

# Estudio Comparativo entre el Propofol en la Nanoemulsión no Lipídica con Solutol y en la Emulsión con Lecitina

Thiago Alves Rodrigues <sup>1</sup>, Ricardo Andrade Alexandrino <sup>2</sup>, Marcelo Epstein Kanczuk <sup>3</sup>,  
Judymara Lauzi Gozzani, TSA <sup>4</sup>, Ligia Andrade da Silva Telles Mathias, TSA <sup>5</sup>

**Resumen:** Rodrigues TA, Alexandrino RA, Kanczuk ME, Gozzani JL, Mathias LAST – Estudio Comparativo entre el Propofol en la Nanoemulsión no Lipídica con Solutol y en la Emulsión con Lecitina.

**Justificativa y objetivos:** Las formulaciones han sido propuestas con el objetivo de reducir las reacciones adversas provenientes de la emulsión lipídica de aceite de soja utilizada como vehículo del propofol. El objetivo de este estudio, fue la evaluación comparativa en la sedación para la endoscopia, la seguridad, la eficacia y los efectos adversos del uso del propofol en la nanoemulsión con relación al propofol actualmente comercializado.

**Método:** En este estudio prospectivo se incluyeron 150 pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos digestivos altos, divididos en grupo control (Grupo CONT; n = 75) y grupo nanoemulsión (Grupo NE; n = 75). Se monitorizaron FC, PAS, PAD, SpO<sub>2</sub> y BIS (considerado apropiado entre 65 y 75, durante el procedimiento). Fueron analizados el sexo, la edad, el peso, la altura, el IMC, el estado físico ASA; tiempos y dosis utilizados; efectos adversos (signos flogísticos y dolor a la inyección, apnea, náuseas/vómitos) y las alteraciones en las variables de monitorización. Se consideró como significativo  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Los grupos fueron homogéneos en cuanto a los datos antropométricos y al estado físico. Ningún paciente presentó apnea ni signos flogísticos en la región de la inyección. La incidencia de dolor a la inyección en el grupo CONT fue de 82,7% y 53,3% en el grupo NE ( $p < 0,001$ ) y de náuseas y vómitos fue 10,7% en el grupo CONT y 2,7% en el grupo NE ( $p > 0,05$ ). Los tiempos, las dosis de inducción y los valores de las PAS y PAD al final del examen y en el momento del alta de la SRPA fueron menores en el grupo NE ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** El propofol lipídico y el propofol en nanoemulsión en las dosis utilizadas, fueron equivalentes con relación a la eficacia, seguridad y efectos adversos, destacando la menor incidencia de dolor a la inyección de la formulación en nanoemulsión.

**Descriptor:** ANESTÉSICOS, Venoso, propofol; CIRUGÍA, Endoscopia; SEDACIÓN, Conciente.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

## INTRODUCCIÓN

Hoy por hoy, el propofol es comercializado en soluciones al 1% y al 2%, teniendo como vehículo la emulsión de aceite de soja al 10%. A pesar del éxito de esa formulación, existen algunas complicaciones provenientes de la emulsificación lipídica con aceite de soja: dolor a la inyección, inestabilidad de la solución, necesidad de adición de antimicrobianos para prevenir la contaminación bacteriana, además de la sobrecarga lipídica que puede acaecer en las infusiones continuas <sup>1-4</sup>. Se están llevando a cabo esfuerzos a nivel mundial para alterar

el vehículo de este fármaco y reducir las reacciones adversas provenientes de la emulsión lipídica de aceite de soja, como por ejemplo, las soluciones con una baja cantidad de aceite de soja, con asociación de ácidos grasos de cadena media y larga, emulsión de albúmina, formulaciones de propofol en ciclodextrinas y soluciones acuosas de propofol como la prodroga, asociado a radicales fosfato <sup>5,6</sup>. Todos esos vehículos tienen sin embargo, características desfavorables o eventos adversos, como el fospropofol, que posee un inicio de acción y una recuperación más lentos, además de efectos adversos no relatados con el uso del propofol convencional, como el dolor perineal y las parestesias <sup>6</sup>.

El desarrollo de nanoemulsiones ha traído mejoras en la estabilidad de las emulsiones, con el aumento de la vida útil de la medicación y de la reducción del riesgo de la separación entre la fase aceite y la fase agua. Además, las nanoemulsiones poseen un amplio espectro antimicrobiano y pueden eliminar la necesidad de una adición de agentes como EDTA (*ethylene-diamine tetraacetic acid*), metabisulfito y ácido benzílico <sup>7</sup>. En el contexto de una búsqueda por formulaciones más seguras, ha surgido la utilización del polietilenglicol-660-hidroxiesterato (Solutol® HS15 - BASF, Ludwigshafen, Alemania) como vehículo. El solutol es un solubilizador no iónico soluble en agua, desarrollado para el uso en una formulación parenteral con fármacos lipofílicos y vitaminas <sup>8</sup>.

Recibido de la Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSp), Brasil.

1. Máster; Médico Asistente de la Irmandade de Misericórdia Santa Casa de São Paulo (IMSC-SP)
2. Médico Experto en Anestesiología; Médico Asistente del Hospital de Itajaí
3. Médico Experto en Anestesiología; Médico Asistente, IMSC -SP
4. Profesora Adjunta, Facultad de Ciencias Médicas, IMSC -SP; Jefe del Grupo de Dolor, IMSC -SP; Responsable del CET/ IMSC -SP
5. Profesora Adjunta, Facultad de Ciencias Médicas, IMSC -SP; Directora del Servicio de Anestesiología, IMSC -SP

Artículo sometido el 17 de abril de 2011.

Aprobado para su publicación el 3 de agosto de 2011.

Correspondencia para:  
Dra. Ligia Andrade da S. Telles Mathias  
Alameda Campinas, 139/41  
01404000 – São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: rtimao@uol.com.br

Este estudio propone realizar una evaluación comparativa entre la formulación del propofol tradicionalmente utilizada en lecitina de soja, y la formulación en nanoemulsión con soluto en procedimientos endoscópicos, con relación a la eficacia, a la seguridad y a los efectos adversos.

## MÉTODO

Ha sido realizado un estudio prospectivo, abierto, aleatorio y comparativo, que incluyó 150 pacientes sometidos a la endoscopia digestiva alta. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Institución. Después de la firma del Término de Consentimiento Informado, los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria en dos grupos: grupo control (CONT, n = 75), en el cual fue utilizado propofol en emulsión lipídica y grupo nanoemulsión (NE, n = 75), en que se usó el propofol en nanoemulsión.

El cálculo de la muestra se basó en estudios previos, que indicaron una diferencia en la incidencia de dolor a la inyección de diferentes formulaciones de propofol variando entre 27%<sup>9</sup> y 49%<sup>10</sup>. El tamaño mínimo de la muestra calculado fue de 69 pacientes en cada grupo para detectar diferencia relevante en la incidencia de dolor (27%), de acuerdo con el poder del análisis fundamentado en los siguientes parámetros: error tipo I ( $\alpha = 0,05$ ) y error II ( $\beta = 0,95$ ). Decidimos utilizar 75 pacientes en cada grupo, previniendo las pérdidas.

Fueron incluidos en este estudio, pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos digestivos altos, electivos, de ambos sexos, con una edad entre 18 y 65 años, índice de masa corporal (IMC)  $\geq 18,5$  y  $< 30,0$  kg.m<sup>-2</sup> y con estado físico ASA I y II (según la clasificación de la *American Society of Anesthesiologists*).

Los criterios de exclusión del estudio fueron los siguientes: pacientes que tenían enfermedades dermatológicas tratadas o no, que impidiesen la evaluación del local de la aplicación del anestésico; embarazadas; antecedentes de atopia y/o alergia de cualquier tipo; uso de fármacos psicoactivos; e historial de náuseas y vómitos después de procedimientos anestésicos.

En la sala del examen, se hizo la monitorización de la frecuencia cardíaca (FC); trazado electrocardiográfico (ECG); presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD), por el método no invasivo; saturación periférica de hemoglobina (SpO<sub>2</sub>); e índice bispectral (BIS). Para la realización de los procedimientos endoscópicos, fueron considerados niveles de BIS entre 65 y 75 como condición apropiada de sedación<sup>11</sup>.

Todos los pacientes recibieron una anestesia tópica de cavidad oral con lidocaína *spray* 10% por parte del equipo de endoscopia y a continuación el propofol se inyectó en 10 segundos en la dosis de 1 mg.kg<sup>-1</sup>, tomando como base el peso límite de 100 kg para hombres y mujeres.

El tiempo de inducción se definió como el intervalo entre el final de la inyección del propofol y la obtención de los valores de BIS por debajo de 75. En el caso de que tales índices no se pudiesen obtener en el primer minuto, se administraba un

tercio de la dosis inicial en bolo a cada minuto. Fue considerada una dosis de inducción a la suma de todas las dosis utilizadas en el tiempo de inducción y una dosis de mantenimiento a la suma de las dosis necesarias para el mantenimiento de los valores de BIS entre 65 y 75 durante el examen.

Las variables analizadas fueron:

- edad, sexo, peso, altura, IMC y estado físico ASA;
- efectos adversos en la región de la inyección (signos flogísticos en la región de la punción y dolor a la inyección: dolor evaluado como presente o ausente, porque el intervalo en segundos entre la inyección de propofol y el inicio de la sedación es muy corto, lo que impide la evaluación con escalas);
- efectos adversos sistémicos (aparición de apnea, náuseas y vómitos posteriores al procedimiento) y otros evaluados hasta el momento del alta de la sala de recuperación postanestésica (SRPA);
- tiempos y dosis de inducción y mantenimiento; tiempo de despertar (considerado desde el momento de la última dosis adicional hasta el momento en que el paciente empezó a responder a las señales del médico); y tiempo de permanencia en la SRPA (criterio de alta de la SRPA: valor de la escala de Aldrette-Kroulik modificada mayor o igual que nueve);
- FC, PAS, PAD y SpO<sub>2</sub> (analizadas en cuatro momentos: antes del inicio del procedimiento; al final de la inducción; al final del examen; y al momento del alta de la SRPA).

El análisis estadístico fue realizado en el programa computacional SigmaStat 3.5. El test-*t* o el test de Mann-Whitney se usaron para comparar las variables cuantitativas entre los grupos, a tono con la distribución de la muestra. Los datos de las variables con distribución normal aparecen como promedio (desviación estándar) y los que tienen otro tipo de distribución como mediana e intervalo intercuartil (p25 (primer cuartil) - p75). Para las variables categóricas, se usó el test z. Se adoptó como nivel de significancia un valor de  $p < 0,05$ . Para la confección de los gráficos, se usó el programa computacional MiniTab.

## RESULTADOS

La muestra de los pacientes fue similar con relación a las variables: edad, sexo, peso, altura, IMC y estado físico ASA, y no hubo diferencia estadística significativa entre los grupos ( $p > 0,05$ ) (Tabla I).

La incidencia de dolor al momento de la inyección del propofol fue de 82,7% (62 pacientes) en el grupo CONT y de 53,3% (40 pacientes) en el grupo NE, con una diferencia de 29,4% entre los grupos, que fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

No se observaron rubor o edema, apnea o hipoxemia en ninguno de los pacientes. En el grupo CONT, se registraron ocho casos de náuseas/vómitos (10,7%) después del examen

**Tabla I** – Datos Demográficos de Acuerdo con el Grupo

Variables	Grupo CONT (n = 75)	Grupo NE (n = 75)	p
Edad (años)	43 (33-53)	46 (39-54)	p = 0,357*
Sexo			
Masculino	39 (52%)	44 (58,7%)	p = 0,511+
Femenino	36 (48%)	31 (41,3%)	
Peso (kg) Promedio ± DE	65,9 ± 10,6	67,4 ± 12,6	p = 0,427**
Altura (m) Mediana (p25-p75)	1,65 (1,6-1,7)	1,65 (1,6-1,7)	p = 0,493*
IMC (kg.m <sup>-2</sup> ) Promedio ± DE	24,4 ± 2,9	24,5 ± 3,3	p = 0,821**
Estado Físico			
ASA I	50 (66,7%)	45 (60%)	p = 0,498
ASA II	25 (33,3%)	30 (40%)	

Grupo CONT: grupo control; Grupo NE: grupo nanoemulsión; IMC: índice de masa corporal; p = significancia del test estadístico utilizado; \* test Mann-Whitney; \*\* test t; + teste z.

y en el grupo NE, dos casos (2,7%) sin diferencia estadísticamente significativa (p = 0,102). No se observó ningún otro efecto adverso.

En relación con los diferentes tiempos y dosis analizados, comprobamos una diferencia estadística significativa apenas entre el tiempo y la dosis de inducción de los pacientes de los dos grupos, conforme a lo que puede ser observado en la Tabla II.

Los datos referentes a las variables de monitorización constan en la Tabla III. Verificamos una alteración estadística significativa entre los dos grupos en la PAS y PAD en los momentos fin del examen y alta de la SRPA (p < 0,001, para ambas variables en los dos momentos) (Gráfico 1) y de la SpO<sub>2</sub> en los momentos inicio y fin del examen (p = 0,021; 0,039), aunque las medianas sean iguales.

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo, fueron evaluados 150 pacientes sometidos a la endoscopia digestiva alta, buscando conocer las características clínicas asociadas a la utilización de propofol en nanoemulsión, confrontándolo con el propofol en emulsión lipídica, y considerando la escasa literatura sobre el uso clínico de las formulaciones de propofol en nanoemulsión<sup>12</sup>.

En este estudio, la incidencia de dolor a la inyección del propofol en la nanoemulsión fue menor que con el uso del propofol convencional, con una relevancia estadística (53,3% vs 82,7%). En un estudio que involucraba ratones caseros, que recibieron infusión intraperitoneal de ácido acético (control) o vehículos de propofol lipídico y de nanoemulsión no lipídica (parecido con la utilizada en la presente investigación), intentamos evaluar el apareamiento de dolor a través

**Tabla II** – Tiempos y Dosis Utilizadas en Cada Grupo

Variables	Grupo CONT	Grupo NE	p*
Tiempos			
Inducción (min)	2 (1-2)	1 (1-2)	p = 0,023
Mantenimiento (min)	5 (4-6)	6 (4-6,25)	p = 0,259
Despertar (min)	5 (3-6)	5 (3-6)	p = 0,897
RPA (min)	10 (10-11)	10 (10-10)	p = 0,297
Dosis			
Inducción (mg.kg <sup>-1</sup> )	1,44 (1,24-1,67)	1,27 (1,14-1,61)	p = 0,039
Mantenimiento (mg.kg <sup>-1</sup> )**	0,44 (0,35-0,56)	0,50 (0,34-0,73)	p = 0,318

Los datos fueron presentados como Mediana (p25-p75) \* test de Mann-Whitney; Grupo CONT: grupo control; Grupo NE: grupo nanoemulsión; RPA: recuperación postanestésica; \*\* Dosis de mantenimiento: n = 43 grupo CONT y n = 49 grupo NE.

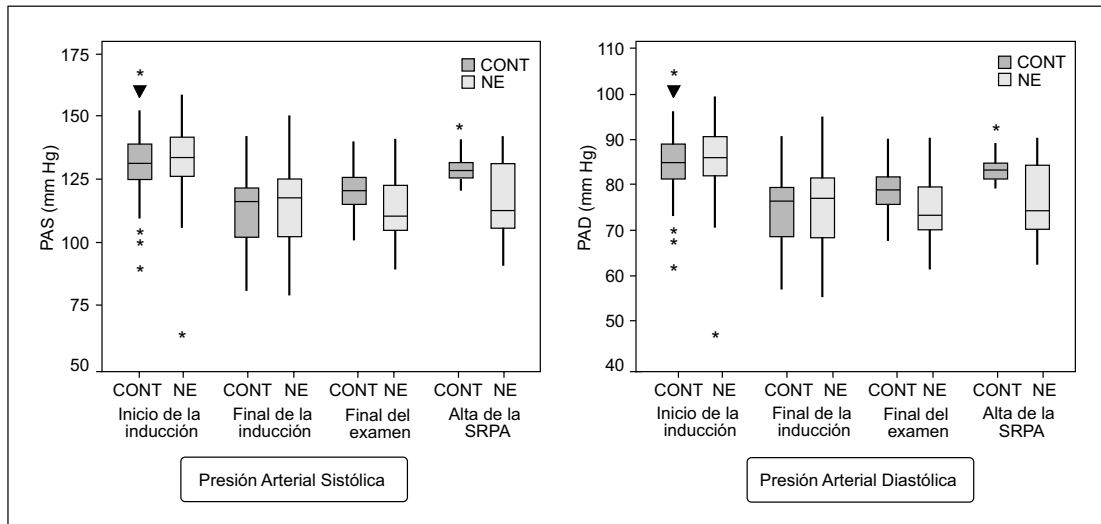
**Tabla III** – Comparación de las Variables de Monitorización de los 2 Grupos

Variables	Grupo CONT	Grupo NE	p*
FC (lpm)			
Inicio	80 (71-90)	80 (70-90)	p = 0,828
Fin de la Inducción	78 (71-87)	83 (72-89)	p = 0,300
Fin del Examen	80 (71-83)	79 (70-82)	p = 0,304
Alta de la SRPA	71 (69-80)	70 (66-76)	p = 0,244
PAS (mm Hg)			
Inicio	131 (125-138)	133 (126-141)	p = 0,202
Fin de la Inducción	116 (102-121)	117 (103-125)	p = 0,444
Fin del Examen	120 (115-125)	110 (105-121)	p < 0,001
Alta de la SRPA	128 (125-131)	112 (105-130)	p < 0,001
PAD (mm Hg)			
Inicio	80 (69-88)	78 (68-84)	p = 0,176
Fin de la Inducción	68 (60-72)	66 (58-75)	p = 0,411
Fin del Examen	70 (67-76)	67 (61-70)	p < 0,001
Alta de la SRPA	75 (70-78)	69 (60-79)	p < 0,001
SpO <sub>2</sub> (%)			
Inicio	98 (97-98)	98 (98-98)	p = 0,021
Fin de la Inducción	96 (95-96)	96 (95-97)	p = 0,257
Fin del Examen	96 (96-97)	96 (96-97)	p = 0,039
Alta de la SRPA	97 (96-97)	96 (96-97)	p = 0,235

Los datos fueron presentados como Mediana (p25-p75); \* test de Mann-Whitney; Grupo CONT: grupo control; Grupo NE: grupo nanoemulsión; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; SpO<sub>2</sub>: saturación periférica de hemoglobina; SRPA: sala de recuperación postanestésica.

de un número de contorciones abdominales del animal. El ácido acético y el vehículo del propofol lipídico provocaron 46,0 ± 2,0 y 12,5 ± 0,6 contorciones en 20 minutos después de la inyección intraperitoneal, respectivamente. No fueron observadas contorciones abdominales después de la administración del vehículo del propofol en la nanoemulsión, indicando que los animales desarrollaron menos dolor con la inyección de ese vehículo<sup>12</sup>.

En un estudio realizado en la India, la incidencia de dolor con el uso de formulación no lipídica de propofol (Cleofol®; Themis Medicare, Mumbai, India) fue mayor que con la utilización de la emulsión de propofol conteniendo triglicéridos



**Gráfico 1** – Comparación de la PAS y PAD en los Grupos CONT y NE.

\*Casos por encima del percentil 90 (p90) o por debajo del percentil 10 (p10); Grupo CONT: grupo control; Grupo NE: grupo nanoemulsión; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; SRPA: sala de recuperación postanestésica.

de la cadena media (Propofol-Lipuro®; B Braun, Melsungen, Alemania) <sup>10</sup>. Una probable explicación para la diferencia entre el presente estudio y la publicación indiana puede radicar en la concentración de propofol libre en las formulaciones no lipídicas utilizadas (Cleofol® con mayor concentración de propofol en fase acuosa que la formulación en nanoemulsión). Otro hecho que debe ser mencionado es que el propofol en solución lipídica utilizado en el presente trabajo, fue diferente del utilizado en la publicación citada (Propofol-Lipuro®, mezcla con 50% de triglicéridos de la cadena media y 50% de la cadena larga, comparado con el propofol con triglicéridos de la cadena larga - Propovan®, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos, Itapira - SP, Brasil).

Los datos de la literatura demuestran que las formulaciones que contienen triglicéridos de la cadena media poseen una menor fracción libre de propofol y, por ende, una menor incidencia de dolor con su uso <sup>9,13-15</sup>.

En un estudio donde se dosificó la bradisinina plasmática después de la inyección venosa de solución de cloruro de sodio al 0,9%, de propofol en emulsión lipídica, de propofol en microemulsión y de polietilenglicol-660-hidroxiesterato (Solutol® HS15), se obtuvieron niveles mayores con la inyección de la microemulsión y del solutol (1,5 veces mayor con relación a la solución del cloruro de sodio al 0,9%) aunque tales niveles no hubiesen tenido relación con el aumento en la incidencia de dolor en esos grupos. Los autores propusieron que el desarrollo del dolor después de la inyección de propofol no estaría totalmente relacionado con la liberación de bradisinina <sup>16</sup>.

Ningún paciente presentó enrojecimiento a la inyección, que puede ocurrir de uno a cinco por ciento de los casos <sup>17</sup>. Uno de los motivos para este resultado puede ser el hecho de haber sido realizada, al momento de la selección de pacientes, una exclusión de aquellos con un historial de atopía.

No se observaron casos de apnea, demostrando una seguridad en ese parámetro para las dosis utilizadas en la inducción (mediana de 1,44 mg.kg<sup>-1</sup> para el grupo control y 1,27 mg.kg<sup>-1</sup> para la nanoemulsión). Un estudio arrojó que un promedio de la dosis de propofol es capaz de producir apnea (1,82 mg.kg<sup>-1</sup>) y es mayor que la usada en pacientes sometidos a endoscopías digestivas (1,25 mg.kg<sup>-1</sup>) <sup>18</sup>.

Al contrario de los estudios <sup>19</sup> en los pacientes que recibieron propofol lipídico para la realización de colonoscopías en el cual fue observada hipoxemia en un 30% de los pacientes ASA I y 6% de los pacientes ASA II, las saturaciones periféricas de hemoglobina se mantuvieron normales en todos los pacientes de ambos grupos durante la presente investigación (SpO<sub>2</sub> mayor o igual que 93% con ambas medicaciones utilizadas), y no se constataron casos de hipoxemia. Sin embargo, al inicio y al final del procedimiento, fue observada una diferencia estadística entre los grupos pero sin compromiso clínico. Esa diferencia puede deberse a una mayor dispersión de un grupo con relación al otro, aunque tal distribución se dé entre los valores normales y muy próximos. La aparición de hipoxemia puede haber sido evitada con el ofrecimiento de oxígeno suplementario (catéter nasal).

Es sabido que el propofol presenta una propiedad antiemética <sup>1</sup>. El mecanismo postulado para explicar ese efecto sería la actividad antidopaminérgica, con un efecto depresor sobre la zona del gatillo quimiorreceptora y los núcleos vagales, menor liberación de glutamato y aspartato en la corteza olfatoria y una reducción de la serotonina en el área postrema. La actividad antiemética puede ser notada en dosis subhipnóticas de la medicación (10 mg en bolos) <sup>20</sup>. En el presente trabajo, fueron observados pocos casos de náuseas/vómitos después de los exámenes, sin una diferencia estadística entre las medicaciones utilizadas, aunque el procedimiento realizado favoreciese su apareamiento.

Con relación a los tiempos de los procedimientos y a las dosis de las medicaciones, el grupo CONT alcanzó mayores tiempos y dosis de inducción, con una diferencia estadística significativa en comparación con el grupo NE. Los datos de la literatura demuestran poca o ninguna diferencia farmacocinética entre las diferentes formulaciones de propofol<sup>5</sup> y tales hallazgos de la presente investigación respectivamente, el aumento de un minuto en el tiempo de inducción y de un 12% en la dosis, parecen no tener ninguna relevancia clínica para los pacientes sanos. Los demás tiempos y dosis para la realización del procedimiento no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos.

Los resultados referentes a la frecuencia cardíaca también fueron constatados en un estudio que abordaba a los ratones caseros que recibían propofol lipídico o en nanoemulsión, siendo similares entre los grupos analizados<sup>12</sup>.

En el presente estudio, solamente se comprobó la diferencia estadística entre los valores de la PAS y PAD al final del examen y en el momento del alta de la SRPA, con valores menores para el grupo NE. Sin embargo, todos los pacientes se mantuvieron hemodinámicamente estables, siendo tolerables los valores mínimos registrados para pacientes con estado físico ASA I o II. Un estudio con propofol en microemulsión en perros, también demostró valores menores de presión arterial promedio a partir del quinto minuto del experimento, momento que se aproxima al tiempo de conclusión del examen y al despertar de los pacientes evaluados en el trabajo actual<sup>7</sup>, y a los valores menores de presión arterial promedio que ocurrieron después de la infusión de propofol en nanoemulsión por una hora en un estudio con ratones caseros<sup>12</sup>.

El propofol lipídico y el propofol en nanoemulsión en las dosis utilizadas, permitieron un plano anestésico adecuado para la realización de las endoscopias digestivas altas, sin alteraciones cardiorrespiratorias de relevancia clínica y, por ende, equivalentes con relación a la eficacia, seguridad y efectos adversos. Quisiéramos remarcar la menor incidencia de dolor existente a la inyección de la formulación en la nanoemulsión, lo que sería una posible ventaja de su uso clínico en Anestesiología.

## AGRADECIMIENTOS

Las medicaciones utilizadas en este estudio (propofol en lecitina de soja y propofol en nanoemulsión) fueron donadas por *Cristália® Produtos Químicos e Farmacêuticos (Itapira, SP, Brasil)*.

## REFERENCIAS

1. Marik PE – Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des*, 2004;10:3639-3649.
2. Auerswald K, Pfeiffer F, Behrends K et al. – Pain on injection with propofol. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2005;40:259-266.
3. Picard P, Tramer MR – Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*, 2000;90:963-969.
4. Ahlen K, Buckley CJ, Goodale DB et al. – The 'propofol infusion syndrome': the facts, their interpretation and implications for patient care. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23:990-998.
5. Baker MT, Naguib M – Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology*, 2005;103:860-876.
6. Sneyd JR, Rigby-Jones AE – New drugs and technologies, intravenous anaesthesia is on the move (again). *Brit J Anaesth*, 2010;105:246-254.
7. Morey TE, Modell JH, Shekhawat D et al. – Anesthetic properties of a propofol microemulsion in dogs. *Anesth Analg*, 2006;103:882-887.
8. Strickley RG – Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. *Pharm Res*, 2004;21:201-230.
9. Larsen B, Beerhalter U, Biedler A et al. – Less pain on injection by a new formulation of propofol? A comparison with propofol LCT. *Anaesthesist*, 2001;50:842-845.
10. Dubey PK, Kumar A – Pain on injection of lipid-free propofol and propofol emulsion containing medium-chain triglyceride: a comparative study. *Anesth Analg*, 2005;101:1060-1062.
11. Hata K, Andoh A, Hayafuji K et al. – Usefulness of bispectral monitoring of conscious sedation during endoscopic mucosal dissection. *World J Gastroenterol*, 2009;15:595-598.
12. Sudo RT, Bonfá L, Trachez MM et al. – Caracterização anestésica da nanoemulsão não lipídica de propofol. *Rev Bras Anesthesiol*, 2010;60:475-483.
13. Yamakage M, Iwasaki S, Satoh J et al. – Changes in concentrations of free propofol by modification of the solution. *Anesth Analg*, 2005;101:385-388.
14. Rau J, Roizen MF, Doenicke AW et al. – Propofol in an emulsion of long- and medium-chain triglycerides: the effect on pain. *Anesth Analg*, 2001;93:382-384.
15. Sun NC, Wong AY, Irwin MG – A comparison of pain on intravenous injection between two preparations of propofol. *Anesth Analg*, 2005;101:675-678.
16. Sim JY, Lee SH, Park DY et al. – Pain on injection with microemulsion propofol. *Br J Clin Pharmacol*, 2009;67:316-325.
17. Pederneiras SG, Duarte DF, Teixeira Filho N et al. – Uso do propofol em anestésias de curta duração - estudo comparativo com o tiopental. *Rev Bras Anesthesiol*, 1992;42:181-184.
18. Tohda G, Higashi S, Sakumoto H et al. – Efficacy and safety of nurse-administered propofol sedation during emergency upper endoscopy for gastrointestinal bleeding: a prospective study. *Endoscopy*, 2006;38:684-689.
19. Ivano FH, Romeiro PCM, Matias JEF et al. – Comparative study of efficacy and safety between propofol and midazolam for sedation during colonoscopy. *Rev Col Bras Cir*, 2010;37:10-16.
20. Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Saiah M – Sub hypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg*, 1992;74:539-541.