

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

(Rev Bras Anesthesiol, 2008;58:193-201)

Prezada Editora,

O estudo faz uma comparação de dois fármacos que, embora utilizados em anestesia venosa total (AVT), possuem perfis farmacológicos bastante distintos, o que, por vezes, pode nos levar a um terreno árido.

Conforme citado pelos autores, o estudo ressalta a relação de potência *versus* doses utilizadas entre remifentanil e sufentanil e discute a respeito dos resultados encontrados, sempre estabelecendo essa relação. Alguns aspectos discutidos me chamaram atenção:

1) Os autores dão a entender, na discussão, que a relação das massas de opióides administrados, durante os procedimentos (descrita como 1:18), refere-se à relação de potência entre os mesmos. Ocorre que a relação de potência entre dois fármacos não é consequência da dose utilizada ou da massa total do fármaco utilizado e sim da concentração obtida no plasma e, mais precisamente, no local efetor, a partir das doses utilizadas⁴. Assim, o mesmo opióide, utilizado nas mesmas doses em pacientes distintos, pode gerar efeitos completamente diferentes. É o exemplo do que ocorre nos extremos de faixas etárias, em que os volumes de distribuição geram concentrações diferentes, mesmo quando massas totais administradas são idênticas⁴. Por isso, a relação de potência está descrita como a concentração plasmática (Cp) capaz de gerar um efeito clínico mensurável. Por exemplo: a Cp₅₀ (ng.mL⁻¹) de sufentanil e remifentanil para o bloqueio das respostas a incisão da pele é de 0,3 a 0,4 e de 4 a 6, respectivamente². Disso resulta uma relação de potência de 1:13. Embora as doses totais médias administradas de sufentanil (0,016 µg.kg⁻¹.min⁻¹) e remifentanil (0,29 µg.kg⁻¹.min⁻¹) tenham sido descritas como 1:18 no presente estudo, isso não significa que a relação de potência entre os fármacos estudados tenha sido essa. A extrapolação das doses médias utilizadas transformando-as nas prováveis concentrações plasmáticas obtidas explica o que estou afirmando. Quando fazemos a simulação das concentrações plasmáticas (Cp) obtidas para o sufentanil e para o remifentanil, utilizando os modelos de Bovill e Minto, respectivamente, levando-se em consideração os consumos médios descritos pelo estudo, o resultado é o seguinte⁵: Cp máxima de sufentanil (considerando o *bolus* inicial) foi de 0,6 ng.mL⁻¹ e a Cp máxima de remifentanil foi de 7,8 ng.mL⁻¹. Vejam que interessante! Isso corresponde a uma relação de 1:13 (7,8/0,6), exatamente a mesma descrita pela literatura já citada anteriormente. Portanto, a afirmativa de que o sufentanil foi utilizado em menor quantidade que o

remifentanil me parece equivocada, pois a relação de potência foi mantida no estudo. Isso é um aspecto positivo do estudo. Apenas a interpretação é que me pareceu equivocada.

- 2) Mais adiante, os autores discutem o sinergismo entre o remifentanil e o sufentanil levantando a suspeita de que talvez o sufentanil tenha mais sinergismo, se utilizado com o propofol, quando comparado com o remifentanil. Essa suspeita, na minha opinião, está equivocada, pois ela se baseia apenas nas doses necessárias de propofol para manutenção do BIS entre 40 e 50. Um opióide, nas Cp clinicamente recomendadas para o bloqueio das repostas nociceptivas, não altera o sinal do EEG, conforme descrito na literatura². As alterações do EEG começam a ocorrer apenas com doses mais elevadas. As C₅₀ (ng.mL⁻¹) para a depressão do EEG obtidas com o remifentanil e com o sufentanil variam entre 10-15 e 0,5-0,75, respectivamente². As Cp obtidas por meio das doses utilizadas, no presente estudo, não alcançaram, em momento algum, concentrações suficientes para alterar o EEG em sequer 50% dos pacientes. Por isso, pressupondo-se que a minha tese no item 1 esteja correta, ou seja, as massas de opióides foram de fato equivalentes, pode-se dizer que a quantidade de propofol utilizado em ambos os grupos foi semelhante porque o bloqueio das respostas nociceptivas foi adequado e de intensidades similares em ambos os grupos. O BIS comprovou exatamente isso – necessidades de propofol semelhantes quando concentrações plasmáticas similares de opióides foram utilizadas. Não fosse assim, a depressão do EEG teria sido maior (com conseqüente queda do BIS e maior incidência de correção) no grupo no qual a massa de opióide tivesse sido maior, já que a dose de propofol foi semelhante em ambos os grupos.
- 3) Com relação à recuperação. Devemos atentar para o seguinte fato: as Cp nas quais é possível o retorno da ventilação espontânea em 50% dos pacientes, quando utilizamos sufentanil e remifentanil, são de 0,2 e 2, respectivamente². Uma relação de potência para o retorno da ventilação de 1:10, levemente diferente da anterior (1:13). A simulação das meias-vidas contexto-dependentes do sufentanil e do remifentanil, para as doses médias utilizadas, gerou tempos de retorno das Cp desses fármacos, para 0,2 e 2 ng.mL⁻¹, de 38 e 9 minutos respectivamente⁵. Como a infusão de sufentanil era interrompida 20 minutos antes do término dos procedimentos está explicado por que a analgesia foi melhor nesse grupo e por que um paciente apresentou episódio de depressão respiratória. A Cp final de sufentanil foi, na maioria dos casos, quatro a cinco vezes maior que a necessária (0,05 ng.mL⁻¹) para oferecer analgesia pós-operatória satisfatória durante, pelo menos, mais 18 minutos. Prefiro chamar isso de analgesia “de fato”, ocasionada pelo sufentanil e não analgesia residual. Ela não é residual. Ela é deliberada, uma vez que não ocorreu por resíduo

final de fármaco e sim por uma dose considerável de fármaco circulante.

- 4) Para finalizar, acho importante ressaltar que o enfoque das relações de potência entre dois fármacos ocorre, modernamente, relacionando-se não somente as C_p de cada um deles com o efeito clínico a ser mensurado, mas sim as C_p *versus* fármacos *versus* uma terceira variável, que é justamente o efeito a ser mensurado. Isso ocorre porque o efeito é quem deve ser levado em consideração na determinação da potência. Por exemplo: a C_{50} do alfentanil para início da ventilação espontânea é 40% da C_{50} onde o mesmo alfentanil altera o EEG^{1,2}. Assim, vejam que as relações de potência entre dois fármacos podem alterar-se de acordo com o efeito clínico mensurado: incisão da pele, alteração do EEG, bloqueio das respostas à intubação, retorno da ventilação espontânea, etc. É complexo mesmo, mas é isso que tem sido descrito. Não há relações de potências estancas para todos os desfechos clínicos descritos. Isso tem explicado, por exemplo, por que os pacientes despertam, após AVT com propofol e remifentanil, antes das alterações hemodinâmicas começarem a ficar evidentes. A velocidade de saída do remifentanil da musculatura lisa dos vasos é menor que a velocidade de saída do receptor opióide³. Gostaria de parabenizá-los pelo estudo, ele foi extremamente bem delineado, por isso os resultados obtidos estão de acordo com a literatura.

Dr. Fernando Squeff Nora
E-mail: fernandosqueff@terra.com.br

Réplica

Prezada Editora,

Em resposta à carta enviada pelo Dr. Fernando Squeff Nora sobre o artigo de nossa autoria, gostaria de agradecer seus comentários e críticas, bem como responder a alguns tópicos no sentido de aprofundar a discussão de tão apaixonante e intrincado tema.

1. Realmente, a relação de potência entre dois fármacos é descrita por meio da concentração plasmática (C_p) capaz de gerar um efeito clínico mensurável, dentre eles a perda da consciência, redução da concentração alveolar mínima dos anestésicos inalatórios e prevenção de movimento à incisão da pele. Mesmas massas de opióides administradas da mesma maneira podem gerar diferentes concentrações plasmáticas, sobretudo quando a população em questão apresenta grande variabilidade individual; jovem-idoso, gordo-magro, etc. Porém, em nosso estudo, as características demográficas (idade,

sexo, peso e altura) nos dois grupos foram muito semelhantes, o que elimina ou minimiza esse fator de discrepância.

É muito esclarecedora a simulação das concentrações plasmáticas (C_p) obtidas para o sufentanil (modelo de Bovill) e remifentanil (modelo de Minto), levando-se em consideração os consumos médios descritos pelo estudo. Estamos de acordo com relação à C_p máxima de sufentanil atingida (0,6 ng.mL⁻¹). Entretanto, entendemos que a C_p máxima de remifentanil atingida foi de 12,6 ng.mL⁻¹, em vez de 7,8 ng.mL⁻¹ sugerida pelo Dr. Nora. Em nosso estudo, a infusão de remifentanil foi baseada no peso real do paciente. Então, para o cálculo da média de remifentanil, utilizou-se a quantidade total de remifentanil empregada dividida pelo peso real do paciente e pela duração em minutos da infusão, chegando-se a uma média de 0,29 µg.kg⁻¹.min⁻¹. Entretanto, sabemos que o modelo farmacocinético de remifentanil por Minto utiliza, em seu algoritmo, o peso de massa magra do paciente. Se utilizarmos o valor de peso real como o peso de massa magra, então, a C_p máxima de remifentanil atingida foi de 12,6 ng.mL⁻¹, e não de 7,8 ng.mL⁻¹ como prevista pelo colega. Conseqüentemente, a relação de potência entre os dois opióides teria sido de 1:21, bem mais próxima da relação de 1:18 indicada no estudo como relação de potência com base em diferenças de massas administradas. Por isso, continuamos afirmando que o esquema de infusões dos opióides utilizados não foram equipotentes, o que justificaria maiores valores de PAM obtidos no grupo do sufentanil.

2. O conceito de sinergismo entre dois fármacos envolve mecanismos de adição ($1 + 1 = 2$) e de potencialização ($1 + 1 > 2$), este último ocasionando um efeito resultante superior à adição dos efeitos causados por eles isoladamente. A nosso ver, a crítica do colega leva em conta apenas a possibilidade do efeito aditivo de depressão do EEG entre opióides e hipnóticos, desconsiderando a possibilidade de efeito potencializador. Entre depressores do SNC, temos diversos fármacos que isoladamente não apresentam determinado efeito em doses clínicas, mas que "potencializam" esse mesmo efeito exercido por outro fármaco se usados concomitantemente. Realmente, necessita-se de C_p elevadas de remifentanil (10 a 15 ng.mL⁻¹) e sufentanil (0,5 a 0,75 ng.mL⁻¹) para ocorrer alterações no EEG. Porém, acreditamos no efeito sinérgico potencializador quando associamos opióides ao propofol. Mesmo isoladamente, a C_p máxima obtida com o sufentanil foi de 0,6 ng.mL⁻¹, exatamente dentro da faixa capaz de causar depressão do EEG em 50% dos pacientes. Como utilizamos proporcionalmente mais remifentanil com relação ao sufentanil e obtivemos o mesmo consumo de propofol em ambos os grupos para manter o BIS entre 40 e 50, sugerimos que o sinergismo de sufentanil-propofol é maior que remifentanil-propofol.

3. Com relação à recuperação, estamos de acordo que o termo correto seria analgesia “de fato” ocasionada pelo sufentanil, uma vez que analgesia residual é conceitualmente inferida para concentrações abaixo de 0,05 ng.mL⁻¹. Entretanto, não altera o fato de que, em nosso estudo, os pacientes do grupo de sufentanil tiveram menos dor no pós-operatório e com isso o tempo de permanência na sala de recuperação foi menor com relação ao grupo do remifentanil.

Dr. Ricardo Francisco Simoni

Continuous Infusion of Remifentanil versus Sufentanil in Videolaparoscopic Surgeries. A Comparative Study

(Rev Bras Anesthesiol, 2008;58:193-201)

Dear Editor,

This study compares two drugs that, although used in total intravenous anesthesia (TIVA), have very distinct pharmacological profiles that sometimes can take us to an arid terrain.

As mentioned by the authors, the study stresses the relationship of potency *versus* the doses of remifentanil and sufentanil used and discusses the results always establishing this relationship. Some aspects have called my attention:

- 1) In the discussion, the authors lead one to believe that the relationship of the mass of the opioids administered during the procedures (described as 1:18) refers to the relationship of their potency. However, the relationship between the potency of two drugs is not a consequence of the dose used or the total mass of the drug used, but of its plasma concentration and, more precisely, the concentration at the effector site⁴. Therefore, the same opioid used in the same doses in different patients can have totally different results. This is an example of what happens on both extremes of life, in which the distribution volumes generate different concentrations, even when the total mass administered is the same⁴. Thus, the potency relationship is described as the plasma concentration (Cp) capable of generating a measurable clinical effect. For example, the Cp₅₀ (ng.mL⁻¹) of sufentanil and remifentanil to block responses to skin incision are 0.3 to 0.4 and 4 to 6, respectively². This results in a potency relationship of 1:13. Although the mean total doses of sufentanil (0.016 µg.kg⁻¹.min⁻¹) and remifentanil (0.29 µg.kg⁻¹.min⁻¹) administered have been described as 1:18 in the present study, this does not mean that this is the potency relationship between the drugs studied. Extrapolating mean doses used and transforming them on probable plasma concentrations explains what I am

saying. When simulating the plasma concentrations (Cp) of sufentanil and remifentanil, using Bovill's and Minto's models, respectively, considering the mean consumptions described in the study, the result is as follows⁵: the maximal sufentanil Cp (considering the initial *bolus*) was 0.6 ng.mL⁻¹ and maximal sufentanil Cp was 7.8 ng.mL⁻¹. How interesting! This corresponds to a 1:13 relationship (7.8/0.6), exactly the same reported in the literature. Therefore, the statement that the amount of sufentanil used was smaller than that of remifentanil seems erroneous because the potency relationship was maintained in the study. This is a positive aspect of the study. Only the interpretation seemed to be mistaken.

- 2) The authors go on to discuss the synergism between remifentanil and sufentanil, raising the question whether sufentanil may be more synergic than remifentanil when associated with propofol. In my opinion, this possibility is mistaken because it is based only on the doses of propofol necessary to maintain BIS between 40 and 50. According to reports in the literature, an opioid does not change the EEG signal in clinically recommended Cps to block nociceptive responses². Electroencephalographic changes start only after the administration of higher doses. The Cp₅₀ (ng.mL⁻¹) of remifentanil and sufentanil to cause EEG depression varies between 10-15 and 0.5-0.75, respectively². Plasma concentrations obtained with the doses used in the present study were not, at any time, high enough to change the EEG, not even in less than 50% of the patients. Thus, assuming the thesis presented in item 1 is wrong, i.e., that the mass of opioids were in fact equivalent, one can say that the amount of propofol used in both groups was equivalent because the blockade of nociceptive responses was adequate and of similar intensity. The bispectral index confirmed exactly that – similar needs of propofol when similar plasma concentration of opioids were used; otherwise, the depression of the EEG would have been greater (with consequent fall in BIS and greater incidence of correction) in the group in which the mass of opioid was greater, since the dose of propofol was similar in both groups.
- 3) Regarding recovery, we should consider the following: the Cps in which the return of spontaneous ventilation in 50% of the patients when sufentanil and remifentanil are used are 0.2 and 2, respectively². This means a potency relationship of 1:10 for recovery of ventilation, slightly different from the prior relationship (1:13). The simulation of context-dependent half-lives of sufentanil and remifentanil, for the mean doses used, generated a return time of Cp for those drugs for 0.2 and 2 ng.mL of 38 and 9 minutes, respectively⁵. Since the infusion of remifentanil was interrupted 20 minutes before the end of the procedures, this explains why analgesia was better in this group and why one patient developed respiratory depression. The final Cp of sufentanil was, in most cases, 4 to 5 times higher than necessary (0.05 ng.mL⁻¹) to provide

satisfactory postoperative analgesia during, at last, for another 18 minutes. I prefer to call it "real" analgesia caused by sufentanil and not residual analgesia. It is not residual. It is deliberate, since it was not caused by residual circulating amounts of the drug, but by a considerable circulating dose of the drug.

- 4) Finally, I think it is important to mention that the approach of potency relationships between two drugs is currently related not only to the C_p of each drug with a measurable effect, but C_p versus drug versus a third variable, which is the effect to be measured. This is explained by the fact that effect should be considered when determining the potency. For example: the C_{50} of alfentanil for the return of spontaneous ventilation is 40% of the C_{50} of that drug that causes changes in EEG^{1,2}. Thus, one can see that the potency relationship between two drugs can be altered according to the clinical effect measured: skin incision, change of the EEG, blockade of the responses to intubation, return of spontaneous ventilation, etc. It is complex, but that is what has been described. Rigid potency relationships for all clinical outcomes have not been described. This has explained, for example, why patients awake after TIVA with propofol and remifentanil before hemodynamic changes become apparent. The rate of remifentanil removal from the vascular smooth muscle is lower than the rate of removal from the opioid receptor³. I would like to congratulate the authors for the study. It was well designed and, for this reason, their results are in accordance with the results reported in the literature.

Dr. Fernando Squeff Nora
E-mail: fernandosqueff@terra.com.br

Reply

Dear Editor,

In reply to the letter of Dr. Fernando Squeff Nora on our study, I would like to thank him for his comments and critics, as well as to answer some topics to advance the discussion of such intricate and enthusiastic subject.

1. The potency relationship between two drugs is in fact described through the plasma concentration (C_p) capable of generating a measurable clinical effect; among them we can mention the loss of consciousness, reduction of the minimal alveolar concentration of inhalational anesthetics, and prevention of movement with skin incision. The same mass of opioids administered in the same way may lead to different plasma concentrations, especially when the study population has such a wide individual variety: young-old, fat-thin, etc. However, in our

study, demographic characteristics (age, gender, weight, and height) in both groups were similar, eliminating or minimizing this discrepancy factor. The simulation of plasma concentrations (C_p) obtained for sufentanil (Bovill's model) and remifentanil (Minto's model) using the mean consumptions described in the study is very enlightening. We are in agreement regarding the maximal sufentanil C_p achieved (0.6 ng.mL^{-1}). However, we considered that the maximal remifentanil C_p achieved to be 12.6 ng.mL^{-1} , instead of the concentration suggested by Dr. Nora, 7.8 ng.mL^{-1} . In our study, the infusion of remifentanil was based on the real weight of the patient. Therefore, to calculate the mean remifentanil C_p , we used the total amount of remifentanil used divided by the real weight of the patient and by the duration in minutes of the infusion, yielding a mean of $0.29 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. However, we are aware that the pharmacokinetic model used in Minto's algorithm for remifentanil uses the lean body weight and, therefore, the maximal C_p achieved was 12.6 ng.mL^{-1} and not 7.8 ng.mL^{-1} , as predicted by our colleague. Consequently, the potency relationship between both opioids would have been 1:21, much closer of the 1:18 proportion indicated in the study as the potency relationship based on the differences of the masses administered. Thus, we continue to say that the infusion schedule of opioids used were not equipotent, justifying the higher values of MAP in the sufentanil group.

2. The concept of synergism between two drugs involves addition mechanisms ($1 + 1 = 2$) and potentiation ($1 + 1 > 2$), and in this case the latter causes a higher effect than the simple addition of their separate effects. In our understanding, the critic of our colleague considered only the possibility of an addictive effect between opioids and hypnotics on EEG depression, ignoring the possibility of a potentiation. Among CNS depressants, we have several drugs that when used isolatedly do not have a specific effect in clinical doses, but that "potentiate" this same effect exerted by other drugs used concomitantly. In fact, high C_p levels of remifentanil (10 to 15 ng.dL^{-1}) and sufentanil (0.5 to 0.75 ng.dL^{-1}) to cause changes in the EEG. However, we believe in the potentiating synergistic effect when opioids are associated with propofol. Even isolatedly, the maximal C_p obtained with sufentanil was 0.6 ng.mL^{-1} , well within the margin capable of causing EEG changes in 50% of the patients. Since we used proportionally more remifentanil than sufentanil and obtained the same consumption of propofol in both groups to maintain BIS between 40 and 50, we suggested that the sufentanil-propofol synergism is greater than the remifentanil-propofol.
3. Regarding recovery, we are in agreement that the correct description would be "de facto" analgesia caused by sufentanil, since the concept of residual analgesia is related with concentrations below 0.05 ng.dL^{-1} . However, this does not change the fact that, in our study, patients in the

sufentanil group had decreased postoperative pain and, therefore, the length of stay in the recovery room was smaller than in the remifentanil group.

Dr. Ricardo Francisco Simoni

REFERÊNCIAS – REFERENCES

01. Gepts E, Jonckheer K, Maes V et al. — Disposition kinetics of propofol during alfentanil anaesthesia. *Anaesthesia*, 1988;43: 8-13.
02. Glass PSA, Shafer SL, Reves JG — Intravenous Drug Delivery Systems, em: Miller RD - Miller's Anesthesia, 6th Ed, Philadelphia, Elsevier, 2005;439-480.
03. Vuyk J, Mertens MJ, Olofson E et al. — Proposal anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology*, 1997; 87:1549-1562.
04. Shafer SL, Schiwin DA — Basic Principles of Pharmacology Related to Anesthesia, em: Miller RD - Miller's Anesthesia, 6th Ed, Philadelphia, Elsevier, 2005;67-104.
05. www.eurosiva.org/tivatrainner.

Estudo Comparativo entre Bupivacaína Racêmica (S50-R50) a 0,125% e Bupivacaína em Excesso Enantiomérico de 50% (S75-R25) a 0,125% e 0,25% em Anestesia Peridural para Analgesia de Parto

(Rev Bras Anesthesiol, 2008;58:5-14)

A soberania da Clínica: um dado de realidade

Senhora Editora,

O estudo conduzido por Duarte e col.¹ veio referendar o embasamento teórico pelo qual o composto bupivacaína em excesso enantiomérico ou mistura enantiomérica da bupivacaína foi concebido.

Quando criamos essa mistura, direcionamos a fase pré-clínica para investigar se o manuseio dos isômeros seria factível quanto à capacidade de bloquear o nervo. Para tanto, o nervo ciático de rato foi utilizado. Confirmada a atividade anestésica local, a “certidão de nascimento” da bupivacaína em excesso enantiomérico ou mistura enantiomérica da bupivacaína apareceu no *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, em 1999² e foi “apadrinhada” pelo trabalho de Trachez e col. no *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, em 2005³. Ambos os estudos básicos foram realizados com a mistura na concentração de 0,5%, a qual foi capaz de bloquear fibras motoras e induzir analgesia. Restava ainda demonstrar se haveria minimização da cardiotoxicidade, pois teoricamente o isômero direito seria o responsável pela

maior afinidade para os canais de sódio, sobretudo das células cardíacas e, por isso, reduzido, proporcionalmente, com relação ao antípoda, o isômero canhoto. E Trachez e nós encontramos redução da toxicidade desse composto em preparações diferentes no rato sob variáveis hemodinâmicas e eletrofisiológicas^{3,4}.

Em virtude da grande aceitação desse novo anestésico local na clínica e sendo a clínica soberana, os ensaios em pacientes humanos vieram suprir a pesquisa básica bastante escassa nesse particular.

O estudo de Duarte e col.¹ utilizando concentrações menores do agente confirmou a atividade anestésica local e particularmente a estereosseletividade dos isômeros da bupivacaína. É um trabalho original, pois concentrações a 0,125% e 0,25% não tinham sido ainda utilizadas. Nessas diluições, o composto mostrou resultados teoricamente esperados, o que assegura confiabilidade na utilização desse novo anestésico local na analgesia de parto.

A redução em 75% do isômero direito, que particulariza esse composto, é um dado de realidade, pois houve redução na intensidade do bloqueio motor, de tal ordem a não ocasionar aumento na incidência de partos instrumentais e sequer prejuízo na deambulação das pacientes em trabalho de parto.

Tendo em mente a soberania da Clínica, congratulo-me com os Autores pela complementação dada aos estudos básicos preliminares. Esses estudos tiveram como premissa a inferência de que a bupivacaína em excesso enantiomérico ou mistura enantiomérica da bupivacaína seria tão eficaz quanto a bupivacaína racêmica, todavia, sem a cardiotoxicidade correspondente⁵.

Aproveitando a citação ao trabalho de Nakamura e col.⁶, cujos resultados mostram bloqueio motor mais intenso com a levobupivacaína (composto homoquiral) com relação a bupivacaína racêmica (o que é teoricamente um contra-senso), sugiro aos Autores que seja acrescentado à pesquisa um grupo a mais, com o agente homoquiral. Mesmo que a levobupivacaína não esteja disponível no Brasil comercialmente, esse confronto poderia confirmar ou infirmar tais resultados. Assim, essa investigação, tão bem conduzida por Duarte e col.¹, daria uma expressiva contribuição ao fenômeno Estereoisomeria “e seus mistérios...”

Dra. Maria P. B. Simonetti
Professora Doutora do ICB-USP
Aposentada
simonet@usp.br

Réplica

Os autores da publicação agradecem a atenção dedicada ao seu trabalho por tão importante figura humana e pesquisadora, como a Dra. Maria dos Prazeres Simonetti. Conhe-