Assim, calcular o LBM sem as demais alterações e informar na bomba de infusão mecânica podem gerar concentrações plasmáticas bem abaixo das desejadas. Por exemplo: se desejo utilizar  $0,3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  em um paciente de 74 kg com uma bomba de infusão mecânica devo informar para a bomba os mesmos 74 kg reais (exceto em obesos) e não o peso de massa magra, pois esses equipamentos não corrigem a dose de infusão de acordo o modelo tricompartmental. Nesse caso, a bomba faz a seguinte equação:  $0,3 \times 74 = 22,2 \mu\text{g.min}^{-1}$ . Assim, se eu informar o peso de massa magra (50 kg) deste mesmo paciente, em vez do peso, a bomba administrará uma infusão menor, ou seja,  $0,3 \times 50 = 15 \mu\text{g.min}^{-1}$ . Uma diferença de mais de 30% a menos de massa total de fármaco administrado. O raciocínio, para fins de determinação de concentrações plasmáticas alcançadas, muda quando comparado com a infusão mecânica, pois durante todo o tempo a vazão da bomba é alterada de acordo com os demais cálculos de trocas intercompartimentais de fármacos. É o que chamamos de otimização de fármacos presentes em compartimentos diferentes do local efetor. Por isso, nem sempre infusões médias em duas bombas de infusão mecânicas parecidas geram concentrações do mesmo modo parecidas. Em vez disso, duas bombas-alvo controladas reguladas para alcançar concentrações plasmáticas parecidas farão com que as concentrações plasmáticas obtidas sejam igualmente parecidas, cada uma com a margem de erro descrita de acordo com cada medicamento, modelo farmacológico utilizado e situação clínica!

Em suma, a determinação da concentração plasmática de um fármaco não depende apenas do peso e da massa magra e sim desses dois fatores e mais outros tantos que alteram de forma dinâmica os cálculos de infusão dos fármacos durante todo o tempo, quando utilizamos uma bomba de infusão-alvo controlada. Pensamos que esse é um exemplo clássico no qual a mão da ciência, com o advento do computador, é infinitamente mais precisa que o homem. Na interpretação dos dados clínicos e no gerenciamento das bombas é que reside a arte da Medicina. Nisso sim, somos intocáveis e imbatíveis!

Dr. Fernando Squeff Nora, TSA/SBA

Dr. Ricardo Simoni, TSA/SBA

## **Continuous Infusion of Remifentanil vs. Sufentanil in Videolaparoscopic Surgeries. A Comparative Study**

(Rev Bras Anesthesiol, 2008; 58:193-20)

To the Chief Editor of the Brazilian Anesthesiology Journal

Dr. Judymara Lauzi Gozzani

We are sending this letter to the Editor of the RBA to rescue some considerations on the article "Continuous Infusion of Remifentanil vs. Sufentanil in Videolaparoscopic surgeries. A Comparative Study" published on Rev Bras Anesthesiol, 2008; 58:193-20, as well as in relation to the reply of the author, Dr. Ricardo Simoni, published on Rev Bras Anesthesiol, 2008; 58:548-555.

After several e-mails between Drs. Fernando Nora and Ricardo Simoni, we decided to send you a letter signed by both of us to correct a flaw in the interpretation of the data of that study. During the phase of determination of the maximal plasma concentrations of remifentanil for the period of the infusion described in the original article, questioned by Dr. Fernando Nora and reaffirmed in the reply of Dr. Ricardo Simoni, the author acknowledges an error in the simulation and that the simulation determining a maximal plasma concentration of  $7.8 \text{ ng/ml}^{-1}$  is the right one, resulting on a potency ratio between sufentanil and remifentanil of 1:13 and not 1:18, as stated in the article and the reply. The error occurred because the author used the data of the model of the remifentanil infusion pump described by Minto et al. for a mechanical infusion pump, changing only the weight, in kg, by the "lean weight mass" (LWM). Therefore, equipotent forms of sufentanil and remifentanil were used supporting the thesis that sufentanil was not more synergic than remifentanil when associated to propofol in that study.

But the pharmacological model of Minto et al.<sup>1</sup> describes several changes in the administration and management of the remifentanil target-controlled infusion pump besides those acknowledged by Dr. Ricardo Simoni. One of the changes is the use of the lean mass index (based on the weight informed) to calculate pharmacokinetic parameters that depend on the weight, such as the volume of distribution in the central compartment. Other changes in the management and calculus of the flow of remifentanil as a function of time depend on gender, age, height, and, especially, calculus of intracompartamental exchanges, which are dynamic. This refers to the rate constants ( $K_{12}$ ,  $K_{13}$ ,  $K_{31}$ ...) whose analysis obeys an exponential and not a linear equation. For this reason, mechanical pumps ( $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) cannot mimic target controlled pumps, even when the lean weight is used

to calculate the infusion doses, because in the time domain, through the calculus of intracompartamental exchanges, the flow of the pump has to change constantly, making it impossible for a person to calculate it the same way this equipment does. Thus, calculating the LBM without the other changes, and introduce it in the mechanical pump can generate plasma concentrations well below those desired. For example: If I want to use  $0.3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  in a 74-kg patient with a mechanical infusion pump, I should inform the same 74 kg to the pump (except in obese individuals) and not the lean weight, since this equipment does not correct the infusion dose according to the three compartments model. In those cases, the pump uses the following equation:  $0.3 \times 74 = 22.2 \mu\text{g.min}^{-1}$ . Thus, if I inform the lean weight (50 kg) of the same patient instead of the real weight the pump will administer a lower infusion, i.e.,  $0.3 \times 50 = 15 \mu\text{g.min}^{-1}$ . A reduction greater than 30% in the total mass of drug administered. The reasoning to determine plasma concentrations achieved changes when compared with the mechanical infusion because the flow of the pump changes constantly according to the calculations of intracompartamental exchange of drugs. This is known as optimization of drugs present in compartments other than the effector site. For this reason, mean infusions in two similar mechanical infusion pumps do not always achieve equally similar concentrations. But two target-controlled pumps regulated to achieve similar plasma concentrations will assure that the plasma concentrations are similar, each one with the margin of error described with different drugs, pharmacological model used, and clinical situation!

Summarizing, the determination of the plasma concentration of a drug does not depend only on the weight and lean body mass, but of those two factors along with all the others that cause dynamic changes in the continuous calculation of drug infusion when a target-controlled pump is used. This is a classical example in which the hand of science with the advent of the computer is infinitely more precise than man. The art of Medicine resides on the interpretation of clinical data and pump management; here we are untouchable and invincible!

Dr. Fernando Squeff Nora, TSA/SBA

Dr. Ricardo Simoni, TSA/SBA

### **REFERÊNCIAS — REFERENCES**

01. Minto C, Thomas W, Egan T — Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: I. Mode. *Anesthesiology*, 1997;86:10-23.