

## Avaliação Clínica do Isoflurano

M. A. Tardelli, TSA<sup>1</sup>, M. Munechika, TSA<sup>2</sup>, N. M. Iwata<sup>3</sup> & N. C. Falcão<sup>4</sup>

Tardelli M A, Munechika M, Iwata N M, Falcão N C – Isoflurane: a clinical evaluation.

Ten male and twenty female patients with  $41.16 \pm 17.13$  years (mean  $\pm$  standard deviation) were submitted to general anesthesia with isoflurane. The majority of the patients were of ASA I type (73.3%). The predominant surgical pathology involved the Neuro, Digestive and Gynecological areas. Sodium thiopental was used to induce anesthesia and pancuronium bromide was administered in order to obtain neuromuscular blockade. During the intra-operative period a significant reduction in the systolic arterial pressure and an increased cardiac rate were observed. Urinary output was very high, however this could be due to the influence of hydration schedule and anesthetic protocol employed in Neurosurgical patients.

During anesthesia, anesthetic concentration was  $1.35 \pm 0.39\%$  (mean  $\pm$  standard deviation). The average liquid isoflurane was  $17.04 \pm 6.51$  ml.h<sup>-1</sup> (mean  $\pm$  standard deviation). The surgeries lasted in average  $198 \pm 94.81$  min (mean  $\pm$  SD).

Since the incidence of complications during intra and post operative period was low, the anesthetic technique has been considered satisfactory.

Key Words: ANALGESICS, NARCOTIC: fentanyl; ANESTHETIC TECHNIQUES: intravenous, inhalation; ANESTHETICS: volatile, isoflurane; NEUROMUSCULAR RELAXANTS: non-depolarizing, pancuronium.

**A** pesar do isoflurano ter sido desenvolvido simultaneamente ao enflurano, sua introdução foi retardada por algumas dificuldades.

O isoflurano é isômero do enflurano e, portanto, compartilham várias propriedades físicas, como a não necessidade de conservantes, a estabilidade na luz e à luz ultravioleta, ausência de reatividade com metais e de inflamabilidade. Difere do enflurano por apresentar um ponto de ebulição mais baixo e pressão de vapor cerca de 1/3 mais elevada. Sua CAM é de 1,15%, intermediária ao halotano e enflurano. Entre os anestésicos

voláteis usados atualmente, é o que possui o coeficiente de partilha sangue/gás mais baixo, proporcionando assim absorção e eliminação mais rápidas. Entretanto, seu odor forte e sua ação irritante potencial das vias aéreas são considerados como um obstáculo à absorção, já que induz à dificuldade respiratória com tosse, laringoespasmos e formação de secreção<sup>1</sup>.

A biotransformação do isoflurano é menor que 0,2%, o que, em combinação com sua rápida eliminação, parece limitar a toxicidade orgânica promovendo maior margem de segurança<sup>2</sup>.

A farmacodinâmica mostra que o isoflurano proporciona efeitos benéficos sobre o sistema nervoso central, oferecendo nítida diminuição no metabolismo, enquanto mantém a reatividade da circulação cerebral ao dióxido de carbono. À semelhança do enflurano, o isoflurano mantém o fluxo sanguíneo cerebral até 1 CAM. O aumento da pressão intracraniana, como resultado da vasodilatação cerebral, pode ser controlado pela hiperventilação prévia<sup>3-5</sup>.

Sobre o sistema respiratório o isoflurano é um depressor ventilatório dose relacionado, como os outros agentes inalatórios. Com ventilação espontânea, esta depressão é caracterizada por redu-

---

*Trabalho realizado na Disciplina de anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina (CET-SBA)*

1 Professor Adjunto e Mestre da Disciplina

2 Professor Auxiliar

3 Preceptora dos Médicos em Especialização

4 Médico em Especialização no CET-SBA

Correspondência para Maria Angela Tardelli  
Rua Hastimphilo Moura, 338/6 Bl. F  
05640- São Paulo, SP

Recebido em 13 de janeiro de 1987

Aceito para publicação em 24 de dezembro de 1987

© 1988, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

ção no volume corrente, com pequenas mudanças na frequência respiratória. A hemodinâmica da circulação pulmonar não é afetada; entretanto, a vasoconstrição pulmonar hipóxica é inibida mais intensamente com o isoflurano quando comparado ao halotano e enflurano<sup>6,7</sup>.

A semelhança dos outros halogenados, a pressão arterial sistêmica diminui progressivamente com aumento da profundidade da anestesia. Contudo, diferente desses agentes, o débito cardíaco é bem mantido com o isoflurano e a hipotensão é devida à diminuição da resistência vascular, que decorre principalmente da vasodilatação de pele e músculo<sup>8</sup>.

A manutenção do débito cardíaco e a ausência do efeito inotrópico negativo associadas ao fluxo sanguíneo coronariano inalterado e a diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio sugerem que o isoflurano pode ter uma margem maior de Segurança cardiovascular que o halotano e o enflurano<sup>3,19</sup>.

Apesar de aumentar a frequência cardíaca, o isoflurano não precipita o aparecimento de disritmias; ao contrário, não sensibiliza o coração às catecolaminas<sup>10</sup>,

O aumento do fluxo sanguíneo muscular permite que tanto o início como a recuperação do bloqueio neuromuscular sejam rápidos.

A semelhança do que ocorre com os outros agentes inalatórios, sobre a função renal, o que se observa é depressão do fluxo sanguíneo renal, do ritmo de filtração glomerular e do fluxo urinário, contudo todas estas alterações são rapidamente revertidas na recuperação pós-anestésica. Esses dados, associados à baixa quantidade de fluoretos liberados da degradação metabólica do isoflurano, permitem que não seja contra-indicado para pacientes com doenças renais<sup>11</sup>.

Os testes de função hepática mostram que, durante anestesia com isoflurano, as alterações são mínimas e rapidamente revertidas com a suspensão da droga. A baixa biotransformação, a rápida eliminação e a maior preservação do fluxo sanguíneo hepático sugerem que sua hepatotoxicidade é menor que a dos outros agentes inalatórios<sup>12,13</sup>.

A partir dos conhecimentos farmacológicos sobre as vantagens do isoflurano sobre os diferentes sistemas, quando comparado ao halotano e enflurano, resolvemos avaliar sua eficácia e segurança em várias situações clínicas nas quais habitualmente utilizamos anestesia geral inalatória.

## METODOLOGIA

Participaram do estudo 30 pacientes, 10 do sexo masculino e 20 do feminino, com idade

média de  $41,16 \pm 17,13$  anos. A Tabela I mostra os locais dos diferentes procedimentos cirúrgicos. Foram incluídos pacientes em diversos estados físicos (ASA): Tabela 1, 22 pacientes, II, 7 doentes e um caso classificado como estado físico III.

O peso médio dos pacientes masculinos foi de  $62,80 \pm 11,17$  kg e o dos femininos foi de  $62,45 \pm 10,44$  kg e a medicação pré-anestésica foi variada (Tabela II).

Vinte e cinco pacientes (83%) foram induzidos com tiopental sódico, enquanto 2 (6,6%) receberam etomidato, outros 2 (6,6%) flunitrazepam e um paciente teve sua anestesia iniciada com uma associação de diazepam com fentanil.

Nove doentes (30%) receberam succinilcolina antes da tubagem traqueal. Todos os pacientes foram intubados por via oral.

O relaxamento muscular foi realizado em todos os pacientes com brometo de pancurônio. A ventilação controlada mecânica foi o tipo de suporte ventilatório utilizado em todos os casos.

Em 13 doentes, associou-se o fentanil como segunda droga anestésica. Dois pacientes recebe-

**Tabela I – Distribuição conforme o local do procedimento cirúrgico**

Local	Número de pacientes	%
Aorta	1	3,33
Aparelho digestivo	7	23,33
Coluna/Quadril	3	10,00
Genitália externa	1	3,33
Mastóide	1	3,33
Olho/Via lacrimal	3	10,00
Ovário	3	10,00
Sistema nervoso	6	20,00
Tireóide	2	6,66
Útero	3	10,00
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100,00</b>

**Tabela II - Medicação pré-anestésica utilizada no estudo**

ATR	DRO	DZP	INO	FNT	Pacientes (n)	%
(+)	( )	( )	( )	( )	1	3,33
(+)	(+)	( )	( )	( )	1	3,33
(+)	( )	( )	(+)	( )	4	13,33
(+)	( )	(+)	(+)	( )	1	3,33
( )	( )	(+)	( )	( )	5	16,66
( )	( )	(+)	(+)	( )	4	13,33
( )	( )	(+)	( )	(+)	1	3,33
( )	( )	( )	(+)	( )	10	33,33
( )	( )	( )	( )	(+)	1	3,33

Nota - ATR = atropina; DRO = droperidol; DZP = diazepam; INO = Inoval; FNT = fentanil

ram, também, droperidol como medicamento associado.

No presente estudo, avaliou-se o comportamento dos seguintes parâmetros: pressões arteriais sistólica e diastólica, frequência cardíaca, diurese, hidratação, necessidade de outras drogas anestésicas complementares, aparecimento de disritmias e consumo de isoflurano em cada hora de anestesia.

**RESULTADOS**

As Tabelas III, IV e V apresentam, respectivamente, as variações das pressões arteriais sistólica e diastólica e da frequência cardíaca, nos períodos pré, per e pós-operatório.

A quantidade de cristalóides administrada aos pacientes variou de  $15,13 \pm 5,9 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  e a diurese observada durante o estudo, se encontra na Tabela V.

A duração média do ato anestésico-cirúrgico foi de  $198 \pm 94,81 \text{ min}$ , a concentração predominante de isoflurano durante a cirurgia foi de  $1,35\% \pm 0,39\%$ , o consumo médio de isoflurano por hora de anestesia foi de  $17,04 \pm 6,51 \text{ ml}$  e o tempo médio necessário para a recuperação da consciência foi de  $28,21 \pm 16,96 \text{ min}$ .

A quantidade média de brometo de pancurônio utilizado foi de  $9,15 \pm 3,29 \text{ mg}$  e a dose de fentanil naqueles pacientes em que foi usada associada com o isoflurano foi de  $1,6 \pm 0,87 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$

Na Tabela VI são apresentadas as intercorrências ocorridas no período per e pós-operatório imediato. Os cinco pacientes imediatamente após o término da cirurgia foram encaminhados à UTI enquanto os restantes 25 foram para o centro de recuperação pós-anestésica.

**Tabela III – Variação da pressão sistólica antes, durante e após administração do isoflurano em mmHg (kPa)**

Pré-operatório Média SD	Intra-operatório Média SD	Pós-operatório Média SD
123,10± 16,47* (16,37 ± 2,19)	107,80 ± 14,63 (14,34 ± 1,95)	124,37 ± 14,98 (16,54 ± 1,99)

\* T calc = 12 T crit = 14 (alfa = 0,05)

**Tabela IV - Variação da pressão diastólica antes, durante e após administração do isoflurano em mmHg (kPa),**

Pré-operatório Média SD	Intra-operatório Média SD	Pós-operatório Média SD
79,13 ± 10,50 ( 10,52 ± 1,40)	76,87 ± 11,52 ( 10,22 ± 1,53)	83,75 ± 9,92 (11,14 ± 1,32)

**Tabela V - Variação da frequência cardíaca antes, durante e após administração do isoflurano**

Pré-operatório Média SD	Intra-operatório Média SD	Pós-operatório Média SD
83,62 ± 11,56 (*)	96,62 ± 12,97	91,00 ± 16,16

Nota: Unidade de medida = batimentos/minuto.  
(\*) T calc = 4 T crit = 5 (alfa = 0,01)

**Tabela VI - Distribuição dos pacientes conforme a diurese**

Diurese (ml.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> )	Pacientes (n)	%
Sem sondagem vesical	9	30,00
0 0 > 0 3	10	33,33
0 3 > 0 5	7	23,33
0 5 > 0 7	1	3,33
0 7 > 0 9	3	10,00
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100,00</b>

Nota: X =  $3,42 \pm 2,48 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$

**DISCUSSÃO**

Nossos resultados mostram que sobre o aparelho cardiovascular, com a administração do isoflurano, houve diminuição estatisticamente significativa (alfa = 0,05) da pressão arterial sistólica durante a cirurgia, quando comparados estes valores aos de controle, retornando a níveis normais no período pós-operatório. A pressão arterial diastólica não variou de modo significativo em nenhum dos períodos do estudo,

Sobre a frequência cardíaca foi observada uma elevação marcante (alfa = 0,01) durante o período intra-operatório, retornando, também, aos valores de controle no pós-operatório.

Apesar de os dados farmacodinâmicos relatarem intensa proteção do coração aos efeitos disritmogênicos das catecolaminas em presença de isoflurano, observamos a ocorrência de dois casos (6,66% ) de extra-sístoles ventriculares isoladas durante a anestesia, que regrediram espontaneamente sem intervenção terapêutica. Um destes pacientes era portador de miocardiopatia chagásica.

Através dos dados de literatura sobre a função renal, seria de se esperar uma diminuição transitória do fluxo urinário. Entretanto, nesta casuística, observamos uma diurese média maior que  $3 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ . Este efeito pode ter sido resultante do esquema de hidratação adotado, onde a administração média de solução cristalóide foi em torno de  $15 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ . Além desse fato, pode

ter contribuído para uma média alta de diurese o fato de 18% dos pacientes serem neurocirúrgicos, nos quais houve necessidade de se utilizar diuréticos osmóticos.

Em 43,33% dos pacientes associou-se o fentanil (em média  $1,6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ). Esta associação ocorreu basicamente por dois motivos: nas neuroanestesias, o uso desta droga, juntamente com os halogenados, faz parte da nossa rotina. Nos outros casos, o fentanil foi utilizado para diminuir a frequência cardíaca, sem elevar a concentração de isoflurano, naquelas situações onde a

pressão arterial sistêmica já se encontrava abaixo dos níveis de controle.

O consumo médio de isoflurano foi de  $17,04 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}$ , utilizando-se uma concentração inspirada média de 1,35%. Os valores extremos variaram, respectivamente, entre 5 a  $33 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}$  e 0,7 a 2,5%. A explicação desta faixa relativamente ampla de variação dos valores pode estar relacionada à associação de fentanil em alguns casos, à diversidade de sítios e tipos de procedimentos cirúrgicos, além da variação no estado físico dos pacientes.

Tardelli M A, Munechika M, Iwata N M, Falcão N C - Avaliação clínica do isoflurano,

Os autores apresentam 10 pacientes do sexo masculino e 20 pacientes do sexo feminino, com idade média de  $41,16 \pm 17,13$  anos, submetidos a anestesia geral inalatória com isoflurano. A maior parte dos pacientes enquadrava-se no estado físico ASA I (73,3%). As patologias cirúrgicas predominantes envolveram a esfera neurocirúrgica, digestiva e ginecológica. A técnica de indução anestésica predominante foi o uso de tiopental sódico (83% dos casos). O bloqueio neuromuscular foi obtido em todos os casos com brometo de pancurônio e o controle da via aérea feito através de tubo traqueal. O suporte ventilatório utilizado foi controlado mecânico. Nessas condições, os autores obtiveram uma redução significativa da pressão arterial sistólica e uma elevação da frequência cardíaca durante o período operatório. A média da diurese foi elevada, porém tal constatação pode ter sofrido influência da hidratação adotada e da retina utilizada nos pacientes neurocirúrgicos.

A concentração do vapor anestésico durante a fase de manutenção da anestesia foi em média  $1,35\% \pm 0,39\%$ . O consumo médio de isoflurano na forma líquida foi de  $17,04 \pm 6,51 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}$ .

A duração média das cirurgias foi de  $198 \pm 94,81$  min. O tempo necessário para a recuperação da consciência foi, em média, de  $28,21 \pm 16,96$  min. Estes dados permitiram concluir que o isoflurano constitui uma boa opção em anestesia inalatória.

Tardelli M A, Munechika M, Iwata N M, Falcão N C - Evaluación clínica del isoflurano.

Los autores presentan 10 pacientes del sexo masculino y 20 pacientes del sexo femenino, con edad media de  $41,16 \pm 17,13$  años sometidos a anestesia general inhalatoria con isoflurano. La mayor parte de los pacientes eran encuadrados en el estado físico ASA I (73,3%). Las patologías cirúrgicas predominantes involucraron la esfera neurocirúrgica, digestiva y ginecológica. La técnica de inducción predominante fué el uso de tiopental sódico (83% de los casos). En todos los casos el bloqueio neuromuscular fué obtenido con brometo de pancurônio y el control de la via aérea fué hecho a través del tubo traqueal. El soporte ventilatorio usado fué por control mecánico. En esas condiciones, los autores obtuvieron una reducción significativa de la presión arterial sistólica y una elevación de la frecuencia cardíaca durante el period operatorio. La media de la diuresis fué elevada, no entanto, tal constatación puede haber sufrido influencia de la hidratación adaptada en la rutina utilizada en los pacientes neurocirúrgicos.

La concentración del vapor anestésico durante la fase de manutención de la anestesia fué en media  $1,35\% \pm 0,39\%$ . El consumo medio del isoflurano en forma líquida fué de  $17,04 \pm 6,51 \text{ ml}^{-1}$ .

La duración media de las cirugías fué de  $198 \pm 94,81$  min. El tiempo necesario para la recuperación de la consciencia fué, en media, de  $28,21 \pm 16,96$  min. Estos datos permitieron concluir que el isoflurano constituye una buena opción en anestesia inhalatória.

Unitermos: ANESTÉSICOS: volátil, isoflurano; HIPNOANALGÉSICOS: fentanil; RELAXANTES NEUROMUSCULARES: adespolarizante, pancurônio; TÉCNICAS ANESTÉSICAS: venosa, inalatória.

REFERÊNCIAS

1. Eger EL II – Isoflurane: a review. *Anesthesiology*, 1981; 55: 559-76.
2. Holaday D A, Fiserova-Bergerova V, Latta I P, Zumbiel M A – Resistance of isoflurano to biotransformation in man. *Anesthesiology*, 1975 43: 325-332.
3. Marshall B E, Wollman H – General Anesthetics in Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 1980; pp. 285-287.
4. Cucchiara R F, Theye R A, Michenfelder J D - The effects of isoflurane on canine cerebral metabolism and blood flow. *Anesthesiology*, 1974; 40: 571-574.
5. Adams R W, Cucchiara R F, Gronert G A et al. Isoflurano and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgical patients. *Anesthesiology*, 1981; 54: 97-99.
6. Fourcade H E, Stevens W C, Larson C P et al. – The ventilator effects of Forane, a new inhaled anesthetic. *Anesthesiology*, 1971; 35: 26-31.
7. Mathers J, Benumof J L, Wahrenbrock E A – General anesthetics and regional hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Anesthesiology*, 1977; 46: 111-114.
8. Stevens W C, Cromwel T H, Halsy M J et al. – The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology*, 1971; 35: 6-16.
9. Gelman S, Fowler K, Smith L – Cardiac output distribution and regional blood flow during isoflurano anesthesia. *Anesthesiology*, 1983; 59: A68.
10. Joas T A, Stevens W C - Comparison of the arrhythmias dosis of epinephrine during Forane, halothane, and fluroxene anesthesia in dogs. *Anesthesiology*, 1971; 35: 48-53.
11. Mazze R 1, Cousins M J, Barr G A – Rena effects and metabolism of isoflurane in man. *Anesthesiology*, 1974; 40: 536-42.
12. Steves W C, Egger E L II, Joas T A et al. – Comparative toxicity of isoflurano, halothane, fluroxene and diethyl ether in human volunteer. *Can Anaesth Soc J*, 1973; 20: 357-68,
13. Gelman S, Fowler K, Smith L - Liver circulation and function during isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology*, 1983; 59: A224.