

Propofol: Revisão Bibliográfica

Helena Albuquerque de Magella¹ & Zacharias Borges Cheibub, TSA²

Magella H A, Cheibub Z B - Propofol: bibliographical review.

Propofol (2,6 diisopropilfenol), Diprivan[®] is a new intravenous anesthetic agent which has been shown to produce a rapid induction with a short duration of action, used for the induction and/or maintenance of anesthesia. When compared to thiopental, propofol has proved to be an equally effective induction agent, although it causes a greater cardiovascular depression. It was observed that pain was present on injection into peripheral veins, although many investigators observed that the incidence of this complaint was reduced when propofol was injected into large veins. The low incidence of side effects and the rapid elimination make this drug specially suitable for surgical procedures of short duration.

Key Words: ANESTHETIC, Intravenous: propofol; ANESTHETIC TECHNIQUES, Induction: intravenous

Histórico

A primeira tentativa de anestesia venosa foi feita em 1665, quando Sigmund Elsholtz injetou opiáceo venoso para produzir insensibilidade¹. Pierre Cyprien Oré foi o verdadeiro pioneiro da anestesia venosa, tendo publicado os resultados de suas experiências com o hidrato de cloral em 1875².

Certamente que o principal impulso para o aperfeiçoamento da anestesia venosa foi a síntese dos barbitúricos hidrossolúveis de ação curta. Em 1934, Ralph Waters administrou o tiopental pela primeira vez para obter anestesia no homem³. No ano seguinte, Lundy e Towell relataram o uso clínico da droga em diversos pacientes⁴ e, desde então, o tiopental vem sendo usado em larga escala pelo mundo.

Apesar do indiscutível sucesso dos barbitúricos, procura-se, até os dias de hoje, o anestésico venoso ideal⁵. Desde 1957, oito anestésicos não barbitúricos foram introduzidos na prática clínica: cetamina (1957), ácido gamaaminobutírico (1960), propanidid (1961), diazepam (1964), alfatesin (1971), etomidato (1973), propofol (1977) e midazolam (1978). Destes oito, quatro são de uso geral no Brasil: cetamina, etomidato, diazepam e midazolam. O propofol ainda está sob investigação na América do Norte, mas seu uso já foi aprovado em alguns países da Europa e do Sudoeste da Ásia⁵.

O propofol é o resultado de uma pesquisa que começou em 1973 nos laboratórios da ICI Pharmaceuticals, em Macksfield, Inglaterra⁵. Os investigadores procuraram desenvolver uma droga que determinasse rápida indução e recuperação, além de não produzir efeitos colaterais. O primeiro estudo clínico foi desenvolvido pelo Dr. Brian Kay e pelo Dr. Georges Rolly, na Bélgica⁵⁰.

Os efeitos do propofol no homem indicaram dois possíveis usos clínicos: primeiro, uma alternativa para os barbitúricos como agente de indução e, segundo, como agente de manutenção da anestesia através da infusão contínua.

Propriedades físico-químicas

O propofol ou disopropofol (DIPRIVAN[®]) é um dos compostos do grupo alquilfenol com propriedades anestésicas⁷ (Figura 1).

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia Geral e Especializada da Universidade Federal Fluminense

1 Médica Especialista em Anestesiologia do CET da Universidade Federal Fluminense

2 Professor Adjunto da Disciplina de Anestesiologia da Universidade Federal Fluminense

Correspondência para Helena Albuquerque de Magella.
Rua Miguel da Frias, 23, apto. 1102
24220- Niterói - RJ

Recebido em 27 de dezembro de 1989
Aceito para publicação em 10 de abril de 1990
© 1990, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

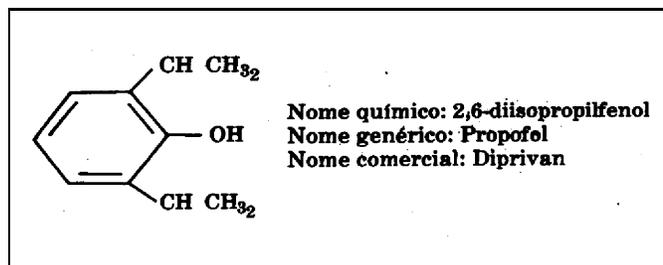


Fig. 1 Fórmula estrutural

A localização de dois radicais isopropil nas posições 2 e 6 da molécula de fenol confere alterações em suas propriedades químicas, tornando-o quimicamente inerte e farmacologicamente ativo como anestésico⁶. Insolúvel em água^{6,7} foi utilizado originalmente em solução de cremóforo EL 15% e atualmente é utilizado em solução lipofílica a 1%, contendo óleo de grão de soja (10%), glicerol (2,25%) e fosfatídeo de ovo purificado (1,2%).

Farmacocinética

A farmacocinética do propofol tem sido descrita utilizando-se modelos bi ou tricompartmentais. Após administração venosa em dose única, as concentrações sanguíneas do propofol declinam rapidamente, devido à sua rápida distribuição⁶⁻⁹.

No modelo bicompartmental, a maioria dos investigadores encontrou meia-vida de distribuição ($T_{1/2}^{\alpha}$) de 5 ± 2 min e meia-vida de eliminação ($T_{1/2}^{\beta}$) de 1 - 3h. No modelo tricompartmental, o $T_{1/2}^{\alpha}$ foi cerca de $2,8 \pm 1,2$ min, o $T_{1/2}^{\gamma}$ de $31,4 \pm 14,7$ min e o $T_{1/2}^{\beta}$ de 3 - 6h⁴.

A longa meia-vida de eliminação do propofol indica que ele pode se acumular no organismo quando administrado em doses intermitentes ou em infusão contínua para manutenção da anestesia⁸, assim como no caso de prolongada sedação em unidade de tratamento intensivo.

O propofol, um composto altamente lipofílico, apresenta um volume de distribuição elevado ($V_d = 287 \pm 213$ L)⁸, sendo extensivamente distribuído aos tecidos. O clearance do propofol é também bastante elevado ($1,77 \pm 0,32$ L.min⁻¹). Como excede o fluxo sanguíneo hepático ($1,5$ L.min⁻¹), supõe-se que metabolismo extra-hepático e/ou eliminação extra-renal (pulmões, por exemplo) possam ocorrer durante a anestesia^{7,8}.

O propofol é metabolizado fundamentalmente no fígado^{7,8} produzindo glicuronídeo solúvel em água e sulfatos conjugados que são excretados primariamente na urina.

Após administração venosa de C¹⁴-propofol, 88% da radioatividade foi recuperada na urina (< 0,3 de propofol não metabolizado), enquanto menos de 2% foi recuperado nas fezes. O metabolismo do propofol é rápido, com menos de 20% da dose administrada em "bolus" recuperados na urina como droga não modificada após 30 min^{7,10}.

O propofol pode ser administrado em infusão contínua na manutenção da anestesia com ou sem complementação de agentes inalatórios^{9,11}. A infusão cuidadosamente controlada minimiza as variações bruscas da concentração sanguínea, além de diminuir a dose total necessária da droga⁷, o que acarreta diminuição dos efeitos colaterais peri-operatórios e despertar mais rápido, 5 a 15 min após a descontinuação da droga^{7,11}. Após infusões prolongadas, a meia-vida de eliminação aumenta acentuadamente devido ao acúmulo da droga nos tecidos perfundidos (ex.: gordura)^{7,8}.

A idade^{7,10,14}, peso, sexo, doenças preexistentes^{7,15,16} tipo de cirurgia e o uso de outras drogas^{17,18} podem alterar o perfil farmacocinético do propofol. Nos idosos, a ação farmacodinâmica do propofol é mais acentuada, podendo explicar a elevada incidência de hipotensão em relação aos jovens¹⁰. Concentrações sanguíneas significativamente mais elevadas foram observadas¹⁰. Isto pode ser explicado pela redução da água corporal total nos idosos (baixo volume de distribuição), pela diminuição do débito cardíaco em relação à massa corporal total e pela diminuição do fluxo sanguíneo-hepático.

O clearance corporal total do propofol em idosos é menor (20%) do que no jovem, prolongando a meia-vida de eliminação. Assim, a taxa de infusão da droga diminui conforme aumenta a idade⁷.

Embora a obesidade não esteja associada a um significativo prolongamento da meia-vida de eliminação do propofol, observa-se um aumento tanto no "clearance" como no volume de distribuição da droga⁷.

Cirurgias abdominais maiores podem prolongar significativamente a meia-vida de eliminação do propofol, muito provavelmente devido ao aumento do volume de distribuição do que devido à redução da taxa de "clearance"¹⁷. Anestésicos inalatórios e opiáceos, que diminuem o fluxo sanguíneo hepático, também devem prolongar a meia-vida de eliminação do propofol.

Embora a doença hepática e, em menor grau, a doença renal possam alterar o perfil farmacocinético da droga, esta situação ainda precisa ser investigada. Comparando pacientes cirróticos com pacientes hígidos, após dose única de propofol na indução,

nenhuma diferença foi notada no comportamento farmacocinético da droga¹⁵.

Farmacodinâmica

O propofol produz depressão do SNC dose-dependente, desde a sedação à hipnose. Na dose de 2 a 2,5 mg.kg⁻¹, a perda da consciência ocorre em menos de 60s (tempo de circulação braço-cérebro)^{7,8}. Esta dose deve diminuir para 1 a 1,5 mg.kg⁻¹ em pacientes idosos¹⁰ e em pacientes pré-medicados com drogas depressoras do SNC. A duração da ação é de 5-10min.

Pequenas doses em "bolus" ou elevadas doses administrativas em intervalos maiores podem ser utilizadas na manutenção da anestesia, mas, como já vimos, produzem variados níveis de concentração sanguínea do propofol, levando a diferentes níveis de profundidade anestésica. Além de tudo, não é um método prático de administração da droga. Assim, a maioria dos investigadores^{7,8,17,18} recomenda a indução, administrando-se doses em "bolus" ou em infusão rápida seguida de infusão contínua, controlada de modo a obter o efeito desejado⁷.

Na ausência de relaxantes musculares, alterações da frequência respiratória, mais do que alterações hemodinâmicas são sinais de anestesia inadequada, que podem ser tratadas com 40-80 mg de propofol em "bolus" ou com administração de analgésico. O contrário também pode ocorrer e, no caso de diminuição da frequência respiratória, frequência cardíaca ou pressão arterial, deve-se diminuir a dose de propofol.

Em cirurgias de maior estimulação dolorosa, os níveis plasmáticos necessários de propofol são correspondentemente maiores (3-6 µg.ml⁻¹). O contrário ocorre em cirurgias superficiais onde há menor estimulação dolorosa (24 µg.ml⁻¹)⁷.

Foi observado que velocidade de infusão contínua de 100 a 150 µg.kg⁻¹.min⁻¹ produz usualmente uma concentração sanguínea de 3-6 µg/ml⁻¹. Mais de 50% dos pacientes estarão acordados quando os níveis sanguíneos de propofol atingirem 1 µg.ml⁻¹ e mais de 95% estarão acordados e orientados quando os níveis caírem para 0,5 µg.ml⁻¹⁷. A atividade psicomotora normal é obtida com 0,2 µg.ml⁻¹.

Alguns pacientes têm apresentado pequenos picos secundários na concentração sanguínea de propofol no pós-operatório imediato. Este fato não tem maior significância clínica e pode refletir o retorno do propofol à circulação, proveniente de tecidos de armazenamento (ex: músculos) devido à atividade motora aumentada na sala de recuperação.

Efeitos clínicos

A injeção do propofol em veia periférica pode causar dor numa incidência que varia de 16 a 60%, com média de 28,5%, comparada com 7,5% do tiopental, 40,5% do metohexital e 29% do etomidato^{11,27,39}. Outras sensações como formigamento, calor ou frio também podem ocorrer em cerca de 36 a 70% dos pacientes. A incidência desses efeitos adversos, inclusive dor, diminui significativamente quando a injeção se faz em veia de grosso calibre, como as veias da fossa antecubital. Para diminuir a dor, a lidocaína pode ser utilizada previamente ou em combinação com a própria solução de propofol^{11,40}.

Foi observada flebite pós-operatória numa incidência de 0 a 6,7%, com desaparecimento em 24 h. Um percentual de 0 a 3,3% dos pacientes apresentou trombose venosa periférica no pós-operatório^{27,30,37}.

Apesar do propofol apresentar propriedades anti-convulsivantes, contrações mioclônicas e tremores musculares excitatórios são maiores do que os observados com o tiopental e menores do que os observados com o etomidato e metohexital. A administração prévia de um analgésico opiáceo como o fentanil (1 a 2 µg.kg⁻¹) diminui a incidência desses efeitos^{32,33,38,41,42}.

Efeitos no SNC

O propofol diminui o fluxo sanguíneo cerebral, o consumo de O₂ no cérebro e a pressão intracraniana, podendo ser utilizado como agente de indução em neurocirurgia³⁶.

A diminuição da pressão intracraniana é acompanhada de aumento da resistência vascular cerebral, mantendo a pressão de perfusão; assim, a ação vasodilatadora dos agentes voláteis e do N₂O pode ser reduzida⁴⁵.

Efeitos cardiovasculares

O propofol é importante depressor do aparelho cardiovascular, sendo mais depressor que o tiopental³⁷. Dependendo da dose de indução, o propofol reduz de 15 a 30% a pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM). Este efeito é acentuado pela administração de analgésicos opiáceos, principalmente em pacientes idosos⁶ e hipovolêmicos, assim como naqueles com função de VE limitada^{7,17}.

A dose de indução de 1 mg.kg⁻¹, seguida de infusão de 0,16 mg.kg⁻¹.min⁻¹, durante 10 min, e a seguir 0,1 mg.kg⁻¹.min⁻¹, não determinou depressão cardio-

vascular importante". Já doses de indução de 2 mg.kg⁻¹ com manutenção de 50 a 150 µg.kg⁻¹.min⁻¹ diminuem a pressão arterial sistólica de 20 a 40%, com os valores permanecendo estáveis em cerca de 60% dos valores da pressão no indivíduo acordado. O débito cardíaco e a resistência vascular periférica diminuem 10 a 20% durante a cirurgia^{12,13,38}.

A comparação entre os efeitos hemodinâmicos do etomidato e propofol mostra estabilidade cardiocirculatória para ambas as drogas, apenas o propofol produzindo maior proteção cardiovascular, impedindo elevação significativa da pressão arterial média durante a intubação endotraqueal^{39,40}.

A administração prévia ou subsequente de opiáceo aumenta os efeitos hipotensivo e bradicardizante do propofol. O uso de atropina na pré-medicação pode apenas atenuar estes efeitos.

Os efeitos hemodinâmicos do propofol são semelhantes aos do isoflurano quando usado em associação com N₂O para manutenção da anestesia^{41,42}.

Efeitos respiratórios

A incidência de apnéia no período de Indução com o propofol é comparável à observada com os barbitúricos. A apnéia tende a ser de maior duração (30 a 90 s) com o propofol em 30 a 60% dos pacientes não pré-medicados. Se na pré-medicação for administrado opiáceo, a apnéia geralmente ocorre em todos os pacientes. Rápida diminuição do volume corrente e taquipnéia precedem a apnéia. Durante a manutenção da anestesia ocorre diminuição do volume-minuto, apesar do aumento da frequência respiratória⁴². A resposta ao CO₂ diminui de 40 a 60%. Apesar disso, Os pacientes que respiram espontaneamente são capazes de manter o volume corrente normal durante procedimentos cirúrgicos de curta duração.

A menos que contrabalançado pela estimulação cirúrgica, o uso concomitante de analgésicos opiáceos pode causar uma importante depressão do comando ventilatório durante o período de manutenção⁴⁴.

Recuperação

Devido à alta solubilidade lipídica do propofol e à elevada taxa de "clearance", o despertar rápido é esperado em cirurgias de curta duração. É importante esclarecer que o estudo da recuperação é muitas vezes difícil, principalmente no que se refere à recuperação tardia quanto ao retorno do indivíduo às atividades normais.

Foram realizados vários estudos comparativos na recuperação da anestesia induzida com o propofol, tiopental, etomidato, metohexital, sendo mantida com anestésico volátil e N₂O, mostrando recuperação muito mais rápida com o propofol. No entanto, observou-se que o perfil de recuperação depende da duração do período de manutenção. Um curto período de manutenção (5 -15 min) determina rápida recuperação da função psicomotora, enquanto que em procedimentos mais longos (60 -120 min) o perfil de recuperação é similar aos dos outros anestésicos⁴⁵. Neste caso, a recuperação do paciente será determinada muito mais pela eliminação do anestésico volátil do que pela eliminação do agente indutor. Agentes adjuvantes (opiáceos) também são fatores proeminentes na recuperação da anestesia.

Na infusão contínua de propofol para a manutenção da anestesia, a velocidade de recuperação é dose-dependente. A maioria dos pacientes está acordada quando a concentração da droga no sangue atinge 1 µg.ml, orientada com 0,6 µg.ml e com função psicomotora normal com cerca de 0,2 µg.ml⁴⁷.

Uso clínico

O uso clínico corrente do propofol inclui indução e manutenção da anestesia geral, assim como sedação durante anestesia locorregional (Quadro I).

Quadro I - Uso clínico do propofol

USO EM CIRURGIA AMBULATORIAL

Indução da anestesia

Manutenção da anestesia

Sedação durante anestesia local ou regional

ANESTESIA BALANCEADA DURANTE CIRURGIA GERAL

Em combinação com N₂O e relaxantes musculares

Em combinação com analgésicos opiáceos e relaxantes musculares

USO EM UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO

Sedação em pacientes agitados sob ventilação mecânica

Controle de agitação secundária à suspensão do álcool ou de benzodiazepínicos

Como agente de indução em pacientes ambulatoriais, o propofol na dose de 1 -3 mg.kg⁻¹, EV, parece oferecer vantagens sobre outras drogas. É também uma alternativa para o uso de barbitúricos em pacientes que têm história de alergia a estes compostos, para aqueles com porfiria aguda intermitente e co-proporfiria hereditária. O propofol não causa inibição

da esteroidogenese adrenal como ocorre com o etomidato⁵¹.

Com relação ao uso na indução de anestesia para crianças, poucos estudos foram realizados, mas o tiopental ainda se mostra o melhor agente venoso⁴⁸.

A infusão de 100 a 200 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (5 - 15 mg.min^{-1}) de propofol leva à hipnose durante anestesia geral. Doses de 50- 100 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (2,5 - 7,5 mg.min^{-1}) levam à sedação efetiva durante anestesia locorregional. Produz baixa incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios (2 - 5%) quando comparado com outros anestésicos endovenosos (10 - 20%).

Em anestesia geral, a resposta cardiovascular à laringoscopia e intubação traqueal não é abolida, porém é bastante atenuada com o uso do propofol como agente indutor, quando comparado ao tiopental e ao etomidato com e sem o uso de fentanil (2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$)⁴⁸.

CONCLUSÃO

O propofol é uma droga eficaz para a indução da anestesia geral, sendo especialmente útil em procedimentos cirúrgicos de curta duração, uma vez que prova recuperação rápida e de boa qualidade. As conseqüências hemodinâmicas na indução com o propofol dependem não só da medicação pré-anestésica utilizada, como também do estado fisiológico prévio do paciente.

Os autores consideram o propofol uma boa alternativa como agente de indução na anestesia. Como no caso dos outros anestésicos que o precederam, é importante o conhecimento da droga por parte do anestesiológico que a administra.

Magella H A, Cheibub A B - Propofol: revisão bibliográfica

O propofol (2,6 diisopropilfenol), Diprivan[®], é um novo anestésico venoso de início rápido de ação e de curta duração, utilizado para indução e/ou manutenção da anestesia geral. Quando comparado ao tiopental, o propofol mostrou-se igualmente eficaz como agente de indução, embora cause maior depressão do aparelho cardiovascular. Também foi observada dor à injeção em veia periférica, mas a maioria dos investigadores conseguiram redução da sensação dolorosa utilizando veias de grosso calibre. A baixa incidência de efeitos colaterais, assim como a rápida eliminação, faz com que a droga seja especialmente útil em procedimentos cirúrgicos de curta duração.

Unitermos: ANESTÉSICO, Venoso: propofol; TÉCNICA ANESTÉSICA; Indução: venosa

Magella H A, Cheibub Z B - Propofol: revisión bibliográfica

El propofol (2.6 diisopropilfenol) Diprivan[®], es un nuevo anestésico endovenoso de acción rápida y de corta duración, utilizado para inducción y/o mantención de la anestesia general. Cuando se le comparó al tiopental, el propofol se mostró igualmente eficaz como agente de inducción, aunque causa una mayor depresión del aparato cardiovascular. También fue observado dolor a la inyección por la vena periférica, pero la mayoría de los investigadores consiguieron reducir la sensación dolorosa, utilizando venas de grueso calibre. La baja incidencia de efectos colaterales, como su rápida eliminación hace que ésta droga sea especialmente útil en procedimientos quirúrgicos de corta duración.

REFERÊNCIAS

1. Goodman L S, Gilman A, Gilman A G et al - As Bases Farmacológicas da Terapêutica, Tomo I, 5.ª ed., Rio de Janeiro, 1978: 95-96.
2. Oré PC - Études cliniques sur l'anesthésie chirurgicale par la méthode des injections de chloral dans les veines. JB Baillièrre et Fils, 1875.
3. Dundee JW - Fifty years of thiopentone. Br J Anaesth 1984; 56:211-213.
4. Lundy JS, Tovell R M - Annual Report for 1934 of Section on Anesthesia; Including Data on Blood Transfusion. Proc Staff Mtg, Mayo Clinic, 1935; 10:257.
5. Fragen RJ - Diprivan (Propofol): A Historical Perspective Seminars in Anesthesia, 1988; VII(1) (suppl.1): 1-4.
6. Prys-Roberts C, JR Hug C C - Pharmacokinetics of Anaesthesia. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne, 1984: 128-156.
7. White FP - Propofol: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Seminars in Anesthesia, 1988; VII(1) (suppl.1): 4-20.
8. Gepts E, Camu F, Cockshott I D et al - Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans, Anesth Analg 1987; 66:1256-63.
9. Landais A, Cockshott I D, Coppens M C et al - Pharmacocinetique du propofol comme agent d'induction chez l'adulte. Cahiers d'anesthesiologie 1987; 35(6): 427-428.
10. Kirkpatrick I, Cockshott I D, Douglas E J et al - Pharmacokinetics of propofol (Diprivan) in elderly patients. Br J Anaesth 1988; 60: 146-150.
11. Stagers PA, Foster PA- Propofol in total intravenous anesthesia without nitrous oxide. Anaesthesia 1988; 43: 94-97.

12. Vinik H R - Exponential infusion of Diprivan (propofol - A randomized comparison with methohexital and tiopental/isoflurane for induction and maintenance of anesthesia. *Seminars in Anesthesia*, 1988; VII(1) (suppl. 1): 94-98.
13. Maneglia R, Cousin MT-A comparison between propofol and ketamine for anesthesia in the elderly haemodynamic effects during induction and maintenance. *Anesthesia* 1988;1 109-111.
14. Sterb A, Freys G, Beller J P et al - Propofol in elderly high risk patients. A comparison of haemodynamic effects with thiopentone during induction of anesthesia. *Anesthesia* 1988:111-114.
15. Sewrin F, Haberen J P, Cockshott I D et al - Propofol pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1985; 85:554.
16. Sear J W - Effect of renal and hepatic disease on pharmacokinetics of anesthetic agents. *Pharmacokinetics of anesthesia*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne, 1984:65-76.
17. Shüttler J, Kloos S, Schwilden H et al - Total intravenous anesthesia with propofol and alfentanil by computer assisted infusion. *Anesthesia* 1988:2-7.
18. Gepts E, Jonckheer K, Mases V et al - Induction and maintenance of propofol during alfentanil anaesthesia. *Anesthesia* 1988: 8-13.
19. Mackenzie N, Grant I S - Propofol (Diprivan) for continuous intravenous anesthesia: a comparison with methohexitone. *Postgrad Med J* 1981; 61 (Suppl. 3) :70-75.
20. Briggs L P, White M -The effects of premeditation on anesthesia with propofol (Diprivan). *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl. 3): 35-37
21. Knele P J W, Mckean J F - An investigation of the pharmacokinetics profile of propofol (Diprivan) after administration for induction and maintenance of anesthesia by repeat bolus dosis in patients having spinal anesthetic block. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl. 3): 60-61.
22. Less NW, McArulloch M, Mair W B- Propofol (Diprivan) for induction and maintenance of anesthesia. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl. 3): 88-89.
23. Gepts E, Cloeys M A, Camu Fetal - Infusion of propofol (Diprivan) as sedative technique for colonoscopes. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl. 3): 120-126.
24. Valanne J, Korttila K- Comparison of methohexitone and propofol (Diprivan) for induction of enflurane anesthesia in outpatients. *Postgrad Med J* 1985;61(Suppl.3):138-143.
25. Stark R D, Binks S M, Dutka V N et al - A review of the safety and tolerance of propofol (Diprivan). *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl. 3): 41-44.
26. Mirakhur R K, Sheperd W F I - Intraocular pressure changes with propofol (Diprivan): comparison with thiopentone. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl. 3): 41-44.
27. Uppington J, Ray NH, Scar J W- Propofol (Diprivan) as a supplement to nitrou oxide-oxygen for the maintenance of anesthesia. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl. 3): 80-83.
28. Utting J E, Faly L, von Mourik G A L - A comparison of thiopentone and propofol (Diprivan) for induction of anesthesia (abstr). *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl. 3):84.
29. HunterS J, Spencer I, McLoren C A B - Propofol (Diprivan) induction and maintenance of anesthesia (abstr). *Postgrad Med J*, 1985; 61 (Suppl. 3):101.
30. McLead B, Boheimer N - Propofol (Diprivan) infusion as main agent for day case surgery. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl. 3): 105-107.
31. Mattila MA K, Koski E M J -Venous Sequelae after intravenous methohexitone in short anesthesia. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl. 3): 162-164.
32. Gale G D, Thain L M F, Stefanin R - A comparison of propofol with thiopental for short anesthetics in gynecological outpatients. *Seminars in Anesthesia*, 1988; VII(1) (Suppl. 1): 29-43.
33. Bilaine J, Desmots J M - A effect to premeditation with atropine or hydroxyzyne on induction and maintenance of anesthesia with propofol (Diprivan) (abstr). *Postgrad Med J*, 61 (Suppl. 3): 38-39.
34. Kay B, Healy T E J - Propofol (Diprivan) for outpatient arthroscopy. Efficacy and recovery. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl. 3): 108-114.
35. Cundy J M, Arunasolom K-Use of an emulsion formulation of propofol (Diprivan) in intravenous anesthesia for termination of pregnancy. A comparison with methohexitone. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl. 3): 129-131.
36. Ravussin P, Guinard J P, Ralley F et al - Effect of propofol in cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure in patients undergoing craniotomy. *Anesthesia* 1988; 43: 37-41.
37. Grounds R M, Morgan M, LumleyJ - Some studies on the properties of the intravenous anesthesia agents. *Anesthesia* 1986; 41:995-1000.
38. Roberst F L, Dixon J, Lewis GT R et al- Induction and maintenance of propofol anesthesia. A manual infusion scheme, *Anesthesia* 1988; 43:14-17.
39. Willians J P, McArthur J D, Walter E W - A comparison of the hemodynamics of Diprivan (propofol), thiopental and etomidate for induction of anaesthesia in patienth with coronary artery disease, *Seminars in Anesthesia*, 1988; VII(1) (Suppl. 1): 112-115.
40. Larsen R, Rothberger J, Bogdahn A et al - Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients, A comparison with etomidate. *Anesthesia* 1988; 43:2331.
41. Doze VA, Westphal L M, White P F - Comparison of propofol with methohexital for outpatient anesthesia. *Anesth Analg*, 65:11 1189-1195,
42. Doze VA, White P F - Comparison of propofol with thiopental - Isoflurane for induction and maintenance of outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 1986; 65: 544 (abstr).
43. Goodman N W, Balck A M S, Carter J A - Some ventilator effects of propofol as sole anesthesia agent. *Br J Anaesth* 1987; 59:1497-1503.
44. Steisand J 8, Stanley T H -The respiratoty effects of Diprivan (propofol) with and without fentanyl. *Seminars in Anesthesia*, 1988; VII(1): 123-126.
45. Grant IS, Mackenzie N- Recovery following propofol (Diprivan) anesthesia. A review of three different anaestheiatechniques. *Postgrad Med J* 1965; 61:133-137.
46. Kay B - Recovery from Diprivan (propofol) - European experience. *Seminars in Anesthesia*, 1988; VII(1): 127-130.
47. Fragen RJ - Recovery from Diprivan (propofol) based on clinical experience in North America. *Seminars in Anesthesia*, 1986; VII(1): 131-132.
46. Purcell-Jones G, Yates A, Baker J R et al - Comparison of the induction characteristics of thiopental and propofol in children. *Br J Anaesth* 1987; 59:1431-1436.
49. Harris C E, Murray A M, Anderson J M et al - Effects of thiopentone, etomidate and propofol on the haemodynamic response of tracheal intubation. *Anesthesia* 1988; 43:32-36.
50. Kay B, Rolly G - A new intravenous induction agent. *Acta Anesth Belg* 1977; 28: 303-317.
51. Fragen R J, Weiss H WI Molteni A - Adrenocortical effects of Diprivan (propofol), etomidate and thiopental. *Seminars in Anesthesia*, 1988; VII(1): 108-111.