

Desflurano em Anestesia Pediátrica *

Marcelo de Carvalho, TSA¹, Pedro Poso Ruiz-Neto, TSA²

Carvalho M, Ruiz-Neto PP - Desflurano em Anestesia Pediátrica
UNITERMOS - ANESTESIA: Pediátrica; ANESTÉSICOS, Volátil: desflurano

Carvalho M, Ruiz-Neto PP - Desflurane in Pediatric Anesthesia
KEY WORDS - ANESTHESIA: Pediatric; ANESTHETICS, Volatile: desflurane

Um anestésico inalatório ideal deve ser quimicamente estável e não metabolizado, diminuindo o risco de lesão hepática ou renal, ter odor agradável e apresentar boas condições de estocagem em diferentes situações climáticas, resistir à degradação pela luz e álcalis, ser potente, permitindo uma administração de pelo menos 80% de oxigênio inspirado, ter baixa solubilidade, permitindo rápidas alterações na profundidade anestésica, rápida recuperação e fácil administração em sistemas fechados com o uso de baixos fluxos de gases. No sistema nervoso central deve levar a depressão em função da concentração, sem efeitos estimulantes (por exemplo: ação convulsivante), não deve ter ação sobre o sistema cardiovascular, permitir indução inalatória suave, sem aumento das secreções ou exacerbação dos reflexos das vias aéreas e não ser explosivo.

No sentido de se obter um novo fármaco que preenchesse todas as características exigidas de um anestésico inalatório, desenvolveu-se o desflurano, que começou a ser usado em pesquisas clínicas em 1988, na América do Norte e Europa e já em 1992 foi aprovado para uso clínico pela FDA¹⁻³.

O desflurano é um metil-etil-éter halogenado que difere do isoflurano pela substituição do cloreto pelo fluoreto no carbono alfa etil da cadeia do hidrocarboneto halogenado³⁻⁵ (Figura 1).

Em relação aos halogenados usados há mais tempo, o desflurano pode ser considerado como um passo no sentido do anestésico inalatório ideal, tanto por suas características farmacocinéticas quanto farmacodinâmicas, além de ser menos agressivo à camada de ozônio do que o halotano^{6,7}.

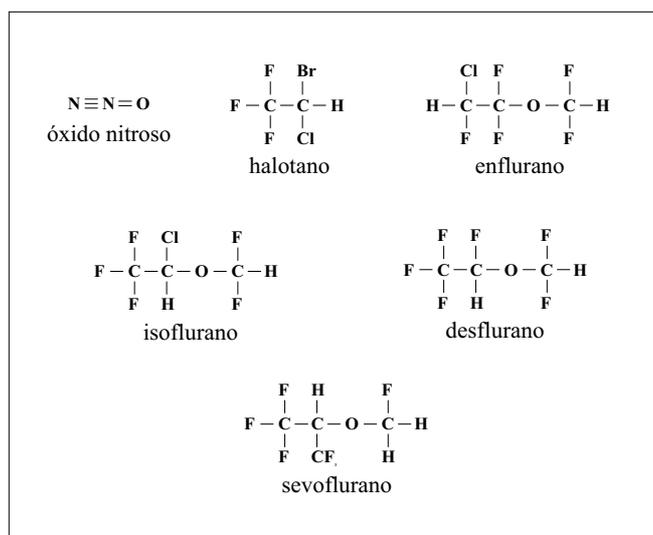


Figura 1 - Anestésicos Inalatórios

POTÊNCIA

Segundo a hipótese de Meyer-Overton há uma relação direta entre solubilidade lipídica e potência anestésica, que é quantificada pela concentração alveolar mínima (CAM), ou seja, a potência é avaliada pela quantidade percentual de anestésico inalado que produz imobilidade em 50% dos indivíduos expostos a um estímulo nocivo como, por exemplo, incisão da pele. Em relação ao desflurano, o isoflurano é 5,2 vezes mais potente e o halotano é 8,5 vezes mais potente (Tabela I).

A CAM do desflurano diminui com o aumento da idade ou pelo uso concomitante de outros anestésicos, como óxido nítrico, hipnóticos ou analgésicos^{1,2,7} (Tabela II).

FARMACOCINÉTICA

A baixa solubilidade do desflurano no sangue e nos tecidos orgânicos aproxima-o farmacocineticamente do óxido nítrico, produzindo indução e recuperação rápidas e controle da manutenção anestésica mais preciso que aquele obtido pelos halogenados de maior solubilidade.

* Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), SP

1. Anestesiologista do Instituto da Criança do HC-FMUSP e do Hospital Israelita Albert Einstein
2. Doutor em Anestesiologia do Instituto Central do HC-FMUSP

Apresentado em 24 de fevereiro de 2000
Aceito para publicação em 13 de abril de 2000

Correspondência para Dr. Marcelo de Carvalho
Av. Diogo Gomes Carneiro, 110 - Casa 41
Jardim Rosa Maria
05547-030 São Paulo, SP

© 2000, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Tabela I - Propriedades Físicas dos Anestésicos Inalatórios

Anestésico	PM	PV	PE	Estabilidade	Met	Sg:Gás	Cer:Sg	CAM
Desflurano	168	669	22,8	Estável	0,02	0,45	1,3	6,0
Sevoflurano	200	170	58,5	Instável	3,0	0,65	1,7	2,0
Óxido Nitroso	44	-	-	Estável	0,004	0,47	1,1	105
Isoflurano	184,5	240	48,5	Estável	0,2	1,4	1,6	1,15
Enflurano	184,5	172	56,5	Estável	2,4	1,8	1,3	2,0
Halotano	197,4	244	50,2	Levemente instável	15 a 20	2,4	1,9	0,7

PM= peso molecular; PV= pressão de vapor a 1 atm e 20 °C; P.E.= ponto de ebulição a 1 atm; Estabilidade.= estabilidade frente aos absorventes de gás carbônico; Met.= porcentagem do anestésico inalatório metabolizado no organismo; Sg:Gás= coeficiente de partição sangue/gás; Cer:Sg= coeficiente de partição cérebro/sangue; CAM= concentração alveolar mínima. Adaptado de Eger¹

Tabela II - Influência da Idade na CAM do Desflurano (com ou sem óxido nitroso)²⁰

Idade	CAM - oxigênio	CAM - óxido nitroso a 60%
Menor 28 dias	9,16	-
1 a 6 meses	9,42	-
6 a 12 meses	9,92	7,5
1 a 3 anos	8,72	6,4
3 a 5 anos	8,62	6,4
5 a 12 anos	7,98	-
18 a 30 anos	7,25	4,0
31 a 65 anos	6,0	2,83
Acima de 65 anos	5,17	1,67

Em relação aos demais halogenados, a razão da concentração alveolar (FA) pela concentração inspirada (FI) do desflurano aumenta mais rapidamente. Embora esse fenômeno possa levar a crer que o desflurano possa produzir indução anestésica mais rápida que os demais halogenados de uso corrente, a pungência que se manifesta em concentrações acima de 6% limita seu uso, principalmente em crianças.

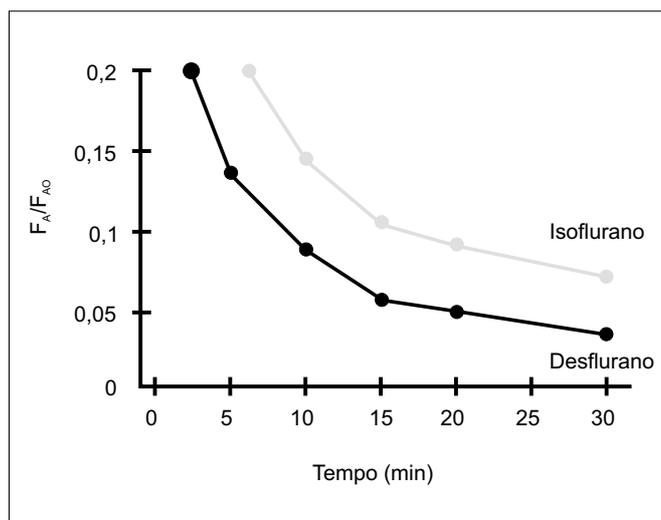


Figura 2 - Eliminação dos Anestésicos Inalatórios

Durante a manutenção, bem como na indução, a menor diferença entre a concentração administrada (FI) e a concentração alveolar do desflurano (FA) acarreta num menor uso do fármaco, fator este importante quando se pensa em custos.

A recuperação da anestesia mantida com desflurano ocorre mais rapidamente que com os halogenados mais lipossolúveis, com o tempo total na dependência da concentração inalada ao final da anestesia (FAO)^{1,2,5} (Figura 2).

Similarmente, a eliminação central é duas vezes mais rápida. Todos esses fatores podem influir na segurança e no custo da anestesia. Segurança, pois o paciente acordado tem maior facilidade em manter as vias aéreas pérvias e em recuperar o padrão hemodinâmico normal. Em relação ao custo, vários fatores são levados em consideração, como tempo de despertar, diminuindo os gastos de centro cirúrgico e recuperação pós-anestésica, facilitando a alta, mas não se pode esquecer de outros fatores que a influenciam, como controle de náuseas, vômitos e dor. O custo pode ainda ser diminuído quando se utiliza técnica de baixo fluxo de gases^{1,8}.

DESFLURANO E ANESTESIA PEDIÁTRICA

Entre os anesthesiologistas, a indução inalatória é ainda técnica muito utilizada na conduta anestésica para crianças. Isto é decorrente de dois fatores principais:

O primeiro é acreditar que o trauma da indução inalatória seja menor do que o da punção venosa. O segundo é a elimi-

nação prolongada e errática de muitos fármacos venosos, principalmente nos neonatos, que mostram indução inalatória muito rápida, o que se faz optar, muitas vezes, pela técnica pura.

Não se pode esquecer que cada vez mais a associação anestesia geral e bloqueio anestésico ganha força nos diferentes centros ^{2,7,9}.

Características Fisiológicas que Influenciam o Uso dos Anestésicos Inalatórios nas Crianças

O início e o término da anestesia com anestésicos inalatórios são mais rápidos em crianças do que em adultos. Isso decorre da variabilidade da CAM nas diversas idades e da velocidade para se igualar as frações inspiradas e expiradas dos anestésicos inalatórios. Isto se explica pela ventilação alveolar, distribuição do débito cardíaco, composição do organismo e coeficientes de solubilidade entre o sangue e os demais compartimentos orgânicos, que variam ao longo da vida.

A CAM, por diferentes hipóteses, tende a ser maior nas crianças. As mais prováveis são as variações nas taxas de progesterona sérica, alterações nas taxas metabólicas, consumo de oxigênio e teor de água nos locais de ação.

O volume corrente por quilograma de peso é relativamente constante ao longo da vida, porém a ventilação alveolar em relação à capacidade residual funcional é maior nas crianças do que nos adultos (5:1 e 1,4:1 respectivamente), permitindo que a concentração alveolar dos anestésicos inalatórios seja atingida mais rapidamente nas crianças ^{9,10}.

A solubilidade sangue-gás dos anestésicos inalatórios também varia de acordo com a idade, sendo menor nas crianças e maior nos adultos.

O débito cardíaco das crianças, o dobro daquele dos adultos, deveria retardar a indução e regressão da anestesia inalatória, porém este efeito é diminuído pelo maior fluxo sanguíneo direcionado principalmente aos tecidos ricamente irrigados como o cérebro e coração, em detrimento do tecido muscular ^{9,10}.

Farmacologia do Desflurano em Anestesia Pediátrica

A CAM do desflurano atinge seu maior valor entre 6 e 12 meses de idade (9,9%), sendo que a adição de 60% de óxido nítrico a diminui em 26% (Tabela II).

Mesmo apresentando uma baixa fração sangue:gás, o que seria favorável à indução inalatória, ela está desaconselhada, especialmente em concentrações acima de 6% pois, trata-se de um gás com odor pungente, que estimula os reflexos das vias aéreas altas, podendo levar a complicações como o laringoespasma, mesmo que se opte por lento aumento da concentração inalada, que em adultos reduz a incidência de complicações, mas que em crianças nada parece alterar ^{5,6,9-13}. Hoje se indica indução venosa e, antes da intubação, ventilação com 1 CAM de desflurano ou indução com outro anestésico inalatório não irritante das vias aéreas, retornando posteriormente ao desflurano ^{10,11}.

A manutenção com esse halogenado mostra-se muito favorável em anestesia pediátrica, especialmente quando associado a outros fármacos venosos, que juntos promovem condições hemodinâmicas estáveis para os pacientes ^{9,14-16}. Empregado como agente único em neonatos prematuros acompanha-se de menor incidência de complicações respiratórias no período pós-anestésico, notoriamente a apnéia ^{7,14}.

As técnicas de baixo e mínimo fluxos são indicadas em praticamente todos os procedimentos que envolvem o uso do desflurano, pois suas características farmacocinéticas, a baixa metabolização *in vivo* (produção de íons fluoreto) e a reduzida degradação *in vitro* através da reação com os absorvedores de gás carbônico (formação de monóxido de carbono) permitem que o alto fluxo inicial seja reduzido em poucos minutos, tornando-o economicamente viável ^{7,8,10,17,18}.

Como os demais halogenados, também leva à depressão respiratória com CAM maior que 1, especialmente pela diminuição do volume corrente, sem aumento da frequência respiratória suficiente para manter o volume minuto. Os dados anteriores foram obtidos através de estudo que avaliou as características ventilatórias das crianças em ventilação espontânea em sistema aberto ¹⁹. Deve-se ter em mente que este modo de ventilação não é o mais indicado pois, em doses equipotentes, o desflurano é um dos maiores depressores da ventilação. Além disso, a alta CAM e sistema aberto causam alto consumo do agente, o que pode inviabilizar economicamente essa técnica anestésica ^{8,19,20}.

A extubação ao final do procedimento anestésico pode ser realizada com o paciente *em plano anestésico*, observando-se a concentração expirada do desflurano de 8,5% ²¹. Embora possa ser considerado o agente ideal para extubação em plano profundo, pela rápida eliminação, permitindo quase imediato retorno dos reflexos protetores das vias aéreas, os perigos de aspiração durante a abolição dos referidos reflexos e complicações, como o laringoespasma, não são impossíveis de ocorrer. Portanto, devem ser observados alguns cuidados como certeza do jejum prévio ao procedimento, aspiração de qualquer conteúdo gástrico e da orofaringe, além da extubação com a criança em decúbito lateral. No estudo em que esta concentração foi determinada, os pacientes estavam em ventilação espontânea, em sistema aberto. No caso de sistema fechado, com baixo fluxo de gases, em ventilação controlada, há necessidade de se verificar o início da ventilação espontânea antes da extubação, podendo assim demorar até sete minutos após a retirada total do agente. O período será maior com a manutenção de alta concentração inalada na extubação em plano profundo ¹⁵, sem a presença de óxido nítrico, evitando-se hipóxia pela apnéia decorrente das altas concentrações do anestésico (raro, mas não impossível) e a hipóxia de Fick ^{14,19,21}, o que segundo Einarsson e col ²² é de ocorrência pouco provável.

As características da recuperação pós-anestésica não são alteradas quanto à incidência de agitação, náuseas e vômitos, pelo uso da técnica balanceada com associação de opióides de duração ultracurta. Náuseas aparecem em 10 a 54% e vômitos em 7 a 33% após anestesia com desflurano.

Crianças anestesiadas com desflurano mostram maior incidência de agitação em relação aos demais halogenados, possivelmente pela prematura percepção de dor ou pelo rápido acordar num ambiente estranho, com pessoas desconhecidas. Espera-se que a agitação pós-anestésica esteja diminuída pelo uso concomitante de algum opióide, porém com náuseas, vômitos e tempo de recuperação aumentados^{5,15,16,19,20,23}. Nesse sentido o uso de remifentanil no per-operatório, possivelmente pela rápida metabolização, não mostra vantagens, nem efeitos colaterais na unidade de recuperação pós-anestésica. Pode-se usar 1 a 2 µg.kg⁻¹ por via venosa, para as crianças mais agitadas, na sala de recuperação. Quando se compara a anestesia inalatória somente com desflurano com a anestesia venosa total (propofol e remifentanil) nota-se diferenças estatisticamente significativas no tempo necessário para a criança assumir ventilação espontânea, cerca de 7 e 11 minutos respectivamente e na incidência de agitação pós-anestésica (80 e 40% respectivamente) entre os grupos^{15,23}. Alguns estudos em adultos mostraram que o desflurano associou-se à recuperação anestésica dos parâmetros psic motores, imediata e intermediária mais rápida que os demais halogenados. Entretanto a alta da Sala de Recuperação Pós-Anestésica não diferiu daqueles que haviam usado isoflurano, principalmente na técnica balanceada²⁴⁻²⁷.

O desflurano atua no sistema nervoso central, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral, sem alterar a reatividade ao gás carbônico, em concentrações de até 1 CAM e diminui a atividade neuronal (até 6% de desflurano inalado), levando paradoxalmente à vasoconstrição central que se opõe à vasodilatação por ação direta do gás^{5,28-31}.

Nos músculos esqueléticos, como os demais halogenados, produz relaxamento suficiente para possibilitar alguns procedimentos como intubação traqueal, além de potencializar os bloqueadores neuromusculares despolarizantes e adespolarizantes. Apresenta menor poder desencadeador de hipertermia maligna em modelos experimentais, comparável ao isoflurano^{5,7,32,33}.

A mínima degradação do desflurano, tanto *in vivo* como *in vitro*, pressupõe ausência de efeitos tóxicos nos rins e fígado, o que é notado em estudos em voluntários^{5,7,33}.

No sistema cardiovascular é tido como um fármaco seguro, porém alterações precoces, principalmente por elevações abruptas acima de 1 CAM, podem desencadear desequilíbrio do sistema nervoso autônomo, com menor depressão do simpático e decorrente aumento transitório da pressão arterial média, que retorna aos valores de controle após quatro minutos de manutenção da fração expirada acima de 1,66 CAM e taquicardia, não parecendo sensibilizar o miocárdio a epinefrina. Quando comparado ao uso do isoflurano em pacientes de risco (cárdio e vasculopatas) não aumenta a morbidade^{7,34-40}. Porém há casos de adultos cardiopatas com aumento inesperado de óbitos pós-cirúrgicos em anestésias prolongadas com desflurano, por complicações cardíacas e um caso de uma criança previamente saudável, que desenvolveu bloqueio átrio ventricular total^{41,42}. Estudos em cães demonstrou diminuição do inotropismo, apesar deste efeito

e da vasodilatação periférica ser menor do que com isoflurano⁷. Até o momento não há relato de uso da droga em crianças com cardiopatias congênitas.

O desflurano mostra-se como um halogenado ideal quando se objetiva preciso e imediato controle das necessidades anestésicas no transcorrer do procedimento cirúrgico, além de propiciar importantes condições hemodinâmicas para crianças, pois tende a elevar a frequência cardíaca basal. A rápida eliminação parece ser uma boa característica quando se deseja a criança desperta imediatamente após a anestesia. Não se pode esquecer que seu uso em nosso meio será aparentemente restrito, visto se tratar de um agente que requer uma nova tecnologia de vaporizadores e ventiladores adequados, de alto custo, que certamente não serão absorvidos pelo sistema de saúde, principalmente quando se tem fármacos cujas características aproximam-se daquelas do desflurano.

REFERÊNCIAS

01. Eger II EI - Physicochemical properties and pharmacodynamics of desflurane. *Anaesthesia*, 1995;50:3-8.
02. Whitten CW, Elmore JC, Latson TW - Desflurane: a review. *Progress in Anesthesiology*, 1993;7:46-59.
03. Jones RM - Desflurane and sevoflurane: inhalation anaesthetics for this decade? *Br J Anaesth*, 1990; 65:527-536.
04. Stoelting RK - Inhaled Anesthetics, em: *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, 2nd Ed, Philadelphia, J.B. Lippincott, 1991;33-69.
05. Biebuyck JF, Eger II EI - New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*, 1994;80: 906-922.
06. Scholz J, Tonner PH - Critical evaluation of the new inhalational anesthetics desflurane and sevoflurane. *Anaesthesiol Reanim*, 1997;22:15-20.
07. Hatch HJ - New inhalation agents in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1999; 83:42-49.
08. Bach A - Kosten von sevofluran im gesamten perioperativen umfeld. *Anaesthesist*, 1998;47:(suppl 1):S87-96.
09. Olsson GL - Inhalational anaesthesia at the extremes of age: paediatric anaesthesia. *Anaesthesia*, 1995;50:34-36.
10. Cook DR, Davis PJ, Lerman J - *Pharmacology of Pediatric Anesthesia*, em: Motoyama EK, Davis PJ - *Smith's Anesthesia for Infants and Children*. St. Louis, Mosby - Year Book, 1996; 159-209.
11. Wilhelm W, Berner K, Grundmann U et al - Desflurane or isoflurane of pediatric ENT anaesthesia. A comparison of intubating conditions and recovery profile. *Anaesthesist*, 1998; 47:975-978.
12. Zwass MS, Fisher DM, Welborn LG et al - Induction and maintenance characteristics of anesthesia with desflurane and nitrous oxide in infants and children. *Anesthesiology*, 1992;76:373-378.
13. Mannion D, Casey W, Doherty P - Desflurane in paediatric anaesthesia. *Paediatric Anaesthesia*, 1994;4:301-306.
14. O'Brien K, Robinson DN, Morton NS - Induction and emergence in infants less than 60 weeks post-conceptual age: comparison of thiopental, halothane, sevoflurane and desflurane. *Br J Anaesth*, 1998;80:456-459.
15. Grundmann U, Uth M, Eichner A et al - Total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil in paediatric patients: a comparison with a desflurane-nitrous oxide inhalation anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998;42:845-850.

16. Pinsker MC, Carroll NV - Quality of emergence from anesthesia and incidence of vomiting with remifentanyl in a pediatric population. *Anesth Analg*, 1999;89:71-74.
17. Baum J, Berghoff M, Stanke KG et al - Low-flow anaesthesia with desflurane. *Anaesthesist*, 1997;46:287-293.
18. Baum JA, Aitkenhead AR - Low-flow anaesthesia. *Anaesthesia*, 1995;50:37-44.
19. Behforouz N, Dubousset AM, Jamali S et al - Respiratory effects of desflurane anesthesia on spontaneous ventilation in infants and children. *Anesth Analg*, 1998;87:1052-1055.
20. Pateo SS, Goa KL - Desflurane - a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anaesthesia. *Drugs*, 1995;50:742-767.
21. Cranfield KA, Bromley LM - Minimum alveolar concentration of desflurane for tracheal extubation in deeply anaesthetized, unpremedicated children. *Br J Anaesth*, 1999;78:370-371.
22. Einarsson S, Cerne A, Bengtsson A et al - Should nitrous oxide be discontinued before desflurane after anaesthesia with desflurane. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997;41:1285-1291.
23. Welborn LG, Hannallah RS, Norden JM et al - Comparison of emergence and recovery characteristics of sevoflurane, desflurane, and halothane in pediatric ambulatory patients. *Anesth Analg*, 1996;83:917-920.
24. Naidu Sjösvärd K, Sjöberg F, Gupta A - Anaesthesia for videoarthroscopy of the knee. A comparison between desflurane and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998;42:464-471.
25. Song D, Joshi GP, White PF - Fast-track eligibility after ambulatory anesthesia: a comparison of desflurane, sevoflurane and propofol. *Anesth Analg*, 1998;86:267-273.
26. Rieker LB, Rieker MP - A comparison of the recovery times of desflurane and isoflurane in outpatient anesthesia. *AANA J*, 1998;66:183-186.
27. Chico AA, Fraile JRR, Jiménez AP et al - Comparative study of recovery times and psychomotor function after anesthesia with desflurane or isoflurane. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 1998;45:184-188.
28. Brenet O, Granry JC, Poirier N et al - Effets du desflurane sur les vitesses sanguines cérébrales et la réactivité cérébrovasculaire au CO₂ chez l'enfant. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1998;17:227-233.
29. Mielck F, Stephan H, Buhre W et al - Effects of 1 MAC desflurane on cerebral metabolism, blood flow and carbon dioxide reactivity in humans. *Br J Anaesth*, 1998;81:155-160.
30. Hans P, Lecoq JP, Brichant JF et al - Effect of epidural bupivacaine on the relationship between the bispectral index and end-expiratory concentrations of desflurane. *Anaesthesia*, 1999;54:899-902.
31. Rehberg B, Bouillon T, Zinserling J et al - Comparative pharmacodynamic modeling of the electroencephalography-slowing effect of isoflurane, sevoflurane, and desflurane. *Anesthesiology*, 1999;91:397-405.
32. Wedel DJ, Gammel SA, Milde JH et al - Delayed onset of malignant hyperthermia induced by isoflurane and desflurane compared with halothane in susceptible swine. *Anesthesiology*, 1993;78:1138-1144.
33. Scheller MS - New volatile anesthetics: desflurane and sevoflurane. *Semin Anesth*, 1992;11:114-122.
34. Weiskopf RB, Moore MA, Eger II EI et al - Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans. *Anesthesiology*, 1994;80:1035-1045.
35. Zubicki A, Gostin X, Miclea D et al - Comparison of the haemodynamic actions of desflurane/N₂O and isoflurane/N₂O anaesthesia in vascular surgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998;42:1057-1062.
36. Widmark C, Olaison J, Reffel B et al - Spectral analysis of heart rate variability during desflurane and isoflurane anaesthesia in patients undergoing arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998;42:204-210.
37. Gueugniaud PY, Vaudelin G, Bertin Maghit M et al - Comparison of the myocardial effects of desflurane and isoflurane in healthy patients: assessment by continuous oesophageal aortic blood flow echo-Doppler. *Br J Anaesth*, 1998;81:844-849.
38. Eyraud D, Benmalek F, Teugels K et al - Does desflurane alter left ventricular function when used to control surgical stimulation during aortic surgery? *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999;43:737-743.
39. Lopatka CW, Muzi M, Ebert TJ - Propofol, but not etomidate, reduces desflurane-mediated sympathetic activation in humans. *Can J Anaesth*, 1999;46:342-347.
40. Leung JM, Pastor DA - Dissociation between haemodynamics and sympathetic activation during anaesthetic induction with desfluranes. *Can J Anaesth*, 1998;45:533-540.
41. Murray JM, Luney SR - Fatal cardiac ischaemia associated with prolonged desflurane anaesthesia and administration of exogenous catecholamines. *Can J Anaesth*, 1998;45:1200-1202.
42. Schultz TE - Heart block after induction of anesthesia in a child. *AANA J*, 1999;67:326-328.