

# Anestesia venosa total na criança

## *Total intravenous anesthesia in children*

Fernando Amaral Esteves Borges<sup>1</sup>, Iatan Rezende Mendonça<sup>1</sup>, Lorena Jrege Arantes<sup>2</sup>, Paulo Ricardo Rabello de Macedo Costa<sup>3</sup>, Roberto Araújo Ruzzi<sup>4</sup>, Beatriz Lemos da Silva Mandim<sup>5</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.20160068

### RESUMO

A anestesia venosa total (AVT) tem mostrado grande avanço nas duas últimas décadas tanto em adultos quanto em crianças, após o desenvolvimento de anestésicos com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas que permitem seu uso em infusão contínua. Apesar da rápida evolução da AVT e anestesia alvo-controlada para manutenção da anestesia geral em adultos, sua prática na população pediátrica foi inicialmente limitada. As vantagens da AVT são o tempo de recuperação rápido, redução significativa de náuseas e vômitos, diminuição da incidência de delírio pós-operatório e menos poluição ambiental. Estudos têm demonstrado que essa técnica pode ser utilizada com relativa segurança na população pediátrica, no entanto, os dispositivos disponíveis para infusão contínua e os modelos farmacocinéticos adequados para a população pediátrica ainda são incipientes. O desenvolvimento de *hardwares* e *softwares* adequados para todos os grupos etários, respeitando as particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de cada um deles, ainda requer mais estudos.

**Palavras-chave:** Anestesia; Anestesia Geral; Anestesia Intravenosa; Anestésicos Intravenosos; Propofol; Farmacocinética; Pediatria.

### ABSTRACT

*Total venous anesthesia (AVT) has shown a great advance in the last two decades in both adults and children, after the development of anesthetics with pharmacokinetic and pharmacodynamic properties that allow its use in continuous infusion. Despite the rapid evolution of AVT and target controlled anesthesia for maintenance of general anesthesia in adults, its practice in the pediatric population was initially limited. The advantages of AVT are rapid recovery time, significant reduction of nausea and vomiting, decreased incidence of postoperative delirium, and reduced environmental pollution. Studies have shown that this technique can be used with relative safety in the pediatric population, however, the devices available for continuous infusion and pharmacokinetic models suitable for the pediatric population are still incipient. The development of hardware and software suitable for all age groups, respecting the pharmacokinetic and pharmacodynamic particularities of each of them, still requires more studies.*

**Key words:** Anesthesia; Anesthesia, General; Anesthesia, Intravenous; Anesthetics, Intravenous; Propofol; Pharmacokinetics; Pediatrics.

#### Instituição:

Universidade Federal de Uberlândia – UFU, Hospital de Clínicas de Uberlândia, Serviço de Anestesiologia – CET/SBA Uberlândia, MG – Brasil

#### Autor correspondente:

Beatriz Lemos da Silva Mandim  
E-mail: mandim@uol.com.br

## INTRODUÇÃO

A anestesia venosa total (AVT) é uma técnica de anestesia geral que utiliza fármacos administrados unicamente por via endovenosa. Ela se distingue da anestesia ina-

latória e/ou balanceada pela ausência total de qualquer agente inalatório, inclusive de óxido nitroso.<sup>1,2</sup>

A popularização da AVT tanto em adultos como em crianças nas últimas duas décadas vem ocorrendo, em parte, devido ao desenvolvimento de fármacos modernos com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, que permitem sua utilização em infusão contínua. Além disso, novos conceitos de modelos farmacocinéticos compartimentais e o desenvolvimento de sistemas computadorizados para a administração das drogas facilitaram o controle infusional desses anestésicos.<sup>3-5</sup>

Entre os fármacos usados em AVT, destacam-se o propofol e os opioides sintéticos de ação curta, como o remifentanil. O remifentanil é um agonista opioide sintético estruturalmente relacionado ao fentanil, mas é ímpar entre os opioides devido à ligação éster, que o torna suscetível à rápida hidrólise pelas esterases inespecíficas presentes no sangue e nos tecidos.<sup>4</sup>

Apesar da rápida evolução da AVT e da anestesia alvo-controlada para a manutenção da anestesia geral em adultos, essa prática na população pediátrica era, inicialmente, limitada. Os sistemas originais utilizados em crianças eram baseados em modelos desenvolvidos para adultos, primariamente utilizando métodos de monitorização de profundidade anestésica em correlação com a concentração plasmática do propofol. Entretanto, as diferenças fundamentais na distribuição e metabolismo do propofol nas crianças não permitem extrapolar os modelos para essa população e surgiu a necessidade de desenvolvimento de modelos farmacocinéticos pediátricos para infusão contínua de propofol.<sup>6</sup>

As vantagens da AVT, em relação aos agentes inalatórios convencionalmente utilizados na população pediátrica, são a rápida recuperação, redução significativa de náuseas e vômitos, diminuição da incidência de *delirium* pós-operatório e menos poluição do ambiente. Efeitos específicos nos órgãos, como redução da reatividade das vias aéreas e melhora da função ciliar pós-operatória, diminuição da frequência cardíaca e da liberação de catecolaminas, manutenção da reatividade cerebrovascular e preservação da pressão no ouvido médio, conferem vantagens significativas na prática clínica.<sup>4,6-8</sup>

Em estudo realizado com grupos de diferentes faixas etárias na população pediátrica até três anos de idade em que foi administrada AVT, os efeitos colaterais mais proeminentes foram bradicardia, depressão respiratória na indução e suave queda na pressão arterial.<sup>7,9</sup>

A maioria das desvantagens da AVT refere-se mais à prática do que às aplicações farmacológicas da técnica, que em geral são comuns a adultos e crianças. Na maioria dos países, o propofol é mais caro do que os anestésicos inalatórios. O custo adicional, na maioria dos casos, pode ser compensado pela baixa incidência de efeitos colaterais pelos agentes voláteis, como náuseas e vômitos, diminuindo a necessidade de fármacos antieméticos. Outra desvantagem seria a aquisição dos equipamentos para infusão contínua dos fármacos, mas é improvável que os custos sejam muito diferentes da aquisição dos vaporizadores de agentes inalatórios. A desvantagem mais evidente é a necessidade de acesso venoso para a indução da anestesia.

Em cirurgias eletivas, em que existe a inabilidade em adquirir um acesso venoso periférico em uma criança não colaborativa, é comum realizar a indução inalatória para impedir tentativas de canulações venosas prolongadas. Após o estabelecimento do acesso venoso periférico, é iniciada a infusão alvo-controlada dos agentes venosos e a anestesia inalatória pode ser descontinuada. Outro fator importante é a dor provocada pela injeção do propofol, que pode ser amenizada pela adição de lidocaína 0,1 mg/kg ao propofol, ou utilizar as preparações de propofol-lipuro, compostas de propofol em emulsão de óleo de soja refinado, lançadas recentemente.<sup>4,6,7</sup>

## FARMACOLOGIA

A maioria dos fármacos comporta-se no organismo do ser humano como um modelo tricompartmental. O primeiro compartimento, dito central, é composto de plasma, fígado, rins, coração e cérebro, correspondendo aos tecidos ricamente vascularizados. O segundo compartimento corresponde aos tecidos com vascularização mediana, como os grupos musculares. Por sua vez, o terceiro compartimento é representado pelo tecido adiposo, responsável pela captação dos anestésicos e determinante da meia-vida contexto-dependente (Cp50%), descrita como o tempo para que a concentração de infusão caia pela metade após a interrupção da administração.<sup>4,6,10</sup>

Quando uma droga é administrada na corrente sanguínea, ela rapidamente atinge o compartimento central, entrando em equilíbrio com a biofase ou sítio efetor, levando a um efeito clínico. A partir de então, ocorre redistribuição, inicialmente, com o segundo compartimento e, posteriormente, com o terceiro. A

redistribuição leva à queda da concentração plasmática e, conseqüentemente, no sítio efetor, levando ao fim do efeito clínico. Uma série de fatores influencia na redistribuição, como débito cardíaco, perfusão periférica, grau de ligação proteica e lipossolubilidade. Acontece, portanto, um equilíbrio dinâmico, em que a concentração plasmática vai depender da dose que está sendo ofertada, do *clearance* central, dos *clearances* intercompartimentais e das taxas de metabolização e eliminação.<sup>6,10</sup>

A velocidade com que um fármaco passa do compartimento central para a biofase é determinada pela constante de velocidade de equilíbrio, chamada de  $Ke_0$ . Quanto maior o  $Ke_0$ , mais rápido o fármaco entrará no local de ação e menor o tempo para o início dos efeitos clínicos. Histerese, por sua vez, é o tempo necessário para atingir o equilíbrio entre o compartimento central e a biofase, correspondendo a 4,32 meias-vidas do fármaco.

A somatória dos volumes dos compartimentos forma o volume de distribuição aparente de um fármaco, que não é real, mas que representa o volume em que determinada quantidade da droga precisaria ser distribuída para produzir a concentração sanguínea adequada.<sup>10</sup>

O compartimento central na população pediátrica chega a ser até 50% maior do que o de um adulto jovem. Além disso, as crianças podem apresentar um *clearance* até duas vezes maior. Assim, doses mais altas de um dado fármaco serão necessárias para obter o efeito terapêutico desejado em comparação à população adulta.<sup>6,10,11</sup>

O propofol (2,6-di-isopropilfenol) é um alquilfenol insolúvel em solução aquosa e, portanto, formulado como emulsão que contém 10% de óleo de soja, 2,25% de glicerol e 1,2% de lecitina, o principal componente da fração fosfatídica da gema do ovo. São adicionados o ácido etilenodiaminotetracético (0,05 mg/mL), metabisulfito (0,25 mg/mL) ou álcool benzílico (1 mg/mL) como agentes para inibir o crescimento bacteriano.<sup>6,10</sup> É rapidamente metabolizado pelo fígado e seus componentes hidrossolúveis resultantes possivelmente são inativos e excretados pelos rins. O *clearance* plasmático é elevado e ultrapassa o fluxo sanguíneo hepático, indicando, portanto, a importância do metabolismo extra-hepático. Os pulmões provavelmente desempenham função importante nesse metabolismo extra-hepático e podem explicar a eliminação de até 30% da dose em *bolus* do propofol. O rápido metabolismo do propofol que resulta em eficiente depuração no plasma em conjunto com a lenta redistribuição dos

compartimentos pouco perfundidos, de volta ao compartimento central, torna o propofol adequado para uso em infusão contínua.<sup>10</sup>

O propofol é um hipnótico que age por meio da ativação gabaérgica. Possui  $t_{1/2} Ke_0$  de 2,6 minutos, o que faz com que a histerese se dê após oito a 10 minutos da infusão. O *bolus* inicial varia entre 2 e 3 mg/kg, seguido da infusão entre 80 e 150 mcg/kg/min, com o objetivo de manter concentração plasmática em torno de 3 mcg/mL na biofase. O *bolus* inicial na população pediátrica varia de 3 a 5 mg/kg, aumentado devido ao maior volume do compartimento central. Necessita também de altas doses na manutenção, devido ao elevado *clearance*. A depressão cardiorrespiratória, dose-dependente, é menos acentuada nessa faixa etária, apresentando menos hipotensão do que a população adulta. Deve-se tomar extremo cuidado com crianças cardiopatas. Sabe-se também que recém-nascidos exibem metabolização hepática deficiente por imaturidade, o que limita a infusão contínua do propofol nessa subpopulação.<sup>4,6,10,11</sup>

Vários opioides podem ser utilizados em regime de infusão contínua. Entretanto, o remifentanil é o que fornece as características mais próximas das ideais. O remifentanil possui elevado  $Ke_0$  com baixo  $t_{1/2} Ke_0$ , o que proporciona rápido início de ação e pode-se observar que, após cinco minutos, aproximadamente 80% da concentração desejada já se encontra no sítio efetor. A metabolização ocorre, principalmente, por meio de esterases plasmáticas e teciduais e apresenta  $Cp_{50\%}$  extremamente curta. A concentração plasmática ideal para intubação orotraqueal é de 6 nanogramas por mililitro. A dose de manutenção varia entre 0,1 e 0,5 mcg/kg/min. Em virtude do maior compartimento central e da maior taxa de metabolização, as crianças podem necessitar de doses até 100% maiores do que os adultos.<sup>4,6,8</sup>

## PRINCÍPIOS ANESTESIA VENOSA TOTAL

Foram desenvolvidos modelos farmacocinéticos computadorizados visando à administração contínua de propofol a uma taxa de infusão variável, baseado em equações matemáticas que correlacionam a dose do fármaco por unidade de tempo à concentração plasmática atingida. O sistema de infusão tem como objetivo a indução e manutenção de uma concentração efeito alvo ( $C_e$ ). A maioria dos autores sugere  $C_e$  3 mcg/mL. Esse sistema administra uma dose *bolus*

inicial, seguida de ajuste para infusão de taxas decrescentes de propofol, com o objetivo de respeitar as características do modelo tricompartmental.<sup>4,6,12</sup>

A replicação manual desse modelo foi sugerida equiparando 1 mg/kg de dose *bolus*, seguida da infusão de 10 mg/kg/h nos primeiros 10 minutos, 8 mg/kg/h nos próximos 10 minutos e, a seguir, 6 mg/kg/h no tempo restante (“10-8-6”).<sup>6</sup> Esse esquema de infusão manual, normalmente praticado em adultos, não pode ser extrapolado para a população pediátrica, devido às diferenças farmacocinéticas. Estudo propõe um regime de infusão manual após comparar amostras de sangue colhidas durante as fases de indução, manutenção e despertar da anestesia com modelos farmacocinéticos Kataria® e Diprifusor®. A Tabela 1 mostra as doses sugeridas para indução e a Tabela 2 a taxa de infusão recomendada para crianças de três a 11 anos para atingir concentração plasmática de 3,0 mcg/mL, após uma dose *bolus* de 2,5 mg/kg.<sup>13</sup>

**Tabela 1** - Estudos sobre dose de indução do propofol

Autor	Número pacientes	Idade pacientes	Dose recomendada
Aun et al. <sup>14</sup>	117 e 135	2-5 e 6-12 anos	2,53 e 2,2 mg/kg
Hannallah et al. <sup>15</sup>	90	3-12 anos	2,5-3 mg/kg
Manschot et al. <sup>16</sup>	150	3-15 anos	2,5 mg/kg
Puttick & Rosen <sup>17</sup>	18	2-11 anos	3,5 mg/kg
Westrin <sup>18</sup>	22	10-16 anos	2,4 mg/kg
Doyle et al. <sup>19</sup>	40	1-13 anos	3,9 mg/kg

Fonte: adaptado de The use of propofol infusions in paediatric anaesthesia: a practical guide. Paediatric Anaesthesia 1999; 9: 209-216.

**Tabela 2** - Taxa de infusão de propofol recomendada para crianças com idade de três a 11 anos para alcançar concentração plasmática de 3,0 mcg/mL

Taxa infusão propofol		
Dose <i>bolus</i>	2,5 mg/kg	
Taxa infusão	mg/kg/h	mcg/kg/min
0-15 min	15	250
15-30 min	13	215
30-60 min	11	185
1-2 h	10	165
2-4 h	9	150

Fonte: adaptado de The use of propofol infusions in paediatric anaesthesia: a practical guide. Paediatric Anaesthesia 1999; 9: 209-216.

Como o *clearance* e o volume de distribuição do propofol em crianças podem ser dimensionados usando um modelo de escala alométrica, as taxas de infusão podem ser previstas a partir do regime de

infusão utilizado nos adultos “10-8-6”, como é mostrado na Tabela 3.<sup>13</sup>

**Tabela 3** - Taxas de infusão estimadas em crianças utilizando um modelo de escala alométrica baseado no regime adulto “10-8-6” – taxas de infusão necessárias para atingir concentração-alvo de 3 mcg/mL

Peso (kg)	0-10 min (mg/kg/h)	10-20 min (mg/kg/h)	20-30 min (mg/kg/h)
15	14,7	11,7	8,8
25	12,9	10,3	7,7
35	11,8	9,5	7,1
70	10	8	6

Fonte: adaptado de The use of propofol infusions in paediatric anaesthesia: a practical guide. Paediatric Anaesthesia 1999; 9: 209-216.

As recomendações de taxas de infusão foram baseadas em estudos com crianças com idade de três a 11 anos e não são aplicáveis a crianças menores, uma vez que apresentam volumes de distribuição e *clearance* alterados e, portanto, são necessárias doses mais elevadas.

Estudos com crianças com doenças coexistentes são limitados. Pacientes com 10% de superfície corpórea queimada requerem taxas de infusão mais altas, devido ao aumento do volume de distribuição. Em crianças portadoras de cardiopatias congênitas cianóticas, espera-se indução mais lenta, porém taxas de infusão similares. Crianças com deficiências de albumina ou fluxo sanguíneo hepático diminuído provavelmente terão alterados o *clearance*, consequentemente, necessitarão de ajustes nas taxas de infusão.<sup>13</sup>

O dispositivo mais difundido e disponível é o *Graseby Diprifusor*®, que emprega algoritmos descritos por Kenny e Marsh. A acurácia desses sistemas de administração foi demonstrada para vários fármacos, incluindo propofol e remifentanil. O sistema incorpora a variabilidade biológica por meio dos dados peso, altura, idade, sexo, função hepática e débito cardíaco no próprio modelo farmacocinético. Além disso, a propriedade da droga de redistribuição e acúmulo nos tecidos periféricos é compensada pelo ajuste da taxa de infusão do fármaco.<sup>4,6,12</sup>

Existem dois sistemas para a administração de anestesia venosa alvo-controlada em crianças, o *Paedfusor*® (modelo *Marsh*) e o modelo Kataria®. Apesar de serem usados há mais de 15 anos na Europa, esses sistemas não foram ainda licenciados para uso nos EUA e Canadá.<sup>6</sup>

O sistema *Paedfusor*® foi desenvolvido no início da década de 1990 como uma variante do *Diprifusor*®, incorporando modelos farmacocinéticos mo-

dificados que consideram as particularidades da população pediátrica. Estudos demonstram eficácia clínica e segurança, sem os efeitos adversos do *Paedfusor*<sup>®</sup>, para indução e manutenção da anestesia em crianças saudáveis com idade de seis meses a 16 anos submetidas à cirurgia eletiva.<sup>6,12</sup>

O modelo Kataria<sup>®</sup> foi desenvolvido utilizando amostras de sangue de 53 crianças, durante vários estágios de indução, manutenção e recuperação da anestesia. Foi demonstrado que o peso da criança é responsável por 25% da variabilidade interpaciente na *performance* do sistema. O autor considerou que o modelo tricompartmental fornece constantes confiáveis, que tornaram mais específicas após incremento do peso e idade. Esse modelo foi validado para crianças com idade de três a 16 anos, com peso mínimo de 15 kg.<sup>4,6</sup>

### Crianças menores de três anos

Anestesia venosa alvo-controlada em crianças abaixo de três anos é pouco utilizada devido à falta de agentes anestésicos adequados e registrados para essa faixa etária. Para a anestesia venosa alvo-controlada o propofol é o agente de escolha, porém, antes de 1999, ele era recomendado apenas para crianças com idade superior a três anos, mas, desde então, utilizado também para crianças acima de um mês.<sup>7,13</sup>

Propofol para anestesia alvo-controlada e para sedação endovenosa profunda durante cirurgia, associado a bloqueio regional, é utilizado em crianças acima de três anos desde 1988. Devido às vantagens anestésicas, além de diminuição de custos e poluição do ambiente cirúrgico, o uso do propofol em crianças menores foi introduzido em 1990.<sup>7</sup>

Crianças menores de três anos e, em particular, as menores de um ano de idade apresentam necessidades muito diferentes e variáveis de propofol. Steur *et al.* desenvolveram um esquema de dosagem para infusão alvo-controlada de propofol para crianças menores de três anos. Após validação em estudo baseado no modelo tricompartmental, o modelo foi testado em 2.200 pacientes no período de oito anos. Após o *bolus* de 3-5 mg/kg para a indução, a taxa de infusão de manutenção requisitada nos primeiros 10 minutos é mostrada na Tabela 4. Este estudo demonstra que a dose de manutenção para crianças abaixo de três meses são altas e praticamente o dobro da dose utilizada em crianças de um a três anos. Similarmente, os autores comprovaram que o tempo de

despertar foi o dobro em neonatos, em torno de 25 minutos, enquanto em crianças de um a três anos foi de aproximadamente 11 minutos.<sup>7</sup>

**Tabela 4** - Esquema de infusão manual para consumo de propofol de acordo com idade e duração de infusão, valores em mcg/kg/min

Duração (min)	Idade				
	0-3 meses	3-6 meses	6-9 meses	9-12 meses	1-3 anos
0-10	405	328	255	247	202
10-20	340	253	205	198	150
20-30	252	200	150	150	100
30-40	200	150	100	100	100
40-50	150	100	100	100	100
50-60	100	100	100	100	100

Fonte: adaptado de Dosage scheme for propofol in children under 3 years of age. Pediatric Anesthesia 2004; 14: 462-467.

Em crianças, o tamanho e a relação dos compartimentos farmacocinéticos são diferentes dos adultos. O compartimento central é relativamente maior e o segundo e terceiro compartimentos são muito menores. Crianças e neonatos, em particular, praticamente não possuem gordura e músculos. Crianças abaixo de três meses têm mais água extracelular do que água intracelular e esse fato apresenta consequências farmacodinâmicas e farmacocinéticas. O fígado em neonatos e crianças jovens não está totalmente funcional, portanto, o metabolismo dos fármacos é mais lento do que em crianças mais velhas. Nas crianças mais jovens, são necessárias altas doses de propofol para preencher o compartimento central, mas com longa duração. A dose deve ser reduzida quando comparada à dose para crianças mais velhas, devido à menor metabolização do fármaco e às propriedades dos compartimentos nas diferentes faixas etárias pediátricas.

### CONCLUSÃO

A utilização da anestesia venosa total na população pediátrica demonstra vantagens como a rápida recuperação, redução significativa de náuseas e vômitos, diminuição da incidência de *delirium* pós-operatório e menos poluição do ambiente. Em decorrência a essas vantagens, a popularização dessa técnica em crianças nas últimas duas décadas vem ocorrendo, apesar de os dispositivos e modelos de infusão contínua ainda serem incipientes. Os modelos farmacocinéticos de

envolvidos ainda não são largamente distribuídos, entretanto, os estudos comprovam que modelos de infusão manuais podem ser aplicados com segurança e têm baixa incidência de complicações. Portanto, são necessários mais estudos para o desenvolvimento de *softwares* adequados para todas as faixas etárias, respeitando-se, assim, as particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de cada uma delas.

## REFERÊNCIAS

- Campbell L, Engbers FH, Kenny GNC. Total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia*. 2001; 3:109-19.
- Struys MRF, Smet TD, Glen JB, Vereecke HEM, Absalom AR, Schnider TW. The history of target-controlled infusion. *Anesth Analg*. 2016;122:56-69.
- Estivalet FF, Bagatini A, Gomes CR. Remifentanil associado ao propofol ou sevoflurano para colecistectomia videolaparoscópica. Estudo comparativo. *Rev Bras Anesthesiol*. 2002;52:385-93.
- Wilson G. Target controlled infusion anaesthesia in children. *S Afr J Anaesthesiol Anal*. 2010;16:124-6.
- Absalom AR, Glen JIB, Zwart GJC, Schnider TW, Struys MMRF. Target – controlled infusion: a mature technology. *Anesth Analg*. 2016;122:70-8.
- McCormack JG. Total intravenous anaesthesia in children. *Curr Anaesth Crit Care*. 2008;1-6. doi:10.1016/j.cacc.2008.09.005
- Steur RJ, Perez RSGM, De Lange JJ. Dosage scheme for propofol in children under 3 years of age. *Pediatr Anesth*. 2004;14:462-7.
- Berkenbosch JW, Graff GR, Stark JM, Ner Z, Tobias JD. Use of a remifentanil-propofol mixture for pediatric flexible fiberoptic bronchoscopy sedation. *Pediatr Anesth*. 2004;14:941-6.
- Ozer Kocak Z, Altunkan AA, Atici S, Cinel I, Oral U. Comparison of remifentanil-propofol and sevoflurano for preventing cardiovascular response and quality of recovery in paediatric otolaryngologic surgery. *Turk J Med Sci*. 2001;31:559-64.
- Sociedade Anestesiologia do Estado de São Paulo. Tratado de Anestesiologia. 7ª ed. São Paulo (BR): Atheneu; 2011. v1.
- Marsh B, White M, Morton N, Kenny GNC. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*. 1991;67:41-8.
- Vaveris DA, Morton NS. Target controlled infusion of propofol for induction and maintenance of anaesthesia using the paedfusor: an open pilot study. *Pediatr Anaesth*. 2002; 12:589-93.
- McFarlan CS, Anderson BJ, Short TG. The use of propofol infusions in paediatric anaesthesia: a practical guide. *Pediatr Anaesth*. 1999; 9:209-16.
- Aun CST, Short SM, Leung DHY, et al. Induction dose response of propofol in unpremedicated children. *Br J Anaesth* 1992; 68:64-7.
- Hannallah RS, Baber SB, Casey W. Propofol: effective dose and induction characteristics in unpremedicated children. *Anesthesiology*. 1991;74:217-9.
- Manshot JH, Meursing AE, Axt P, Byttebier GO, Erdmann W. Propofol requirements for induction of anaesthesia in children of different age groups. *Anesth Analg*. 1992; 75:876-9.
- Puttick N, Rosen M. Propofol induction and maintenance with nitrous oxide in paediatric outpatient dental anaesthesia. A comparison with thiopentone-nitrous oxide –halothane. *Anaesthesia*. 1998;43:646-9.
- Westrin P. The induction dose of propofol in infants 1-6 months of age and children 10-16 yrs of age. *Anesthesiology*. 1991;74:455-8.
- Doyle FC, McFadzean W, Morton NS. IV anaesthesia with propofol using a target-controlled infusion system: comparison with inhalational anaesthesia for general surgical procedures in children. *Br J Anaesth*. 1993;70:542-5.