

Farmacocinética e Anestesia Pediátrica*

Mário José da Conceição, TSA¹

Conceição MJ - Pharmacokinetics and Pediatric Anaesthesia

KEY WORDS: SURGERY: pediatric; PHARMACOLOGY: pharmacokinetics

A farmacologia e a terapêutica, nos pacientes pediátricos, lida com um organismo imaturo em um contínuo estado de mudanças ocasionadas por seu desenvolvimento. Desta forma, não se pode, com segurança, extrapolar para a criança os dados aprendidos com o uso das drogas anestésicas em pacientes adultos.

A farmacologia clínica exige um princípio elementar: resposta farmacológica/concentração nos receptores dos órgãos efetores. Esta concentração, por seu lado, resulta da interação entre fatores biológicos e propriedades físico-químicas da droga¹, isto é, a absorção do fármaco, sua distribuição, seu metabolismo e sua excreção. O estudo quantitativo destes fatores é o objeto da farmacocinética. Os princípios para este estudo baseiam-se em modelos matemáticos que reproduzem espaços teóricos onde se processa a farmacocinética das drogas injetadas¹.

Este artigo não pretende esgotar todas as possibilidades da discussão da farmacocinética em relação à anestesia pediátrica, mas examinar os dados farmacocinéticos, correlacionando-os com sua utilização clínica, para as drogas anestésicas mais empregadas nos pacientes pediátricos e disponíveis no mer-

cado brasileiro.

RUDIMENTOS DE FARMACOCINÉTICA

Os princípios da farmacocinética são baseados em modelos teóricos constituídos por um ou mais compartimentos. O modelo mais simples é o uni-compartimental no qual a droga se distribui rápida e uniformemente. Nos modelos bi-compartimentais leva-se em consideração a distribuição da droga do plasma para os tecidos. Nestes modelos, a variação da concentração plasmática em relação ao tempo é representada por duas curvas exponenciais decedentes. A primeira curva mais acentuada, representa a redistribuição de um compartimento central para outro periférico e a segunda a eliminação. A distribuição da droga continua entre os compartimentos enquanto ela estiver presente no organismo. Destes modelos matemáticos saíram alguns conceitos:

volume de distribuição (Vd) - quantidade total da droga no organismo dividida pela concentração plasmática.
t 1/2 α - vida média de distribuição
t 1/2 β - vida média de eliminação
Cl - depuração total-volume de plasma do qual a droga foi totalmente removida na unidade do tempo.

Existem outros modelos, mas na farmacocinética das drogas em pediatria não são comumente utilizados. É necessário também observar que o efeito farmacológico da droga não necessita guardar uma relação com suas vidas-médias. A correlação da concentração da droga com a resposta varia dependendo da droga. Para narcóticos, como o fentanil e a

* Trabalho realizado no Hospital Infantil Joana de Gusmão
1 Anestesiologista

Correspondência para Mário José da Conceição
R Germano Wedhausen 32/401
88015-460 Florianópolis - SC

Apresentado em 22 de julho de 1994
Aceito para publicação em 27 de julho de 1994

© 1994, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

morfina, o conhecimento da $t_{1/2\beta}$ pode ser útil na previsão do término do efeito da droga após sua administração. Para muitos fármacos isto não existe. Mas, para aquelas drogas cujo efeito está relacionado com a concentração plasmática pode-se obter guias para dosagens.

IDADE E FARMACOCINÉTICA

Durante a gestação, através do período neonatal e até se completar o primeiro ano de vida, ocorrem mudanças rápidas na distribuição dos componentes da massa orgânica². Apesar dos poucos estudos sobre o assunto pode-se observar que o Vd na criança é maior (na base de litro/kg) do que os valores dos adultos. Três fatores podem ser responsáveis por isto: distribuição e conteúdo da água orgânica, ligação a proteínas plasmáticas e quantidade de lipídeos.

Um feto abaixo de 1500 g tem muito pouca gordura. Um recém-nascido (RN) a termo tem cerca de 16% de seu peso representado por lipídeos e, após o primeiro ano de vida, 23%. Este fato pode ter importância para a distribuição das drogas lipossolúveis. Já a água orgânica diminui a medida que o organismo se desenvolve. No RN, 75% de seu peso é água que será 65% por volta de um ano e 60% na vida adulta. A distribuição desta água também muda². O líquido extracelular que representa 40% do peso no RN cai para 20% aos 12 meses, mas permanece acima dos valores normais para a vida adulta (16%) até os dez anos de idade mais ou menos. O líquido intracelular, ao contrário, aumenta variando de 33% para 40% durante o mesmo período. Drogas hidrossolúveis (midazolam, succinilcolina) podem ter sua farmacocinética, especialmente o Vd, modificada por esta variação na água corporal. Drogas altamente ionizáveis (bloqueadores neuromusculares despolarizantes) tendem a permanecer no compartimento extracelular. A queda no líquido extracelular e o aumento do líquido intracelular na infância provoca uma modificação no tamanho relativo destes espaços que terá influência na concentração disponível destes fármacos para produzir o efeito esperado³.

A capacidade de determinada droga ligar-se às proteínas tem relação direta com seu Vd e $t_{1/2\beta}$. Drogas ligadas à proteínas formando complexos protéicos não penetram nas

membranas celulares e não estão diretamente disponíveis para os processos de distribuição e eliminação. Como a fração livre da droga é a responsável por seus efeitos farmacológicos, quanto menor for a quantidade de proteínas disponíveis para a ligação com a droga, maior será sua quantidade livre. Os níveis de γ -globulina, por exemplo, só atingirão os valores normais após os doze anos de idade. Quando todos os sítios protéicos disponíveis estiverem ocupados, a administração de mais droga provocará uma quantidade maior na forma livre, conduzindo a previsíveis efeitos tóxicos³. É conveniente lembrar, no entanto, que a relação entre a capacidade de ligação às proteínas e a concentração livre não é matematicamente direta. Porque, se aumenta a disponibilidade de droga livre para atuar nos receptores, aumenta também a disponibilidade para os processos de metabolização e excreção. Certos processos de metabolização hepáticos e renais podem atuar também tanto em droga livre quanto em processos conjugados. Assim, o Vd da droga pode ser modificado sem mudanças importantes em sua meia vida de eliminação.

O período neonatal caracteriza-se por processos metabólicos de degradação reduzidos, mas que aumentam drasticamente durante a fase lactente, atingindo os valores da vida adulta por volta dos três anos de idade para alguns processos, e aos sete anos para alguns outros, em média.

Metabolismo e excreção constituem os mecanismos orgânicos para a eliminação dos fármacos. As taxas de eliminação das drogas em pacientes pediátricos apresentam grande variação, quando comparadas aos pacientes adultos. A atividade metabólica dependente do citocromo P-450 e da NADPH-citocromo C redutase é 50% menor que no paciente adulto. O processo de conjugação com o ácido glicurônico só atingirão sua plenitude aos três anos de idade. Algumas drogas, como o paracetamol e o ácido salicílico, que dependem desses processos para sua metabolização, tem suas $t_{1/2\beta}$ próximas daquelas da idade adulta. Admite-se que isto deva-se a vias alternativas de eliminação para estas drogas³. O paracetamol em crianças até um mês de idade, de forma inversa aos adultos, é eliminado predominantemente conjugado a radicais sulfato, e em pequenas quantidades ao ácido glicurônico. Existe um outro grupo de drogas, como a morfina, cuja $t_{1/2\beta}$ é pouco afetada pelo metabolismo

microssomial porque seu CI depende com maior intensidade do fluxo hepático³.

As drogas são excretadas sem mudanças ou na forma de metabólitos. A bile, as fezes, a urina, a pele e os pulmões podem ser vias de eliminação. Os rins ocupam lugar de destaque. Durante o desenvolvimento os rins passam por modificações importantes. Anatômica e fisiologicamente os rins são imaturos durante o período neonatal. Os rins do RN tem dificuldade para concentrar a urina ou aumentar seu volume. Os valores da vida adulta serão atingidos por volta dos dois anos de idade.

Os pacientes, dentro desta faixa etária, podem encontrar dificuldades para eliminar drogas, como antibióticos, cuja eliminação é basicamente renal. A administração repetida de qualquer droga, em pacientes cuja função renal está diminuída, deve ser feita de forma judiciosa, pelo risco de efeitos tóxicos.

A hipotermia, a hipovolemia e a hipotensão podem ter influência na distribuição das drogas, pelos efeitos que provocam na perfusão tecidual. Isso se torna mais evidente em RN cujos mecanismos de autoregulação são pobres. A eliminação das drogas também ficará prejudicada, na medida em que a perfusão renal e hepática forem atingidas pela redução no fluxo para estes órgãos.

AGENTES ENDOVENOSOS

Tiopental sódico - tem um tempo de ação rápido. Atinge picos de concentração elevados no cérebro e outros órgãos no tempo de uma circulação braço/cérebro. Além disso, sua difusão é também muito rápida, em virtude de sua alta lipossolubilidade. Alguns autores sugeriram que as crianças precisam de doses mais elevadas do que os adultos⁴, enquanto outros não observaram diferença⁵.

Cerca de 87% do tiopental liga-se à albumina plasmática de forma reversível, tanto em adultos quanto em crianças⁶. O decréscimo da concentração plasmática obedece a uma curva bi ou tri-exponencial, de acordo com o modelo bi ou tri-compartimental. Nos primeiros 2 a 4 minutos, por conta da redistribuição,

temos uma queda acentuada na curva, seguida de fase de distribuição mais lenta por 40 a 50 minutos. O $t_{1/2 \beta}$ desta droga em crianças é de aproximadamente $6,1 \pm 3,3$ h¹¹. Em RN é possível um tempo mais prolongado⁵.

Propofol - a farmacocinética do propofol nas crianças é bastante semelhante a dos adultos. Comporta-se como um modelo tri-compartimental, com a eliminação a partir de um compartimento central⁷. A droga apresenta uma rápida eliminação ($t_{1/2 \beta}$ 30% menor do que a do tiopental)⁸. Liga-se bastante às proteínas plasmáticas e depende do fígado para sua metabolização. Pacientes pediátricos necessitam doses mais elevadas do que os adultos quando a droga é utilizada em injeção única⁷. O $t_{1/2 \beta}$ do propofol em crianças é 50% menor do que em adultos jovens⁹. Suspeita-se que a associação com o halotano possa retardar o CI do propofol¹⁰ na medida em que aquele halogenado reduz o fluxo sanguíneo hepático. Isso, no entanto, não ficou demonstrado em estudos com pacientes pediátricos⁴. Em pacientes de um a seis meses de idade, a indução com o propofol foi mais vantajosa do que com o tiopental sódico, tomando-se em conta o acordar mais rápido e menor resposta tensional à laringoscopia e intubação traqueal¹¹.

Quetamina - para crianças encontrou-se um Vd menor do que em adultos ($1,9 \pm 0,6$ L/kg e $2,3 \pm 0,4$ L/kg respectivamente)¹⁷. Para o $t_{1/2 \beta}$ o mesmo: 100 ± 19 min nas crianças e 153 ± 27 nos adultos. O CI dos pacientes pediátricos é um pouco maior do que os pacientes adultos ($16,8 \pm 3,3$ ml/min/kg e $12,6 \pm 2,2$ ml/min/kg respectivamente). Em crianças abaixo de três meses encontrou-se um Vd semelhante ao de crianças maiores, mas um $t_{1/2 \beta}$ mais longo e um CI aumentado¹².

Embora com despertar mais rápido, a concentração da norquetamina, produto

da metabolização da quetamina, é mais elevada no plasma de pacientes pediátricos do que em adultos¹³.

Diazepam e Midazolam - o modo de ação destas drogas é complexo e não totalmente elucidado. Provavelmente seu principal mecanismo de ação seja a inibição neural mediada pelo ácido gama amino butírico (GABA). Tanto o diazepam quanto o midazolam ligam-se bem às proteínas plasmáticas, em adultos. Em crianças abaixo de um ano não existem estudos sobre o assunto. A vida média de eliminação do midazolam em crianças é menor do que a do diazepam e foi calculada em $1,45 \pm 0,5$ h e tem um Vd estimado de $1,50 \pm 0,5$ L/min¹⁴. O CI é dose dependente variando de 4,83 a 11,2 ml/min/kg. O midazolam tem duração de efeito inferior à do diazepam e sua eliminação não é mais rápida em crianças, se comparadas aos pacientes adultos¹⁵. No paciente pediátrico, com sua função hepática normal, o midazolam não apresenta efeito cumulativo, além de apresentar boa resposta aos antagonistas dos benzodiazepínicos¹⁶.

Narcóticos - três narcóticos são mais usados na anestesia pediátrica no Brasil. A morfina, o fentanil e o alfentanil, e vamos nos ocupar apenas deles, ainda que o termo narcóticos também se aplique às drogas capazes de antagonizar efeitos de narcóticos, ou atuar nos receptores das duas maneiras: agonistas-antagonistas. A morfina é muito utilizada em crianças para analgesia pós-operatória, seja por via intravenosa ou peridural. É uma droga pouco solúvel em lipídeos e uma pequena quantidade atravessa a barreira hematoencefálica, chamando-se a atenção que em neonatos a morfina cruza mais facilmente esta barreira¹⁷. Liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 40% em crianças maiores e 30% em recém-nascidos. A farmacocinética da morfina nos pacientes pediátricos obedece a um modelo tri-

compartimental, com vidas médias em cada fase respectivamente de 2,5 min, 13,3 min e 133 min¹⁸. As maiores diferenças ocorrem nos recém-nascidos, onde vamos encontrar valores iguais aos dos adultos em relação a vida média de eliminação (6,81 h) e ao CI (6,3 ml/kg/min). Sugere-se que estes valores devam-se à capacidade do recém-nascido de formar um conjugado sulfatado de morfina, análogo à via alternativa de metabolização do paracetamol¹⁹. A morfina é metabolizada no fígado e tem metabólitos ativos como a normorfina e outros. A via gastrointestinal e renal também tem papel na metabolização e eliminação da morfina²⁰. Crianças com graves hepatopatias metabolizam a morfina, não se demonstrando efeitos clínicos prolongados. Deve-se garantir, entretanto, uma boa função renal para a eliminação dos metabólitos ativos e inativos²¹.

O fentanil é um opióide bastante utilizado em anestesia pediátrica. Existem diferenças farmacocinéticas relacionadas com a idade. Após uma dose entre 20 e 50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, as concentrações plasmáticas obedecem a um sistema bi-compartimental. Os volumes de distribuição neste modelo variam de 4,7 L/kg em recém-nascidos, a 3,4 L/kg nos lactentes e 2,8 L/kg no pré-escolar. Nos adultos este valor é de 4,0 L/kg²². A $t_{1/2\beta}$ é mais prolongada em recém-nascidos (294 min). Abaixo de um ano de idade o CI é maior (18,0 ml/kg/min) do que em crianças acima desta idade (12 ml/kg/min). Este fato talvez possa ser explicado pelo maior débito cardíaco e maior fluxo hepático em relação ao peso. O fentanil é bastante metabolizado no fígado por processos enzimáticos oxidativos. Clinicamente o fentanil oferece boa estabilidade cardiovascular, sendo empregado em doses altas (25 a $30 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) em cirurgias pediátricas de grande porte, como as cardiovasculares^{22,23}.

A farmacocinética do alfentanil torna-o

uma alternativa atraente para o uso em cirurgias de curta duração em pediatria. Além da boa estabilidade cardiovascular, esta droga tem um rápido início de ação, pequeno volume de distribuição e uma $t_{1/2\beta}$ curta devido ao CI aumentado (11,1 ml/kg/min)^{24,25}.

Parece ser também a alternativa ideal para associarmos ao propofol na anestesia venosa total no paciente pediátrico²⁶. Quanto ao sufentanil, os estudos farmacocinéticos em crianças²⁷ demonstram um CI duas vezes maior em relação aos adultos, fazendo com que as crianças necessitem, talvez, doses mais elevadas. O volume de distribuição, quando expresso em função do peso corporal, revela-se 1,5 vezes maior nas crianças, mas se expresso em função da superfície corporal equivale-se aos valores para os pacientes adultos.

ANESTÉSICOS LOCAIS

Existem diferenças na distribuição e metabolização dos anestésicos locais entre crianças e adultos. Estas diferenças devem-se, principalmente, a três fatores: absorção mais rápida, volume de distribuição maior e concentração mais baixa das proteínas plasmáticas.

A concentração das proteínas plasmáticas nos neonatos é mais baixa (albumina, globulina e particularmente a α -ácido-glicoproteína). Os valores normais para a vida adulta serão atingidos por volta dos 6 a 12 meses de idade²⁸. Os níveis sanguíneos livres dos anestésicos locais tendem, então, a ser mais elevados.

Os pacientes pediátricos podem apresentar dificuldades com a metabolização dos anestésicos locais, por causa da imaturidade no sistema do citocromo P-450, envolvido no metabolismo dos anestésicos locais do grupo amida. Embora a concentração do citocromo P-450 seja a mesma para adultos e crianças, apenas a lidocaína é metabolizada sem problemas nas crianças²⁹. A $t_{1/2\beta}$ é mais prolongada (2 a 3 vezes) nas crianças abaixo de um ano de idade. Estes pacientes apresentam também taxas de absorção e eliminação mais rápidas³⁰.

Os pulmões tem um papel importante na farmacocinética dos anestésicos locais, sendo responsáveis por 80% da absorção de uma dose única intravenosa de anestésico local. Nos casos de desvios direita-esquerda comuns na cardiopatia congênita, este efeito pode ser anulado ou diminuído, podendo produzir mais facilmente efeitos tóxicos para o sistema nervoso central³¹.

Na prática clínica, no entanto, estes fatores parecem não produzir efeitos significativos. Os pacientes pediátricos submetidos a técnicas condutivas não apresentam um número de complicações mais elevado que os pacientes adultos. O emprego de anestésicos locais em pacientes pediátricos é seguro do ponto de vista clínico. Apesar das diferenças, estes pacientes conseguem metabolizar e eliminar estas drogas com relativa facilidade³².

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

A succinilcolina é um bloqueador neuromuscular (bnm) não-despolarizante, de uso difundido em anestesia pediátrica. Como o volume extracelular ocupa uma grande porcentagem do peso corporal nas crianças, presume-se que a droga distribua-se para este volume, restando menos concentração livre para atingir a junção neuromuscular. Este fato obriga o uso de doses mais elevadas para conseguir-se os mesmos efeitos que nos pacientes adultos³³.

O brometo de pancurônio tem uma farmacocinética semelhante para crianças e adultos³⁴. Nos pacientes abaixo de um ano de idade apresenta uma duração de efeito mais prolongado, e os dados da farmacocinética da droga nesta faixa etária são escassos na literatura²⁸. A recuperação após o uso do atracúrio, em doses equipotente, é similar em lactentes e crianças acima de um ano de idade³⁵. Mas seu volume de distribuição, bem como do vecurônio, é maior em pacientes abaixo de um ano de idade³⁶. O CI do atracúrio é maior para os lactentes³⁷, enquanto para o vecurônio é similar, tanto em lactentes quanto em pré-escolares³⁷. Nos lactentes não se constatou para o atracúrio, ao contrário do vecurônio, um aumento da $t_{1/2\beta}$, apesar do volume de distribuição aumentado³⁶.

Para o mivacúrio observa-se um CI também aumentado em pacientes abaixo de um ano de idade^{38,39}. Podem haver variações importan-

tes na farmacocinética destas drogas, quando elas são empregadas em infusão contínua⁴⁰.

Conceição MJ - Farmacocinética e Anestesia Pediátrica

UNITERMOS: CIRURGIA: Pediátrica; FARMACOLOGIA: farmacocinética

REFERÊNCIAS

01. Fernandes F - Princípios de farmacocinética aplicada à anestesiologia. Rev Bras Anesthesiol, 1991; 41: 323-328.
02. Liu LMP - Pediatric Fluid and Electrolyte Therapy. Seminars in Anesthesia, 1984; 1: 15-23.
03. Cook DR - Newborn anesthesia: pharmacological considerations. Can Anesth Soc, 1986; 33 (suppl): 38-42.
04. Aun CST, Short TG, O'Meara ME, Leung DHY, Rowbottom YM, Oh TE - Recovery after propofol infusion anaesthesia in children: comparison with propofol, thiopentone or halothane in induction followed by halothane maintenance. Br J Anaesth, 1994; 72: 554-558.
05. Sorbo S, Hudson RJ, Loomis JC - The Pharmacokinetics of thiopental in pediatric surgical patients. Anesthesiology, 1984; 61: 666-670.
06. Purcell Jones G, Yates A, Baker JR, James IG - Comparison of the induction characteristics of thiopentone and propofol in children. Br J Anesth, 1987; 59: 1431-1436.
07. Jones RDM, Chan K, Andrew LJ - Pharmacokinetics of propofol in children. Br J Anaesth, 1990; 65: 661-667.
08. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GNC - Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth, 1991; 67: 41-48.
09. Runcie CJ, Mackenzie SJ, Arthur DS, Morton NS - Comparison of recovery from anesthesia induced in children with either propofol or thiopentone. Br J Anaesth, 1993; 70: 192-195.
10. White PF - Propofol: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Seminars in Anesthesia, 1988; 7 (Suppl 1): 4-20.
11. SaintMaurice C, Cockshott ID, Douglas EJ, Richard MO, Harmey JL - Pharmacokinetics of propofol in young children after a single dose. Br J Anaesth, 1989; 63: 667-670.
12. Pedraz JL, Calvo MB, Lanao JM, Muriel C, Santos Lamas J, Domiguez-Gil A - Pharmacokinetic of rectal ketamine in children. Br J Anaesth, 1989; 63: 671-674.
13. Grant IS, Nimmo WS, McNicol LR, Clements JA - Ketamine disposition in children and adults. Br J Anaesth, 1983; 55: 1107-1111.
14. Salonen M, Kanto J, Iisalo E, Himberg JJ - Midazolam as an induction agent in children: a pharmacokinetic and clinical study. Anesth Analg, 1987; 66: 625-628.
15. Lloyd Thomas AR, Booker PD - Infusion of midazolam in paediatric patients after cardiac surgery. Br J Anaesth, 1986; 58: 1109-1115.
16. Sage DJ, Close A, Boas RA - Reversal of midazolam with Anexate. Br J Anaesth, 1987; 59: 459-464.
17. Koren G, Butt W, Chinyanga H, Soldin S, Tan YK, Pape K - Postoperative morphine infusion in newborn infants: assessment of disposition characteristics and safety. Anesth Analg, 1985; 107: 963-967.
18. Dahlstrom B, Bolme P, Feychting H, Noack G, Paalzow L - Morphine kinetics in children. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1979; 26: 354-365.
19. Lynn AM, Slattery JT - Morphine pharmacokinetics in early infancy. Anesthesiology, 1987; 66: 136-139.
20. Park GR - Effect of morphine on gastric emptying. Anaesthesia, 1985; 40: 82.
21. Shelly MP, Cory EP, Park GR - Pharmacokinetics of morphine in two children before and after liver transplantation. Br J Anaesth, 1986; 58: 1218-1223.
22. Hickey PR, Hansen DD, Wessel DL, Lang P, Jones RA - Pulmonary and systemic hemodynamic responses to fentanyl in infants. Anesth Analg, 1985; 64: 483-486.
23. Koehntop DE, Rodman JH, Brundage DM, Hegland MG, Buckley JJ - Pharmacokinetics of fentanyl in neonates. Anesth Analg, 1986; 65: 227-232.
24. Roure P, Jean N, Leclerc AC, Cabanel N, Leyron JC, Duval Destin P - Pharmacokinetics of alfentanil in children undergoing surgery. Br J Anaesth, 1987; 59: 1437-1440.
25. Hull CJ - The Pharmacokinetic of alfentanil in man. Br J Anaesth, 1983; 55: 157S-164S.
26. Browne BL, Prys Roberts C, Wolf AR - Propofol and alfentanil in children: infusion and dose requirements for total IV anaesthesia. Anaesthesia, 1992; 69: 570-576.
27. Guay J, Guadreault P, Tang A, Goulet B, Varin F - Pharmacokinetics of sufentanil in normal children. Can J Anaesth, 1992; 39: 1420.
28. Alper MH - Pediatric Anesthesia: Pharmacology. Seminars in Anesthesia, 1984; 3: 32-36.
29. Armitage EN - Regional Anaesthesia, em: Sumner E & Hatch DJ (eds) Textbook of Paediatric Anaesthesia Practice. London: Baillière Tindall, 1989; 214-233.
30. Arthur DS, McNicol LR - Local anaesthetic techniques in paediatric surgery. Br J Anaesth, 1986; 58: 760-778.
31. Bokesch PM, Ziemer G, Castañeda AR, Arthur GR - Arterial lidocaine concentrations in intracardiac right to left shunt. Anesthesiology, 1985; 63: A468.
32. Tucker GT - Pharmacokinetics of local anaesthetics. Br J Anaesth, 1986; 58: 717-731.
33. Meakin G, Walker RWM, Dearlove OR - Myotonic and Neuromuscular Blocking Effects of Increased Doses of Succinylcholine in Infants and Children. Br J Anaesth, 1990; 65: 816-818.
34. Goudsouzian NG, Gionfrido M - Muscle Relaxants and Children. Seminars in Anesthesia, 1984; 3: 24-31.
35. Kushimo OT, Darowski MJ, Morris P, Hollis S, Meakin G - Dose requirements of atracurium in paediatric intensive care patients. Br J Anaesth, 1991; 67: 781-783.
36. Brandom BW, Stiller RL, Cook DR, Woelfel SK, Chakravorti S, Lai A - Pharmacokinetics of Atracurium in Anaesthetized Infants and Children. Br J Anaesth, 1986; 58: 1210-1213.
37. Brandom BW, Rudd GD, Cook DR - Clinical Pharmacology of Atracurium in Pediatric Patients. Br J Anaesth, 1983; 55: 117S-121S.
38. Alifimoff JK, Goudsouzian N - Continuous infusion of mivacurium in children. Br J Anaesth, 1989; 63: 520-524.
39. Woelfel SK, Brandom BW, McGowan FX, Cook DR - Clinical Pharmacology of Mivacurium in Pediatric Patients Less Than Two Years Old During Nitrous Oxide Halothane Anesthesia. Anesth Analg, 1993; 77: 713-720.
40. Kalli I, Meretoja OA - Infusion of Atracurium in Neonates, Infants and Children. Br J Anaesth, 1988; 60: 651-654.