

Isoflurano. Uma Revisão do mais Recente Anestésico Halogenado em Uso Clínico

Zairo Eira Garcia Vieira, EA, FFARCS[¶]

Vieira Z E G – Isoflurano. Uma revisão do mais recente anestésico halogenado em uso clínico. Rev Bras Anest 32: 1: 65 - 70, 1982.

O isoflurano, um éter dimetil etílico halogenado, isômero do enflurano, é um líquido de cheiro etéreo, quimicamente estável, não inflamável, com pressão de vapor semelhante ao halotano, porém muito menos solúvel no sangue. A concentração alveolar mínima para adultos entre 30 - 50 anos é 1,15%.

A indução da anestesia é mais lenta do que com halotano, porque reflexos respiratórios irritativos, como apnéia voluntária, tosse, etc, impedem um rápido aumento da concentração inspirada, tal qual o éter etílico. Quando usado isoladamente requer uma concentração de 3 a 4% para a indução e de 1,5 a 2% para manutenção da anestesia, em sistema sem reinalação. Com 70% de N₂O estas concentrações são reduzidas pela metade. A regressão da anestesia é tão rápida quanto com o halotano.

O isoflurano deprime a respiração em função da dose; esta depressão é total ou parcialmente revertida com o estímulo da cirurgia. A resistência pulmonar está ligeiramente aumentada, enquanto a complacência e a capacidade residual funcional estão diminuídas.

O anestésico não parece modificar a contratilidade do miocárdio no homem. A perfusão tissular e o débito cardíaco também não variam quando administrado isoladamente. O volume sistólico cai ligeiramente, porém há um aumento compensatório da frequência cardíaca. A pressão arterial sistólica cai a função da concentração alveolar, ocorrendo redução concomitante da resistência vascular periférica (vasodilatação e hipotensão arterial). Com o estímulo da cirurgia estes parâmetros tendem aos níveis iniciais. O ritmo cardíaco mantém-se estável. Mesmo em anestesia profunda, administração de adrenalina até 15 microgramas Kg⁻¹ e hipercapnia, o aparecimento de disritmias é raro. O isoflurano produz relaxamento adequado para cirurgia do abdome superior e laringoscopia.

Com pequenas doses de relaxantes musculares em relação aos outros anestésicos, o isoflurano propicia excelente relaxamento cirúrgico.

Não há evidências que o isoflurano produza lesão hepática ou renal, mesmo após uso crônico de indutores enzimáticos, hipoxia ou administração crônica de doses sub-anestésicas. O fluxo sanguíneo renal, a filtração glomerular e a produção de urina estão diminuídos, porém a capacidade de concentrar urina e a depuração de creatinina estão mantidas. O fluxo sanguíneo cerebral e a pressão intracraniana aumentam quando a concentração alveolar mínima é ultrapassada, todavia estes efeitos podem ser prevenidos ou corrigidos com hiperventilação e redução da PaCO₂.

Apenas uma fração irrisória do isoflurano inalado sofre bio-transformação, 0,17%. Presentemente não há qualquer evidência ou suspeita que o isoflurano produza efeitos mutagênicos, teratogênicos ou carcinogênicos. Apesar de sintetizado em 1965 e intensamente estudado experimental e clinicamente entre 1965 e 1975, o isoflurano só foi liberado para uso universal em 1981, porque um estudo panorâmico experimental em camundongos, realizado em 1976, levantou a suspeita de possível ação carcinogênica, completamente afastada por extensas e inúmeras experimentações em várias espécies animais entre 1976 e 1980. O isoflurano é apresentado comercialmente sob a marca registrada Forane[®].

Unitermos: ANESTESICOS: volátil, inalatório, isoflurano.

ISOFLURANO

O ISOFLURANO (1 - cloro - 2, 2, 2 - trifluoroetil difluorometil éter) é um líquido incolor, de odor etéreo, excepcionalmente estável quimicamente, sem qualquer aditivo, que não explode, não é inflamável em oxigênio ou ar (até concentrações muito acima das doses clínicas), e que não reage ou ataca metais (como o halotano). Tem um ponto de ebulição menor que o enflurano e uma pressão de vapor muito próxima do halotano. A sua solubilidade no sangue, no entanto, é bastante menor do que o halotano. Além disto, o isoflurano destaca do enflurano e halotano pelo seu acentuado efeito anti-disrítico e insignificante taxa de biotransformação⁶⁴.

A concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano para adultos de 30 a 50 anos é de 1,15%⁶⁰. Como ocorre com outros anestésicos a CAM varia com a administração de óxido nitroso (0,5% com 70% N₂O),

[¶] Professor Titular da Universidade de Brasília, DF

Correspondência para Zairo Eira Garcia Vieira
UnB - Faculdade de Ciências da Saúde
Caixa Postal 13-2074 - 70000 - Brasília, DF

Recebido em 22 de setembro de 1981

Aceito para publicação em 05 de novembro de 1981

© 1982, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

idade, temperatura corporal, drogas que aumentam ou reduzem o metabolismo, depressores ou estimulantes do sistema nervoso central, hormônios, etc. 19,60. Não varia com duração da anestesia³⁵, nem com a administração crônica de doses sub-anestésicas.

Quando inalado, a concentração alveolar do isoflurano (pressão parcial) se aproxima rapidamente da concentração inalada, pois vapor é pouco solúvel no sangue. Em 4 a 8 minutos a concentração alveolar atinge 50% da inalada e 60% ao redor de 15 minutos¹¹. Se for empregado um sistema sem reinalação, e fácil deduzir que para conseguir anestesia, isto é, pelo menos 1,5 CAM (1,7% no alvéolo), a concentração inspirada (que sai do vaporizador) deve ser no mínimo 2 vezes maior, ou seja 2,4% num adulto de 35 anos. De fato, ensaios clínicos demonstraram que a concentração inspirada, de indução variou de 2,5 a 3%¹⁹. Se for utilizado um sistema circular, a indução será ligeiramente mais prolongada, pois há que substituir o volume gasoso do sistema (que contém ar) pela mistura gasosa com o anestésico (a solubilidade do isoflurano na borracha, plásticos e cal sodada é desprezível). Para um fluxo de 5L min⁻¹ de gás esta substituição ocorre em 2 a 3 minutos. O mesmo efeito pode ser obtido aumentando a concentração do anestésico para 4 a 5%.

Quando se adiciona 70% N₂O ao isoflurano todas as concentrações inspiradas são reduzidas pela metade.

O cheiro do isoflurano é irritante para as vias aéreas, um rápido aumento na concentração inspirada inicial resulta em apnéia voluntária, tosse e espasmos que impedem uma indução mais rápida, especialmente em crianças^{19,30,46}. A anestesia é mantida com uma concentração inspirada média de 1,5% em adultos de 30 anos. A regressão da anestesia é bastante rápida, o paciente é capaz de abrir os olhos aos 10 minutos e responder perguntas 15 minutos após a supressão do anestésico, em procedimentos com duração média de 2 horas e 30 minutos^{11,19,65}. O tempo de recuperação aumenta ou diminui com a duração da anestesia. Medicação pré-anestésica com barbitúricos e tranqüilizantes não parecem ter grande influência.

O isoflurano é um potente depressor respiratório, em função da dose, reduzindo a frequência e amplitude da ventilação; conseqüentemente provoca hipercapnia, depressão da resposta ventilatória ao CO₂ e hipoxia, se a ventilação deficiente não for corrigida^{11,22}. O estímulo da cirurgia antagoniza parcialmente esta depressão. O limite da apnéia do doente anestesiado com isoflurano é atingido quando a PaCO₂ é reduzida de 0,46 kPa (3,5 mmHg) abaixo da PaCO₂ com a ventilação espontânea²⁶, facilitando grandemente a indução e manutenção da ventilação artificial, como ocorre com o halotano. O isoflurano também interfere com as propriedades mecânicas dos pulmões, reduzindo a complacência e a capacidade residual funcional, enquanto aumenta a resistência, em concentrações de 1% e 2%⁵¹.

A contratilidade do músculo cardíaco é deprimida pelo isoflurano³⁴, todavia "in vivo" não parece haver depressão ou ela é extremamente pequena quando o alvéolo contém 1 a 1,5 CAM, como procura demonstrar uma série de balistocardiogramas sem depressão da onda IJ, em voluntários⁵⁷. Até 2 CAM (2,25% no alvéolo) a pressão no átrio direito não se eleva significativamente, entretanto há redução do volume sistólico, que não se

traduz em queda do débito cardíaco porque a frequência cardíaca aumenta e há certa redução da resistência vascular periférica⁵⁷. Uma menor depressão da atividade simpática, em relação a vagal⁵³ ou uma moderada estimulação do beta-receptores centrais⁵⁷ tem sido os mecanismos propostos para explicar a sustentação do débito cardíaco. O índice anestésico cardíaco do isoflurano, uma espécie de DL95 experimental para o coração, é varias vezes maior do que o índice dos outros anestésicos halogenados⁶⁶, porém não é infinito; em concentrações alveolares de 3,5% (3 CAM) e 6,6% (5,7 CAM) causou colapso cárdiocirculatório em cães e ratos respectivamente.

Na ausência de qualquer estímulo, o isoflurano, em concentração alveolar de 1,15% (1 CAM) a 2,3% (2 CAM), produz vasodilatação periférica e hipotensão arterial, apesar da manutenção do débito cardíaco ou sua insignificante redução⁵⁷. Todavia, a hipotensão, com diminuição da pós-carga e redução generalizada do metabolismo, contribuiu para menor trabalho cardíaco, um efeito desejável, já que a perfusão tecidual não é comprometida^{57, 62}. Entretanto, como estes efeitos são relacionados com a dose, uma anestesia mais profunda, facilmente induzível pode resultar em pressão de perfusão tecidual insuficiente. A vasodilatação com isoflurano parece resultar de uma estimulação dos beta-receptores periféricos⁴⁸ ou de um efeito sobre a parede arteriolar⁵⁶. O estímulo da cirurgia tende a corrigir a queda da pressão arterial, total ou parcialmente, na dependência da profundidade da anestesia^{19, 65}.

Quando o isoflurano é empregado com 70% de N₂O na mistura inspirada resultando em concentrações menores de vapor (1 CAM com 70% N₂O = 0,5%), há um aumento da resistência periférica e da pressão arterial, em relação à anestesia só com isoflurano (1 CAM = 1,15%), com aumento concomitante do débito cardíaco. Obviamente esta estimulação do N₂O e conseqüente aumento da pressão de perfusão tecidual implicam em maior trabalho cardíaco e consumo de oxigênio pelo coração¹⁶. O aumento da PaCO₂ (de pressão respiratório) durante anestesia com o isoflurano provoca maior taquicardia e aumento do débito cardíaco mesmo sem N₂O. Não há dúvida que o CO₂ em excesso estimula centralmente o sistema simpático, mantendo a pressão arterial com o aumento da frequência e débito cardíacos. Há conseqüentemente maior trabalho cardíaco e maior consumo de oxigênio, ao mesmo tempo que o tempo de enchimento diastólico (circulação coronariana) está diminuindo. Estes efeitos pouco desejáveis ocorrem também com outros anestésicos¹⁰, daí a importância de ser evitada a hipercapnia.

Uma das grandes "vantagens clínicas" do isoflurano é a propriedade de manter o ritmo cardíaco estável^{13, 16}, mesmo em situações de excepcional desafio ao batmotropismo e dromotropismo cardíacos, como a presença de níveis anormalmente altos de adrenalina plasmática^{32,33} hipercapnia¹⁶, aminas pressoras⁶³. As doses de adrenalina exógena e de aminas pressoras capazes de induzirem disritmias são várias vezes maiores do que aquelas que as produzem em presença do halotano e enflurano^{32,63}. O isoflurano não reduz a velocidade de condução do sistema de His-Purkinje e portanto não facilita o mecanismo de re-entrada, produtor de disrit-

mias, como acontece com o halotano⁴. Também não há interação entre propranolol e isoflurano⁴³. O anestésico parece, outrossim, ser capaz de bloquear as disritmias produzidas por digitálicos, como a ouabaína³¹.

Os eletrólitos plasmáticos, com exceção do potássio, não são afetados pela anestesia com isoflurano^{5,58}; há aumento da glicemia, sem grandes modificações da insulinemia^{44,45}. Adrenalina e noradrenalina plasmáticas tendem a cair⁴⁷, enquanto histamina e serotonina não se modificam¹⁴. Os hormônios hipofisário e tireoidiano aumentam durante anestesia, sem modificações do cortisol, até que o estímulo do cirúrgico seja super-imposto^{44,45}.

O isoflurano produz relaxamento muscular diretamente relacionado com sua concentração alveolar, sendo capaz de reduzir ou bloquear totalmente a sustentação da contração muscular durante um estímulo tetânico (resposta normal), especialmente em frequências altas de 160 a 200 Hz^{40,46}. Ótimo relaxamento muscular é obtido com doses menores de relaxantes^{39,41}, por exemplo, com uma dose de 1,25 CAM de isoflurano (1,5% no alvéolo), 0,04 mg.kg⁻¹ de pancurônio produzem o mesmo efeito que 0,06 mg.kg⁻¹ com halotano na mesma dose de 1,25 CAM (1% no alvéolo). O isoflurano, como os demais anestésicos, não compete com a acetilcolina nos receptores neuro-musculares, eles parecem exercer um efeito sobre a fibra muscular.

A anestesia pelo isoflurano modifica o eletroencefalograma num padrão muito parecido com o éter etílico, uma depressão progressiva da atividade elétrica cerebral, de acordo com a dose^{21,30}. Após uma fase estimulante inicial (0,4 CAM de isoflurano), há seqüencialmente uma redução contínua com aumento da voltagem, supressão dos fusos e silêncio isoelétrico ao redor de 2 CAM (2,3% alveolar). Não produz padrões epileptóides, como o enflurano, parecendo até ter efeito anti-convulsivante³⁵. Não foram relatados efeitos residuais sobre o sistema nervoso central, nem modificações da memória ou do comportamento¹².

O efeito do isoflurano sobre o cérebro é bastante semelhante ao enflurano, o fluxo sanguíneo cerebral não varia quando administrado em pequenas concentrações, porém há vasodilatação⁵⁶ e brusco aumento quando a concentração atinge ou ultrapassa 1,6 CAM ou seja 1,8% no alvéolo³⁷. Em consequência do aumento de volume do cérebro, a pressão do líquido céfaloraquidiano aumenta, em normocapnia, especialmente em doentes com tumores intra-cranianos¹. A redução da PaCO₂ mediante hiperventilação não só previne esta hipertensão craniana, como é capaz de reduzi-la abaixo dos níveis iniciais^{52,54}. O isoflurano também produz redução de consumo de oxigênio pelo cérebro, uma qualidade desejável num anestésico⁶¹.

A maior "vantagem clínica" significativa do isoflurano em relação aos demais halogenados é a inexistência (ou quase) de biotransformação, característica prevista a partir da grande estabilidade química de sua molécula. Mesmo com os mais sofisticados métodos de pesquisas, apenas 0,17% do isoflurano inalado foi recuperado sob forma de metabólitos^{19,21,25}. Este valor deve ser comparado com 2,4% para o enflurano⁷, 20% para o halotano⁶ e 50% para o metoxiflurano²⁸. O fluor plasmático após ou durante anestesia é insignificante, quando comparado com outros anestésicos fluorinados, em anes-

tesias similares em termos de MAC horas⁻¹ - 38. Mais de 95% da quantidade inalada de isoflurano é eliminada pelos pulmões sem sofrer transformações.

O isoflurano não produziu lesões hepáticas em animais de várias espécies, nem mesmo quando em altas concentrações⁶¹, em doses subanestésicas cronicamente administradas⁵⁹, após indução enzimática³⁷, e em condições hipóxicas²⁵. Aliás, a "resistência" do anestésico à bio-transformação era índice de provável ausência de hepatotoxicidade. No homem ocorrem alterações mínimas nos níveis plasmáticos das transaminases, da desidrogenase, e na retenção de bromosulfaleína, que aumentam mais significativamente no período pós-operatório, atingindo um pico no segundo dia^{13,25,30,58}. Variações semelhantes são encontradas com outros anestésicos, parecendo relacionadas com o insulto cirúrgico, sem significação clínica importante.

Certos índices da função renal são deprimidos pela anestesia com isoflurano, como a filtração glomerular e a quantidade de urina por minuto, bem com o fluxo sanguíneo renal, todavia a depuração da creatinina e a capacidade de concentrar urina (osmolalidade) não se modificam³⁷, mesmo após estímulo com vasopressina¹⁹. Da mesma forma, as taxas plasmáticas de uréia, creatinina e ácido úrico não são alteradas^{19,61}.

O isoflurano, como a maioria dos anestésicos, reduz a contratilidade do músculo uterino isolado "in vitro". "In vivo" provoca redução progressiva da força das contrações uterinas, em função da dose⁴², sendo modesta com 0,5 CAM (0,58% no alvéolo) e de 50% ao atingir 1,5 CAM (1,7% no alvéolo). O fluxo sanguíneo uterino e a saturação de oxigênio do sangue fetal também estão reduzidos. O isoflurano atravessa rapidamente a membrana placentária⁵⁰, porém é eliminado também rapidamente pelo organismo fetal porque é muito pouco solúvel no sangue. Quando empregado para analgesia de parto pode ser comparado ao óxido nítrico, exceto no período de indução, que é mais longo. Após 10 minutos de administração a qualidade da analgesia é indiferenciável. A perda sanguínea pós-parto não pareceu estar aumentada²⁷. Quando usado em abortos terapêuticos por sucção, a perda sanguínea foi igual a do halotano, se administrado com N₂O e cerca da metade (porém maior do que com tiopental ou bloqueios) sem N₂O¹⁵.

A pressão ocular, pelo menos em crianças, parece estar mais ou menos reduzida em função da dose e do tipo de medicação pré-anestésica².

Até o presente, não há qualquer evidência que o isoflurano seja mutagênico^{3,36}, teratogênico⁸ ou carcinogênico¹⁸. Um estudo em camundongos em 1975 sugerindo a possibilidade de carcinogenicidade⁹, que postergou o lançamento do isoflurano para uso clínico universal, não conseguiu ser reproduzido, nem confirmado em inúmeras outras pesquisas experimentais com várias espécies animais^{18,19}.

USO CLÍNICO

O isoflurano possui algumas características próprias que facilitam seu emprego clínico:

- 1- Sua concentração alveolar mínima (CAM) é muito próxima de 1% para adultos de 30 a 50 anos, o que torna extremamente fácil o cálculo mental da

concentração desejada no alvéolo para indução - 1,5 a 2% - e conseqüentemente a concentração necessária na saída do vaporizador (concentração inalada), que deve ser 2 vezes maior, ou seja 3 a 4%. Para a manutenção basta reduzir pela metade a concentração inspirada, 1,5 à 2%. Se for usado N₂O tudo é reduzido 50%.

2- Para saber a concentração obtida num vaporizador tipo "Copper Kettle" (de qualquer fabricação) basta lembrar que 100 ml por minuto de fluxo através da câmara de vaporizador, com 5 litros por minuto de fluxo diluente total (O₂ ou O₂ + N₂O) produzem uma concentração de 1% (aproximada) de vapor de isoflurano, com o líquido na temperatura aproximada das salas de operações, 20.º a 22.º C. Para outras concentrações basta multiplicar ou dividir por múltiplos de 10, a saber, 50 ml = 0,5%, 150 ml = 1,5%, 200 ml = 2,0%, etc (números aproximados).

3- Como as pressões de vapor do halotano e do isoflurano são muito próximas, vaporizadores calibrados para o halotano, tipo Fluotec, de qualquer fabricante, podem ser utilizados com isoflurano. As concentrações lidas no painel ou na escala apresentarão diferenças de pouca significação clínica. Obviamente, o emprego de vaporizador especialmente calibrados para fornecerem concentrações conhecidas de isoflurano são preferíveis e darão maior margem de segurança para a utilização clínica do novo anestésico.

A indução da anestesia com isoflurano será sempre mais demorada do que o enflurano, porém mais rápida do que com halotano. Reflexos respiratórios, como apnéia voluntária, tosse e espamos elicítados pelo cheiro irritante do isoflurano precludem um aumento rápido da concentração inspirada de indução, fenomeno extremamente evidente e incômodo em indução de crianças. É impossível elevar a concentração inspirada além de 0,1 a 0,2% cada 5 a 10 respirações, que implica em 10 a 20 minutos para indução, já que a concentração média necessária em 2847 doentes de um estudo multicêntrico va-

riu de 1,5 a 4,0%¹⁹. Como ocorreu com o éter etílico, metoxiflurano e enflurano, a indução venosa é mais rápida, eficiente e preferível.

No mesmo estudo citado¹⁹, a concentração inspirada para manter a anestesia variou de 1,3 a 1,5%, a grande maioria em sistema circular, absorção de CO₂ e 5 litros por minuto de fluxo de admissão. Havia todos os tipos de doentes, desde crianças até anciãos, e de cirurgias, de cardíaca e neorológica até extremidades e plásticas.

A profundidade da anestesia com isoflurano pode ser monitorizada clinicamente pelos movimentos oculares, lacrimejamento, depressão respiratória, frequência cardíaca e hipotensão arterial. A pressão arterial é o índice clínico mais seguro do nível da anestesia; o aparecimento de hipotensão durante anestesia e cirurgia, na ausência de outras causas evidentes, significa sempre anestesia demasiado profunda, como acontece com o enflurano.

Como o isoflurano é um potente depressor respiratório e relaxante muscular, a ventilação manual ou mecânica, preferivelmente com intubação traqueal, deve ser empregada rotineiramente nas anestésias que ultrapassam 60 minutos de duração. Relaxantes musculares, quando necessários, devem ser usados em doses menores: cerca de metade da dose empregada em anestésias com opióides ou 2/3 da dose habitual usada com halotano.

A recuperação da anestesia é rápida, com bom efeito analgésico residual. A primeira dose de analgésico é administrada cerca de 4 horas e 30 minutos (em média) após a supressão do anestésico. Não há relatos da ocorrência de delírio, agitação ou halucinações no pós-anestésico de anestésias bem conduzidas. A incidência de calafrios (16%), náusea (14%) e vômitos (8%) no estudo multicêntrico¹⁹ foi comparável aquela que ocorre com o halotano.

Na coletânea de 2847 doentes das mais variadas idades e patologias que receberam isoflurano, o anestésico mostrou ser compatível, sem sofrer ou exercer interação de efeitos com a maioria das drogas usadas para tratamento de doenças cardiovasculares, endócrinas, infecciosas e mentais, bem como medicações empregadas habitualmente no pré-anestésico ou adjuntos durante a anestesia e cirurgia¹⁹.

Vieira Z E G - Isoflurane: A review of the most recent halogenated anesthetic in clinical use. *Rev Bras Anest* 32: 1: 65 - 70, 1982.

Isoflurane is a new halogenated dimethyl ethyl ether, isomer of the enflurane. It is a liquid of ethereal smell, chemically stable, non flammable, with vapour pressure similar to halothane but less soluble in blood. The minimum alveolar concentration in adults between 30-50 years of age is 1,15%.

The anesthetic induction is slower than with halothane, because it is irritant to the respiratory tract, resulting in voluntary apnea and cough, that hindrers a rapid increase in the inspired concentration, similarly to the diethyl ether. With used alone, a 3 to 4% concentration is necessary for induction and 1,5 to 2% for maintenance in an open system. When 70% nitrous oxyde is used these concentrations are reduced to half. The regression of the anesthesia is as quick as with halothane.

Isoflurane depresses the respiration in a dose-dependent manner; this depression is totally or partially reverted with the surgical stimulus. Pulmonary resistance is moderately increased, although the compliance and functional residual capacity are decreased.

Isoflurane in man does not change myocardial contractility. Tissue perfusion and cardiac output also do not change when the anesthetic is administered alone with oxygen. The stroke volume decreases, but it is compensated by a raise in the heart rate. The systolic blood pressure decreases; the decrease is dose dependent, with simultaneous reduction in the systemic vascular resistance (vasodilatation and arterial hipotension). Usually the surgical stimulus returns these parameters to the initial controls. The cardiac rhythm is stable. In deep anesthetic levels, epinephrine administration up to 15 ug.kg⁻¹ and hypercapnia, do not evoke arrhytmias. The abdominal muscle relaxation is good and it is possible to perform larin-

gscopy. When comparing isoflurane with others volatile anesthetic, smaller doses of muscle relaxants afford excellent surgical relaxation.

There is no evidence that isoflurane induces hepatic or renal damage, even after chronic use of enzymatic inductors, hypoxia or chronic administration in low concentrations. The renal blood flow, glomerular filtration and urine are decreased, but renal concentration capacity and creatinine clearance are both maintained. Cerebral blood flow and intracranial pressure are increased when the minimum alveolar concentration is exceeded, but these effects can be prevented or treated with hyperventilation and reduced PaCO₂.

Only a very small fraction of the inhaled isoflurane is metabolized, 0,17%. There is no evidence that isoflurane is mutagenic or carcinogenic.

Although synthesized in 1965 and the object of many experimental and clinical studies between 1965 and 1975, the isoflurane only now (1981) was released for clinical use, because an experimental study in mice (1976) showed a possible carcinogenic effect. This was invalidated by numerous new experiments in several animal species. Isoflurane commercial trade name is forane (USA).

Key - Words: ANESTHETICS: volatile, inhalation, isoflurane.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams R W , Cucchiani R F , Gronert G A et al - Isoflurane and cerebral spinal fluid pressure in neurosurgical patients. *Anesthesiology* 54: 97 - 99, 1981.
2. Ausinsch B, Graves S, Muson E, Levy N, - Intraocular pressure in children during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesthesiology* 42: 167 - 172, 1975.
3. Baden J M , Kelley M , Wharton R S et al - Mutagenicity of halogenated ether anesthetics. *Anesthesiology* 46: 346 - 350, 1977.
4. Blitt C D , Raessler K L , Wightman M A et al - Atrioventricular conduction in dogs during anesthesia with isoflurane. *Anesthesiology* 50: 210 - 212, 1979.
5. Byles P H, Dobkin A B, Ferguson J H, Levy A A - Forane (comparison 469): crossover comparison with enflurane (ethrane) and methoxyflurane in dogs. *Can Anaesth Soc J* 18: 376 - 386, 1971.
6. Cascorbi H F , Blake D A , Helrich M - Differences in biotransformation of halothane in man. *Anesthesiology* 32: 119 - 123, 1970.
7. Chase R E , Holaday D A , Fiserova - Bergerova V et al - The biotransformation of Ethrane in man. *Anesthesiology* 35: 262 - 267, 1971.
8. Coate W B - Inhalation teratology study in rats and mice. In Eger E I II Isoflurane (Forane). *Compendium*, Airco , Inc , Madison , Wis 1981.
9. Corbett T H - Cancer and congenital anomalies associated with anesthetics. *Ann. NY Acad Sci* 271: 58 - 66, 1976.
10. Cromwell T H , Stevens W C , Eger E I II et al - The cardiovascular effects of compound 469 (Forane) during spontaneous and CO₂ challenge in man. *Anesthesiology* 35: 17 - 25, 1971.
11. Cromwell T H, Eger E I II, Stevens W C, Dolan W M - Forane uptake, excretion, and blood solubility in man. *Anesthesiology* 35: 401 - 408, 1971.
12. Davidson L A , Steinhelber J C , Eger E I II et al - Psychological effects of halothane and isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 43: 313 - 324, 1975.
13. Dobkin A B , Byles P H , Ghanooni S , Valbuena D A - Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation anesthetic: Forane (compound 468) CHF - O - ChCICF₃. *Can Anaesth Soc J* 18: 264 - 271, 1971.
14. Dobkin A B , Byles P H , Africa B F , Levy A A - Enflurane (Ethrane) and isoflurane (Forane): a comparison with nine general anesthetics administered with passive hyperventilation. *Can Anaesth Soc J* 23: 505 - 517, 1976.
15. Dolan W M , Eger E I II , Margolis A J - Forane increases bleeding in therapeutic suction abortion. *Anesthesiology* 36: 96 - 97, 1972.
16. Dolan W M , Stevens W C , Eger E I II et al - The cardiovascular and respiratory effects of isoflurane - nitrous oxide anesthesia. *Can Anaesth Soc J* 21: 557 - 568, 1974.
17. Eger E I II , Dolan W M , Stevens W C et al - Surgical stimulation antagonizes respiratory depression produced by Forane. *Anesthesiology* 36: 544 - 649, 1972.
18. Eger E I II, White A E, Brown C L et al - A test of the carcinogenicity of enflurane, isoflurane, halothane, methoxyflurane and nitrous oxide in mice. *Anaesth Analg* 57: 678 - 694, 1978.
19. Eger E I II - Isoflurane (Forane). *Compendium* , Airco , Inc , Madison , Wis , 1981.
20. Eger E I II, Stevens W C , Cromwell T H - The electroencephalogram in man anesthetized with Forane. *Anesthesiology* 35: 504 - 508, 1971.
21. Faulconer A - Correlation of concentrations of ether in arterial blood with electro-encephalographic patterns occurring during ether-oxygen and during nitrous oxide, oxygen and ether anesthesia. *Anesthesiology* 13: 361 - 369, 1952.
22. Fourcade H E , Stevens W C , Larson C P et al - The ventilatory effects of Forane, a new inhaled anesthetic. *Anesthesiology* 35: 26 - 31, 1971.
23. Greenstein L R, Hitt B A, Mazze R I - Metabolism in vitro of enflurane, isoflurane and methoxyflurane. *Anesthesiology* 42: 420 - 424, 1975.
24. Halsey M J , Saweyer D C , Eger E I II et al - Hepatic metabolism of halothane, methoxyflurane, cyclopropane, Ethrane, and Forane in miniature swine. *Anesthesiology* 35: 43 - 47, 1971.
25. Harper M H , Johnson B H , Collins P , Eger E I II - Hepatic injury following halothane, enflurane and isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology* 53: S242, 1980.
26. Hickey R F , Fourcade H E , Eger E I II , et al - The effects of ether, halothane and Forane, a new inhaled anesthetic. *Anesthesiology* 35: 32 - 37, 1971.
27. Hicks J S , Schnider S M , Cohen H - Isoflurane (Forane) analgesia in obstetrics. *Abstracts of Scientific Papers. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, 1975*, pp 99 - 100
28. Holaday D A , Rudofsky S , Trenhaft P S - Metabolic degradation of methoxyflurane in man. *Anesthesiology* 33: 579 - 593, 1970.
29. Holiday D A , Fiserova - Bergerova V , Latta I P , et al - Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* 43: 325 - 332, 1975.
30. Homi J , Konchigeri H N , Eckenhof J E et al - A new anesthetic agent Forane: preliminary observations in man. *Anesth Analg* 41: 439 - 447, 1972.

31. Ivankovich A D , Miletich D J , Grossman R K et al – The effect of enflurane, isoflurane, fluroxene, methoxyflurane and diethyl ether anesthesia on ouabain tolerance in the dog *Anesth Analg* 55:360 - 365, 1976.
32. Joas T A , Stevens W C – Comparison of the arrhythmic doses of epinephrine during Forane, halothane and fluroxene anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 35:48 - 53, 1971.
33. Johnston R R , Eger E I II , Wilson C – A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane and halothane in man. *Anesth Analg* 55:709 - 712, 1976.
34. Kemmotsu O, Hashimoto S, Shimosato S – Inotropic effects of isoflurane, on mechanics in isolated cat papillary muscles from normal and failing hearts. *Anesthesiology* 39:470 - 477, 1973.
35. Koblin D D , Eger E I II , Johnson B H et al - Are convulsant gases also anesthetics? *Anesthesiology* 53:S47, 1980.
36. Land P C , Owen E L , Linde H W – Morphologic changes in mouse spermatozoa after exposure to inhalational anesthetics during early spermatogenesis. *Anesthesiology* 54:53 - 56, 1981.
37. Mazze R I , Hitt B A , Cousins M J – Effect of enzyme induction with phenobarbital on the “in vivo” and “in vitro” defluorination of isoflurane and methoxyflurane. *J Pharmacol Exp Ther* 190:523 - 529, 1974.
38. Mazze R I , Cousins M J , Barr G A – Renal effects and metabolism of isoflurane in man. *Anesthesiology* 40:536 - 542, 1974.
39. Miller R D , Eger E I II , Way W L et al – Comparative neuromuscular effects of Forane and halothane alone and combination with d-tubocurarine in man. *Anesthesiology* 33:38 - 42, 1975.
40. Miller R D , Way W L , Dolan W M et al – Comparative neuromuscular effects of pancuronium, gallamine and succinylcholine during Forane and halothane anesthetic in man. *Anesthesiology* 35:509 - 514, 1971.
41. Miller R D , Way W L , Dolan W M et al – The dependence of pancuronium and d-tubocurarine-induced neuromuscular blockades on alveolar concentration of halothane and Forane. *Anesthesiology* 37:573 - 581, 1972.
42. Munson E S, Embro W J – Enflurane, isoflurane and halothane and isolated human uterine muscle. *Anesthesiology* 46:11 - 14, 1977.
43. Murphy F L J r , Kennell E M , Johnstone R E et al – The effects of enflurane, isoflurane and halothane on cerebral blood flow and metabolism in man. Abstracts of Scientific Papers. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, 1974, pp 61 - 62.
44. Oyama T , Latto P , Holaday D A , Chang H – Effect of isoflurane anesthesia and surgery on thyroid function in man. *Can Anaesth Soc J* 22:474 - 477, 1975.
45. Oyama T , Latto P , Holaday D A – Effect of isoflurane anesthesia and surgery on carbohydrate metabolism and plasma cortisol levels in man. *Can anaesth Soc J* 22:696 - 702, 1975.
46. Pauca A L , Dripps R D – Clinical experience with isoflurane (Forane). *Br J Anesth* 45:697 - 705, 1973.
47. Perry L B , Van Dyke R A , Theye R A – Sympathoadrenal and hemodynamic effects of isoflurane, halothane and cyclopropane in dogs. *Anesthesiology* 40:465 - 470, 1974.
48. Philbin D M , Lowenstein E – Hemodynamic consequences of the combination of isoflurane anesthesia (1 MAC) and beta-adrenergic blockade in the dog. *Anesthesiology* 42:567 - 573, 1975.
49. Philbin D M , Lowenstein E – Lack of beta-adrenergic activity of isoflurane in the dog: a comparison of circulatory effects of halothane and isoflurane after propranolol administration. *Br J Anaesth* 48:1165 - 1170, 1976.
50. Polahniuk R J , Schnider S M – Maternal and fetal cardiovascular and acid base changes during halothane and isoflurane anesthesia in the pregnant ewe. *Anesthesiology* 41:462 - 472, 1974.
51. Rehder K , Mallow J E , Fibuch E E et al – Effects of isoflurane anesthesia and muscle paralysis on respiratory mechanics in normal man. *Anesthesiology* 41:477 - 485, 1974.
52. Schettini A , Mahig J – Comparative intracranial dynamic responses in dogs to three halogenated anesthetics. Abstracts of Scientific Papers. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, 1973, pp 123 - 124.
53. Skovsted P , Saphthavichaiikul S – The effects of isoflurane on arterial pressure, pulse rate, autonomic nervous activity and barostatic reflexes. *Can Anaesth Soc J* 24: 304 - 314, 1977.
54. Smith A L, Marques J J – Anesthetics and cerebral edema. *Anesthesiology* 45:64 - 72, 1976.
55. Smith R A , Winter P M , Smith M , Eger E I II – Tolerance to and dependence on inhalational anesthetics. *Anesthesiology* 50:505 - 509, 1979.
56. Sprague D H , Yang J C , Ngai S H – Effects of isoflurane and halothane on contractility and the cyclic 3', 5', - adenosine monophosphate system in the rat aorta. *Anesthesiology* 40:162 - 167, 1974.
57. Stevens W C , Cromwell T H, Halsey M J et al – The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology* 35:8 - 16, 1971.
58. Stevens W C , Eger E L II , Joas T A et al – Comparative toxicity of isoflurane, halothane, fluroxene and diethyl ether in human volunteers. *Can Anaesth Soc J* 20:357 - 368 , 1973.
59. Stevens W C , Eger E L II , White A et al – Comparative toxicities of halothane, isoflurane, and diethyl ether at subanesthetic concentrations in laboratory animals. *Anesthesiology* 42:408 - 1975.
60. Stevens W C , Dolan W M , Gibbons R T et al – Minimum alveolar concentrations (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages. *Anesthesiology* 42:197 - 200, 1975 .
61. Stulken E H , Milde J H , Michenfelder J D , Tinker, J H – The nonlinear responses of cerebral metabolism to low concentrations of halothane , enflurane and thiopental. *Anesthesiology* 46:28-34, 1977.
62. Theye R A , Michenfelder J D – Individual organ contribution to the decrease in whole body V_O₂ with isoflurane. *Anesthesiology* 42:35 - 40, 1975.
63. Tucker W K , Rackstein A D , Munson E S – Comparison of arrhythmic doses of adrenaline , metaraminol, ephedrine and phenylephrine during isoflurane anesthesia in dogs. *Brit J Anaesth* 46:392 - 396, 1974.
64. Vitcha J F – A history of Forane. *Anesthesiology* 35:4 -7, 1971.
65. Wade J G , Stevens W C – Isoflurane: an anesthetic for the eighties. *Anesth Analg* 60:682, 1981.
66. Wolfson B , Hetrick D , Lake C L , Sijker E S – Anesthetic indices - further data. *Anesthesiology* 48:187 - 190, 1978.