

## Mistura Azeotrópica Halotano - Éter (Haloéter). Novas Perspectivas †

José Marcelino de Almeida Neto ¶ & Renato Angelo Saraiva EA §

Almeida Neto J M e Saraiva R A – Mistura Azeotrópica Halotano - Éter (Haloéter). Novas Perspectivas – Rev Bras Anest 30: 3: 187 - 192, 1980

Atualmente os anestésicos inalatórios tem sofrido algumas restrições quanto ao seu uso. Uns devido as suas propriedades físicas como o ciclopropano e éter que são explosivos e inflamáveis, outros como clorofórmio e metoxifluorano por provocar lesões hepáticas e renais. Até o presente não foi comprovada nenhuma lesão hepática em consequência ao uso do halotano, que demonstrou ser um dos mais eficientes anestésicos inalatórios. Entretanto, a sua ação depressora sobre o sistema cardiovascular, notadamente sobre o inotropismo cardíaco e resistência vascular periférica, o contra - indica em pacientes cardiopatas e na maioria dos idosos. A adição de 33,33% de éter dietílico a 66,66% de halotano melhora a estabilidade cardiovascular, podendo ser usado em pacientes nos quais o halotano estaria contra - indicado ou o éter não poderia ser usado devido ao uso de termo - cautério. Neste estudo o haloéter mostrou ser um anestésico de grande utilidade. Sua vantagem sobre o halotano no sistema cardiovascular foi observada e poderia ser mais expressiva se não tivesse sido escolhidos grande número de pacientes de alto risco, incluindo-se cardiopatas. Isto ocorreu pela deliberação de testar a segurança do agente, que mesmo assim, apresentou resultados satisfatórios. Durante a indução da anestesia a pressão arterial sistólica e diastólica sofreram queda quase igual a verificada com o halotano. As arritmias (extrassístoles ventriculares) foram menos freqüentes com o haloéter do que com o halotano. e houve melhora nas arritmias pré - existentes somente quando o haloéter foi usado.

**Unitermos:** ANESTÉSICOS; voláteis, mistura azeotrópica, éter dietílico, halotano, CIRCULAÇÃO; alterações cardiovasculares.

A MISTURA azeotrópica formada por halotano e éter dietílico (haloéter) foi idealizada em 1958 por Hudson e col<sup>9</sup>, e usada em anestesia no mesmo ano. A idéia inicial era compensar as ações depressoras do halotano sobre o sistema cardiovascular através do estímulo do éter no sistema simpático.

Os trabalhos iniciais tinham por objetivo provar que era possível usar essa mistura em anestesia, determinar as concentrações para uso clínico, avaliar sua segurança em relação a outros anestésicos conhecidos, verificar possíveis vantagens econômicas ao adicionar-se éter ao halotano. Em 1962 vários relatos indicavam ser haloéter um bom anestésico, pelo menos comparável aos então conhecidos, porém, permanecia a dúvida sobre as propriedades estabilizadoras do sistema cardiovascular, pela grande contradição da literatura<sup>1, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17</sup>.

O presente estudo foi elaborado para esclarecer melhor alguns aspectos como A) segurança para uso clínico e B) ação cardiovascular do haloéter em comparação com o halotano.

### Características Físico - Químicas

São chamadas azeotrópicas as misturas de dois ou mais líquidos que destilam sem decomposição, ou seja, ao evaporar-se, os componentes se mantêm na mesma proporção da fase líquida. Também é característico destas misturas a ebulição e uma temperatura estável, o que lhe confere uma pressão de vapor constante e previsível; e a liberação em maior ou menor grau de calor devido à variação de entalpia decorrente da formação de ligações fracas entre as moléculas. Halotano e éter dietílico formam uma mistura azeotrópica nas proporções de 66,65% / 33,33% v/v respectivamente. O haloéter é essencialmente duas moléculas de halotano e uma de éter dietílico<sup>4, 8</sup>, unidas por ligações intermoleculares fracas, possivelmente do tipo dipolo transitório de Van Der Waals ou pontes de hidrogênio, freqüentes na química dos halogenados.

Durante a reação físico - química, há liberação de calor (1200 cal/mol) e redução do volume de ordem de 0,33%. Para comparação note-se as energias de ligação expressas em calorias por molécula - grama entre os seguintes átomos: H - H, 103,400; C - H, 87,300 e C - O, 70.000. A curva de evaporação mostra um platô em 52,7°C, portanto acima dos pontos de ebulição dos dois componentes e muito próximo do halotano (50, 2°C a 101, 08 kPa (760 mm Hg). O peso específico a 25°C é 1487<sup>8</sup>. Sobre a inflamabilidade, Brown e col<sup>2</sup>, usando um transformador de ignição de 10.000 V gerando faíscas elétricas em um tubo de vidro de 5,8 cm (2 polegadas) de diâmetro por 152,4 cm (5 pés) de comprimento, relatou que o vapor de haloéter não é inflamável em ar, o líquido não tem ponto de explosão. A inflamabilidade em oxigênio ocorre com concentrações acima das recomen-

† Trabalho final do Curso de Especialização em Anestesiologia da Universidade de Brasília. Brasília, DF

¶ Estagiário em Anestesiologia, atualmente anestesiológico do Centro de Reabilitação Sarah Kubitschek. Brasília, DF

§ Professor Adjunto em Anestesiologia do Departamento de Medicina Complementar da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Brasília, DF

Correspondência para Renato Angelo Saraiva  
SQS 107, Bloco J, apto. 202 - 70.346 - Brasília, DF

Trabalho recebido em 07 de dezembro de 1979  
Aceito para publicação em 28 de fevereiro de 1980

Direitos Reservados à Sociedade Brasileira de Anestesiologia

dadas para uso clínico (7,25 a 67%). Hudon e col<sup>9</sup> estabeleceram que o haloéter em oxigênio só é inflamável em concentrações acima de 10,5%.

A literatura indica que clinicamente o haloéter apresenta semelhança com o halotano sendo que as concentrações necessárias para anestesia são um pouco maiores. Estudos com espectrometria de infravermelho e outras técnicas parecem indicar que embora o haloéter mantenha as proporções relativas quando evaporada, há alterações nas proporções de halotano e éter quando estes atravessam as membranas biológicas<sup>2, 5</sup>.

### METODOLOGIA

Foram determinadas as concentrações do agente, usando-se inicialmente o cálculo pelo consumo. Um ml de líquido produz aproximadamente 203 ml de vapor a 20°C e 91,77 kPa (690 mm Hg) (Condições de Sobradinho, DF). Posteriormente estes valores foram conferidos por meio de interferometria usando aparelho de fabricação Riken Keiki Insts Co., Japão, com curva de conversão para haloéter fornecida pelo próprio fabricante. Os cálculos teóricos em condições normais de temperatura e pressão (CNTP), usando os dados de Dobkin<sup>7</sup>, indicam para o haloéter um "Peso Molecular" de 158 g, uma densidade específica de 1,24 e uma produção de 176 ml de vapor/ml de líquido. Como o halotano produz 212 ml de vapor/ml de líquido nas CNTP, espera-se que o haloéter vaporize 15 - 20% menos que o halogenado em iguais condições, produzindo um erro correspondente no dial de um vaporizador calibrado para o halotano.

Outra forma prática de se conhecer a concentração do haloéter a 20°C é usando-se um Vernitrol ou copper Kettle, ou ainda um vaporizador universal sem o fluxo diluente<sup>15</sup>. Usando-se o vaporizador universal de Takaoka, ao retirar-se a bóia, obtém-se uma concentração de vapor muito próxima de 30%. Usa-se então um fluxo adicional para diluir o vapor após sua saída do vaporizador. Estas concentrações devem ser conferidas pelo interferômetro.

O haloéter tem sido usado e estudado desde 1977 para anestesia clínica em pacientes que não apresentavam contra-indicações ao uso do éter ou do halotano, para cirurgias eletivas ou de urgência. A visita pré-anestésica foi rotineira, com prescrição de diazepam, 10 mg e atropina, 0,5 mg por via muscular. A indução foi feita com tiopental (5 mg/kg) e succinilcolina (1 mg/kg) por via venosa.

Após intubação traqueal, administrava-se aproximadamente 2 a 3% de haloéter (correspondente a 2,5 a 3,5 do dial do vaporizador calibrado para halotano) durante aproximadamente 10 min, mantendo-se em seguida cerca de 1,5% (2% do dial do vaporizador).

Foram usados vaporizadores de fabricação nacional e estrangeira de uso corrente. Óxido nitroso foi usado em concentrações de 50 a 66%. Do total de anestésias no período foram selecionadas 79 realizadas com haloéter e 39 com halotano, excluindo pacientes geriátricos, pediátricos e falhas de anestesia regional. Foram medidas a pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca pelos métodos habituais. As arritmias foram identificadas por monitorização contínua do ECG.

As medidas dos parâmetros vitais foram feitas antes da indução, e durante a manutenção da anestesia aos 15 e 30 minutos.

Análise estatística foi realizada usando o teste "T" de Student para duplas pareadas para valores de frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica. O teste do "X<sup>2</sup>" foi usado para determinar significância das ocorrências de arritmias entre os dois agentes.

### RESULTADOS

Com ambos, halotano e haloéter, durante a indução, correspondendo aos 15 minutos iniciais, houve uma queda de pressão arterial sistólica e diastólica, acompanhadas de um aumento da frequência cardíaca.

TABELA I

#### Parâmetros Cardiovasculares

Frequência Cardíaca	Basal	15 minutos	30 minutos
Halotano	89,667 ± 17,680	97,897 ± 19,299	103,692 ± 22,050
Haloeter	88,025 ± 17,125	94,810 ± 19,326	95,772 ± 19,835
Pressão Sistólica (kPa)	Basal	15 minutos	30 minutos
Halotano	16,16 ± 2,9	13,40 ± 3,1	13,28 ± 2,7
Haloeter	15,70 ± 3,0	12,87 ± 2,4	13,19 ± 2,5
Pressão Diastólica (kPa)	Basal	15 minutos	30 minutos
Halotano	10,00 ± 2,18	8,67 ± 2,15	8,8 ± 2,05
Haloeter	10,38 ± 2,3	8,77 ± 2,02	9,30 ± 2,06

Valores médios com desvio padrão das variáveis cardiovasculares

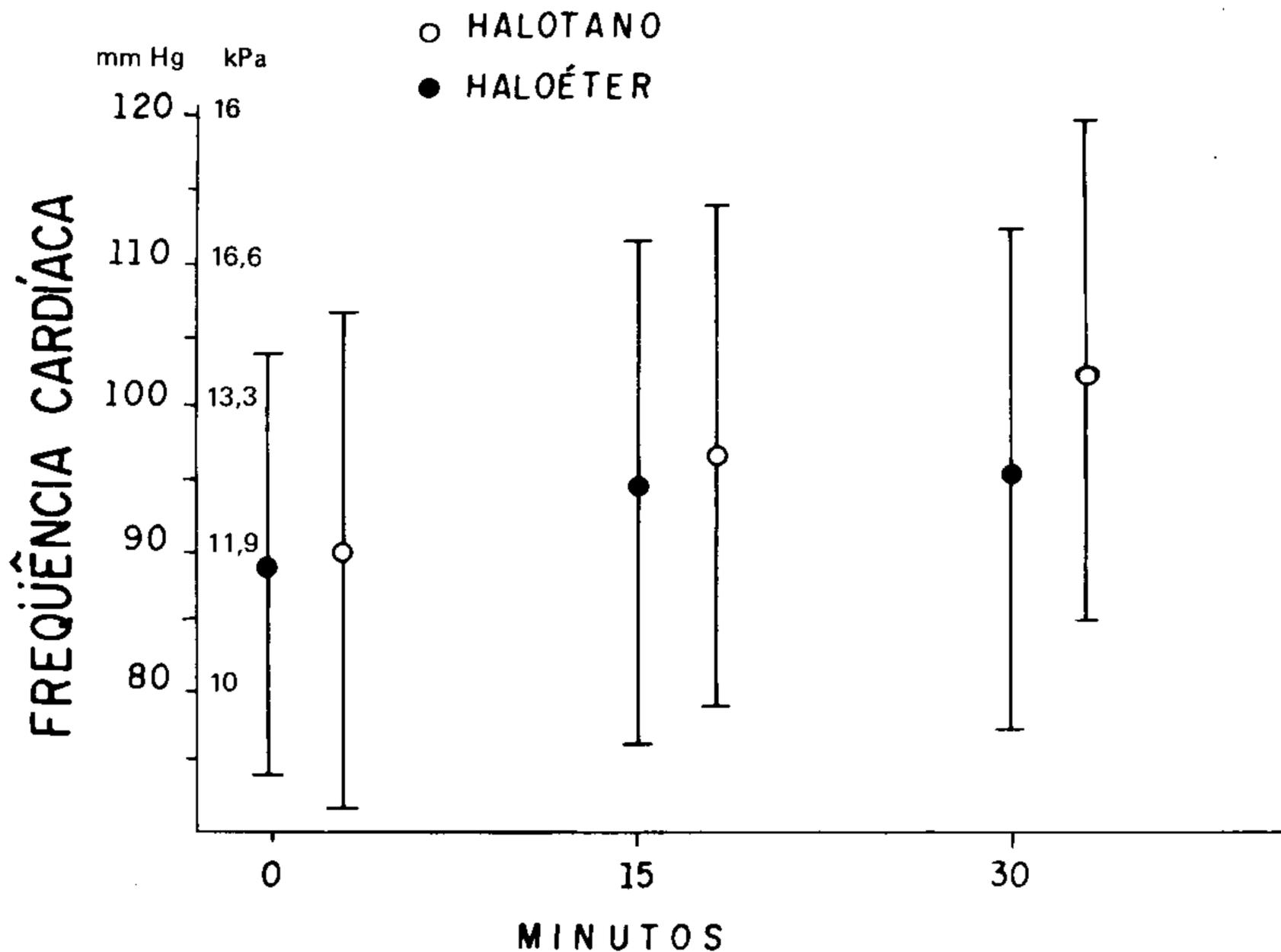


Fig. 1 - A frequência cardíaca com haloéter e halotano foi muito semelhante na indução da anestesia (de 0 a 15 minutos). Entretanto durante a manutenção (de 15 a 30 minutos) o haloéter mostrou-se mais estável, embora este resultado tenha sido estatisticamente significativo.

TABELA II

Valor de p

Frequência Cardíaca

Tempo	Basal a 15 minutos	15 a 30 minutos	Basal a 30 minutos
Halotano	> 0,005	> 0,025	> 0,005
Haloeter	> 0,005	> 0,1	> 0,0025

Pressão Arterial Sistólica

Halotano	> 0,005	> 0,1 (N.S.)	> 0,005
Haloeter	> 0,005	> 0,1 (N.S.)	> 0,005

Pressão Arterial Diastólica

Halotano	> 0,005	> 0,1 (N.S.)	> 0,005
Haloeter	> 0,005	> 0,025	> 0,005

Significância estatística das variações dos parâmetros cardiovasculares

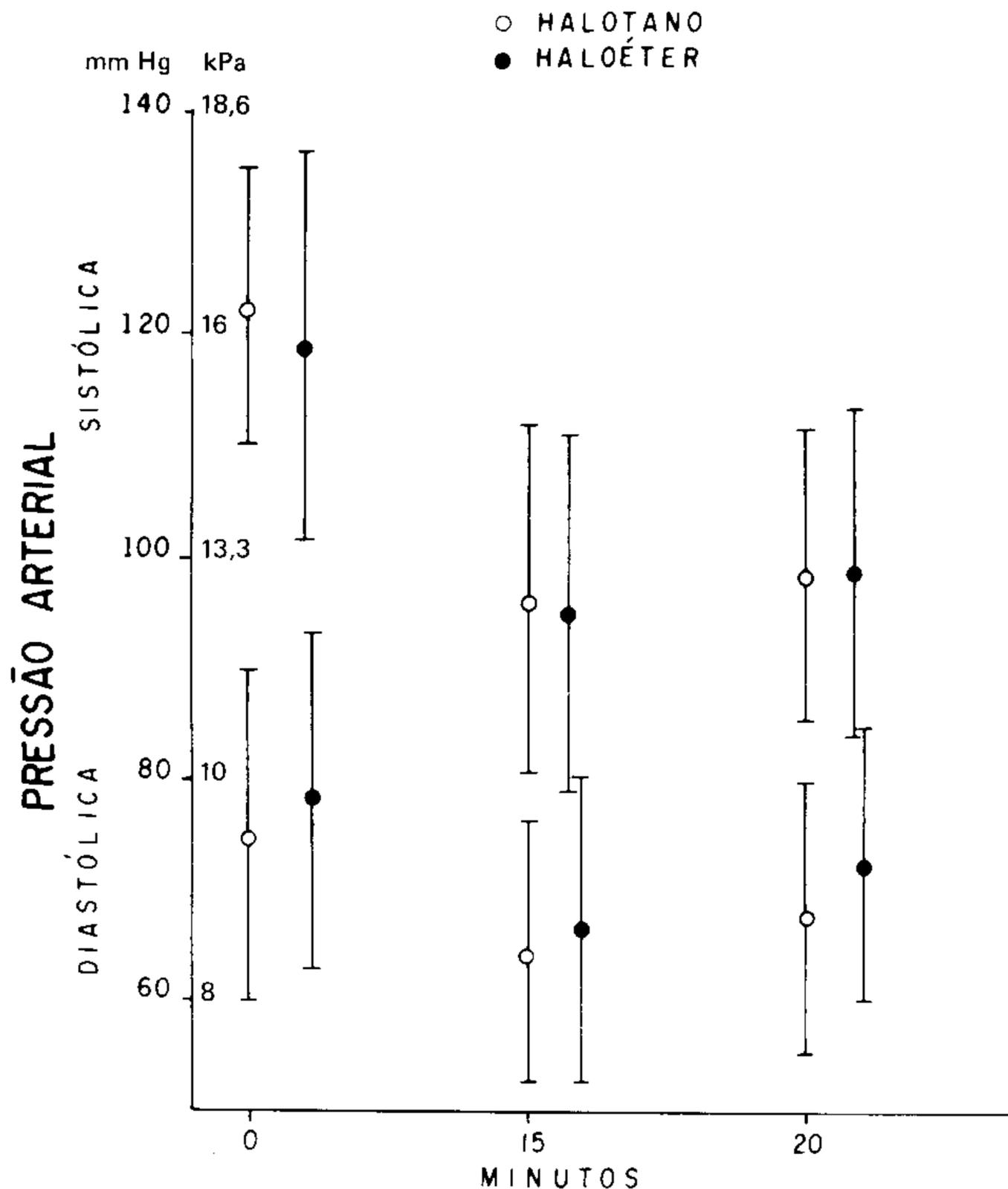


Fig. 2 - A pressão arterial teve queda praticamente igual com haloéter e halotano na indução da anestesia (0 a 15 minutos). Entretanto na manutenção (15 a 30 minutos) houve tendência a recuperação quando o haloéter foi usado. Este resultado foi significativo em relação a pressão arterial diastólica.

No período de 15 a 30 minutos que correspondeu a manutenção da anestesia, com o haloéter houve tendência maior a recuperar os valores basais da pressão arterial, principalmente a diastólica, neste período ocorreu variação significativa ( $p < 0,025$ ). Com o halotano, aos 30 minutos não se observou retorno ao valor basal, permanecendo um valor muito próximo do que foi encontrado aos 15 min. Esta variação não foi significativa. Figura 1 e 2.

A incidência de arritmias (extrassístoles ventriculares) embora menor com o haloéter, não foi estatisticamente significativa. Tabela III. Entretanto, no que se refere a irritabilidade cardíaca (pacientes que tinham arritmias prévias), quando foi usado o halotano nenhuma extrassístole desapareceu chegando a piorar a situação em 4 pacientes, ao passo que com o uso do haloéter as extrassístoles desapareceram em 6 e aumentaram em 5 pacientes, oferecendo um resultado melhor no cômputo geral com significância estatística ( $p < 0,05$ ). Tabela IV.

TABELA III

Ocorrência de Arritmias durante Anestésias em pacientes sem extrassístoles prévias

	Total casos	com Arritmias	sem Arritmias
Halotano	39	4	35
Haloéter	79	7	72
Total *	118	11	107

\*  $p < 0,1$  (N.S.)

TABELA IV

Irritabilidade Cardíaca -- Evolução das Extrassístoles  
Ventriculares Pré existentes

	Melhora ou Desaparecimento	Piora
Halotano	0	4
Haloéter	6	5
Total *	6	9

\*  $p < 0,05$

### DISCUSSÃO

A indução da anestesia pelo haloéter é rápida. Entretanto, se comparada com a do halotano é sem dúvida um pouco mais lenta. A estabilidade cardiovascular é maior, podendo ser explicado pela separação no sangue de grande parte do halotano e do éter<sup>2, 3, 5, 7</sup>. O halotano desdobrado do haloéter é absorvido pelas vísceras em menores quantidades do que o seria em uma anestesia pelo halotano puro, e além disso o éter absorvido, por sua atividade simpaticomimética, libera catecolaminas progressivamente, o que neutraliza a ação depressora do ha-

logenado sobre o sistema cardiovascular, notadamente sobre o inotropismo cardíaco e a resistência vascular periférica.

Os resultados encontrados confirmam conclusões de outros autores, quanto à queda da pressão arterial sistólica e diastólica verificadas no início da anestesia com halotano e haloéter<sup>6, 17</sup>. No entanto, a pressão arterial diastólica mostrou recuperação significativa no grupo haloéter ( $p < 0,025$ ), enquanto que no grupo do halotano permaneceu baixa ( $p < 0,1$ ) N.S.

A menor irritabilidade cardíaca verificada durante administração de haloéter comparada com halotano, possivelmente decorre da ação intrínseca do éter dietílico sobre a função marcapasso do coração inibindo os patológicos, principalmente os ventriculares, ou facilitando o marcapasso fisiológico. Esta ação antiarrítmica já foi verificada com outros éteres além do dietílico.

A procura de agentes que não aumentam a irritabilidade cardíaca e até possam diminuí-la, tem crescido muito devido às frequentes indicações do uso de aminas vasoconstritoras durante a cirurgia. Acreditamos que o agente ideal ainda não tenha sido encontrado, porém considerando que em farmacotécnica usam-se as chamadas substâncias corretivas, nada melhor do que corrigir alguns efeitos colaterais de um anestésico com a adição de um outro.

Halotano e éter se complementam. O haloéter oferece indução rápida, suave e segura, devido a boa estabilidade cardiovascular. A regressão é um pouco mais longa em relação ao halotano e mais curta em relação ao éter. A analgesia residual é prolongada à semelhança do que ocorre com o éter.

Almeida Neto J M and Saraiva R A — Azeotropic mixture halothane - ether (haloether). New perspectives — Rev Bras Anest 30: 3: 187 - 192, 1980

Presently the inhalation anesthetic agents have had some restriction in their use. Some of them, such as cyclopropane and ether, which are flammable and explosive, on account of their physical properties, others, such as chloroform and methoxyflurane, for inducing hepatic and renal lesions.

No evidence of cellular lesion was proved due to the use of halothane. This agent has been one of the most efficient inhalation anesthetics. However, its action on the cardiovascular system, particularly the reduction of cardiac inotropism and peripheral vascular resistance, formally contra indicate halothane in elderly and cardiac patients. The addition of 33,3% of diethyl ether to 66,6% of halothane (haloether) improves cardiovascular stability and permits its use with the electrocautery.

In this study haloether was shown to be very useful in alation anesthetic agent. Its advantage over halothane in relation to the cardiovascular system was observed and probably could be better expressed if most of the patients selected were not in the poor risk categories, including cardiac patients, which were chosen in order to study the safety of this agent. Even under these conditions, haloether showed satisfactory results. During induction of anesthesia with haloether the systolic and diastolic arterial blood pressure fell as with halothane, however during the maintenance of anesthesia there was a tendency to recovery. The blood pressure values at 30 minutes are close to control values. With halothane the recovery of blood pressure was not significant. Arrhythmias (ventricular extrasystoles) were less frequent with haloether than halothane, and the improvement of previous arrhythmias was found only with haloether.

Key - Words: ANESTHETICS; volatile azeotropic mixture, diethyl ether, halothane, CIRCULATION: cardiovascular alterations.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams A K, Lambrecht W, Parkhouse J – Clinical trial of an Azeotropic Mixture – Acta Anesth Scan 3: 199, 1959.
2. Brown G K – Flamability of an Azeotropic Mixture of Ether and Fluothane when caporized i Oxigen or Air – Canad Anesth Soc Journal 7 1: 297, 1960.
3. Cervenko C W, Vanderwater S L – Halothane - Diethyl Ether Ratios During Halothane - Diethyl Ether Azeotrope Anesthesia Canad Anesth Soc J 17: 70, 1970.
4. Collins V J – Principle of Anesthesiology. Philadelphia Lea and Febiger, 1976, 1054 – 1055.
5. Davis J I, Bakerman S, Gish G B, Angell J N, Frederickson A B e E L: Determination of Halothane - Ether Ratios by Infrared Spectrometry. Anesthesiology 23: 143, 1963.
6. Dery R, Pelletier J, Jacques A – Comparison of Cardiovascular, Respiratory and metabolic effects of Halothane - Ether Azeotropic mixture with those of Methoxyflurane anesthesia in Man. Canad Anesth Soc J 2 1: 349, 1964.
7. Dobkin A B – Anesthesia with the azeotropic mixture of Halothane and diethyl ether. Br J Anesth 31: 53, 1959.
8. Hall K D, Norris F, Downs J – Physical Chemistry of Halothane - Ether mixtures. Anesthesiology 21: 522, 1960.
9. Hudon F, Jacques A, Boivin P A – Fluothane - Ether: An azeotropic Mixture Canad Anesth Soc J 5: 403, 1958
10. Johnstone M, Evans V, Murphy P V – The Halothane - Ether azeotrope: an illogical mixture. Canad Anesth Soc J 8: 53, 1961.
11. Lawrence V S – A clinical Comparison of Fluothane and Fluether azeotropic. Canad Anesth Soc J 8: 568, 1961.
12. Pavan W L – Experiência clínica com o Fluéter. Rev Bras Anest 10: 267, 1960.
13. Raventós J, Dee J – The action of the Halothane - Diethyl ether azeotropic mixture on experimental animals. Br J Anesth 31: 46, 1959.
14. Stephen C R, Medrado V, Duvoisier P, Hall K D – Laboratory and clinical comparison of halothane and halothane - ethyl ether. Anesth Anaig 40: 509, 1961.
15. Takaoka K, Comunicação Pessoal.
16. Wyant G M, Cookings E C, Muir J M – Clinical Experiences with the azeotropic mixture of Halothane and Diethyl ether. Anesth Analg 42: 188, 1963.
17. Wyan G M, Merriman J E, Harland J H, Donaldson H V – The cardiovascular effects of an azeotropic mixture of Halothane - Ether. Canad Anesth Soc J 7 1: 91, 1960.

## Resumo de Literatura

## ODINOFAGIA PÓS-OPERATÓRIA E INTUBAÇÃO TRAQUEAL

*Foram pesquisadas a incidência e a gravidade da odinofagia pós-operatória em seis grupos de vinte pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas eletivas sob anestesia geral com tiopental - óxido nitroso - halotano.*

*Nos grupos I a V praticou-se intubação traqueal com tubos de polivinil Portex descartáveis, ao passo que no grupo VI praticou-se anestesia inalatória sob máscara. Nos seis grupos os pacientes foram expostos a gases úmidos aquecidos.*

*Nos pacientes do grupo I, usaram-se tubos sem balonete lubrificados com geléia de xilocaína a 4% ; nos do grupo II, tubos sem balonete lubrificados com solução de xilocaína a 4% ; nos do grupo III, tubos sem balonete lubrificados com solução salina; nos do grupo IV, tubos com balonete insuflando-se grande volume de ar; nos do grupo V, tubos com balonete insuflando-se pequeno volume de ar.*

*A anestesia com máscara acompanhou-se da menor incidência de odinofagia pós-operatória (15% dos casos). Por outro lado, a utilização de tubos traqueais sem balonete não mostrou nenhuma vantagem sobre tubos com balonete em termos de odinofagia pós-operatória. Os tubos sem balonete lubrificados com geléia de xilocaína a 4% provocaram incidência extremamente elevada de odinofagia pós-operatória (90% dos casos), quando comparada às dos demais grupos. Além disso, a gravidade do problema foi maior neste grupo de pacientes (grupo I).*

*O tubo traqueal que provocou menores incidência e gravidade de odinofagia foi o provido de balonete, não-lubrificado, insuflando-se pequeno volume de ar.*

*(Loeser E A , Stanley T H , Jordan W , Machin R - Postoperative sore throat: influence of tracheal tube lubrication versus cuff design. Canad Anaesth Soc J 27: 156 - 158, 1980).*

*COMENTÁRIO: Os números apresentados no presente trabalho parecem contra indicar definitivamente a lubrificação de tubos traqueais com geléia de xilocaína em anestesia. (Nocite J R)*