

AVALIAÇÃO CLÍNICA DE UM NOVO ANESTÉSICO INALATÓRIO¹

1-Bromo-1,2,2 Trifluorociclobutano (42M-9)

DR. DONALD J. CARROW (*)

DR. J. ANTONIO ALDRETE (*)

DR. DONALD R. SHOEMAKER (*)

DR. JOHN A. NICHOLSON, | Ph. D. (*)

O composto 1-bromo-1,2,2-trifluorociclobutano (42M-9) foi estudado em 16 voluntários hígidos entre 21 e 31 anos, sendo avaliadas suas propriedades anestésicas e efeitos colaterais.

Verificou-se a comprovação das propriedades anestésicas já observadas em animais; entretanto, no homem, a inalação do agente mostrou uma incidência muito elevada de arritmias de origem ventricular.

Não se notaram efeitos depressores sobre a pressão arterial ou de estimulação da função respiratória, sendo sugerida porisso uma substituição na molécula do ciclobutano afim de eliminar o componente arritmogênico.

Apesar de já se saber que a presença de halogenados em hidrocarbonetos de baixo peso molecular aumenta a sua potência anestésica, somente após a síntese do fluoroxeno por Shukyse em 1951 que este conceito foi confirmado. Daí por diante foram estudados muitos outros hidrocarbonetos de baixo peso molecular e éteres halogenados, baseado na premissa de que o fluor aumenta a potência anestésica enquanto que o cloro e o bromo diminuem a inflamabilidade e que os éteres contribuem para uma maior estabilidade cardiovascular.

(*) Do Department of Anesthesiology, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky 40202.

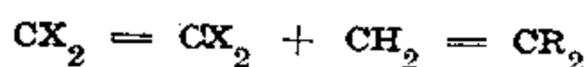
AP 2077

Dois agentes, o halotano e o metoxifluorano tornaram-se os estílios dos anestesiológicos. Em pouco tempo porém alguns investigadores começaram a atribuir-lhes certa importância na etiologia de complicações hepáticas e renais, respectivamente. Daí, na procura de agentes mais seguros e potentes, resultaram dois agentes com estrutura química semelhante ao halotano e ao metoxifluorano.

As propriedades anestésicas do enfluorano, um composto fluorinado de estrutura semelhante ao metoxifluorano foram documentadas por Dobkin (1), Boty (2) e Lebowitz (3) já tendo sido comercializado. Outro composto, o forano, também de estrutura semelhante ao metoxifluorano, ainda está em fase de investigação clínica, parecendo bastante promissor, conforme relato de Stevens e col (4).

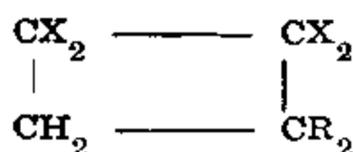
A síntese de compostos sob medida a fim de realçar propriedades anestésicas, atualmente já é um fato histórico. Entretanto, foi introduzido um novo conceito, que utiliza não só o princípio dos halogenados e éteres mas também a simplicidade estrutural dos hidrocarbonetos cíclicos saturados, como anestésicos (5).

Em 1929 Lucas e Henderson descreveram as propriedades anestésicas do ciclopropano (6). Graças a sua potência, indução e recuperação rápidas, ele se tornou um agente muito popular. Entretanto, também foi observado ser inflamável e capaz de produzir arritmias. Por causa disto poucas pesquisas continuaram a ser feitas com outros hidrocarbonetos cíclicos saturados, especificamente o ciclobutano, na esperança de eliminar alguns dos efeitos indesejáveis do ciclopropano. Em 1948 Krantz Jr. (7) e em 1955 Vandam e Dripps (8) demonstraram que o ciclobutano era bastante semelhante ao ciclopropano, como anestésico, porém algo menos potente.



X = Halogeno(s)

R = H+, Grupos álcool ou éter

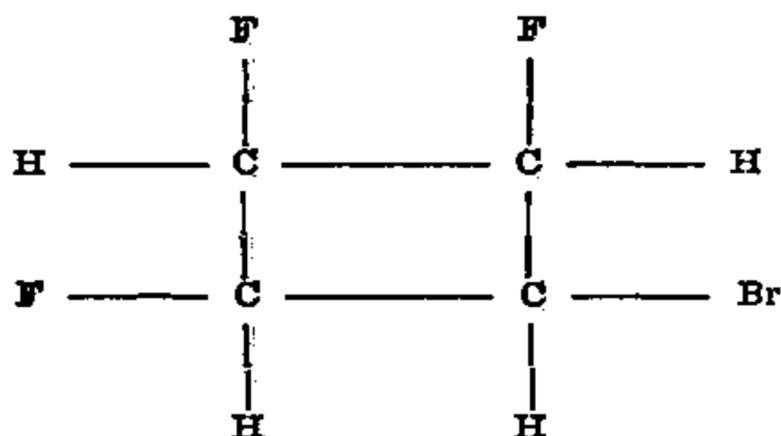


Substitutivo no ciclobutano

EQUAÇÃO DA REAÇÃO GERAL PARA OS DERIVADOS DO CICLOBUTANO

FIGURA 1

Tendo em mente o conceito do ciclobutano halogenado ou com alcoila era fácil imaginar-se a síntese de numerosos compostos (fig. 1). Até o momento já foram sintetizados entre 50 a 60 novos compostos a partir desta estrutura, dos quais entre 6 a 12 foram considerados como tendo propriedades anestésicas.



1-Bromo-1, 2, 2-Trifluorociclobutano
(42M-9)

FIGURA 2

Este trabalho descreve a avaliação preliminar de um destes compostos o 1-bromo-1,2,2-trifluorociclobutano (42M-9) (fig. 2) que foi realizada, após estudos de laboratório e em animais (5) indicar que ele tinha propriedades anestésicas e físicas semelhantes ao metoxifluorano e ao halotano (tab. I).

TABELA I
ALGUMAS PROPRIEDADES FÍSICAS DO 42M-9

	42M-9	Halotano	Metoxifluorano
Peso molecular	189	197	164
Densidade d_{4}^{25}	1.704		
Ponto de ebulição	99.5°C	50.2°C	104.6°C
Pressão de vapor	33 mm	300 mm	30 mm
Calor de vaporização	63 mm	478 mm	55 mm
Coefficiente de partilha (Tentativa) ¹² 37°C	48 cal/gm	36 cal/gm	
Óleo/gás	560	140	820
Sangue/gás	8	2.3	13
Óleo/gás	38	60	63
Refratividade molar	26.5 ml	23.9 ml	27.3 ml

MATERIAL E MÉTODO

Dezesseis voluntários, esclarecidos, com 21 a 31 anos de idade, foram submetidos a inalação de vapores de 42M-9 em

100% de oxigênio, após um exame físico normal incluindo eletrocardiograma e radiografia de tórax, demonstrando a sua higides. Nenhum deles estava recebendo qualquer tipo de medicação e todos tinham uma história prévia negativa para doenças graves. Após um jejum de oito horas cada voluntário era trazido a sala de operações, sendo introduzidas uma cânula venosa e uma cânula arterial (radial), sob anestesia local. Foram realizados inúmeros exames de sangue, incluindo a gasometria arterial (respirando ar). Foram obtidos os valores de controle de frequência respiratória, volume corrente e volume minuto, com um respirômetro de Wright, em sistema circular com reinalação parcial e absorção de gás

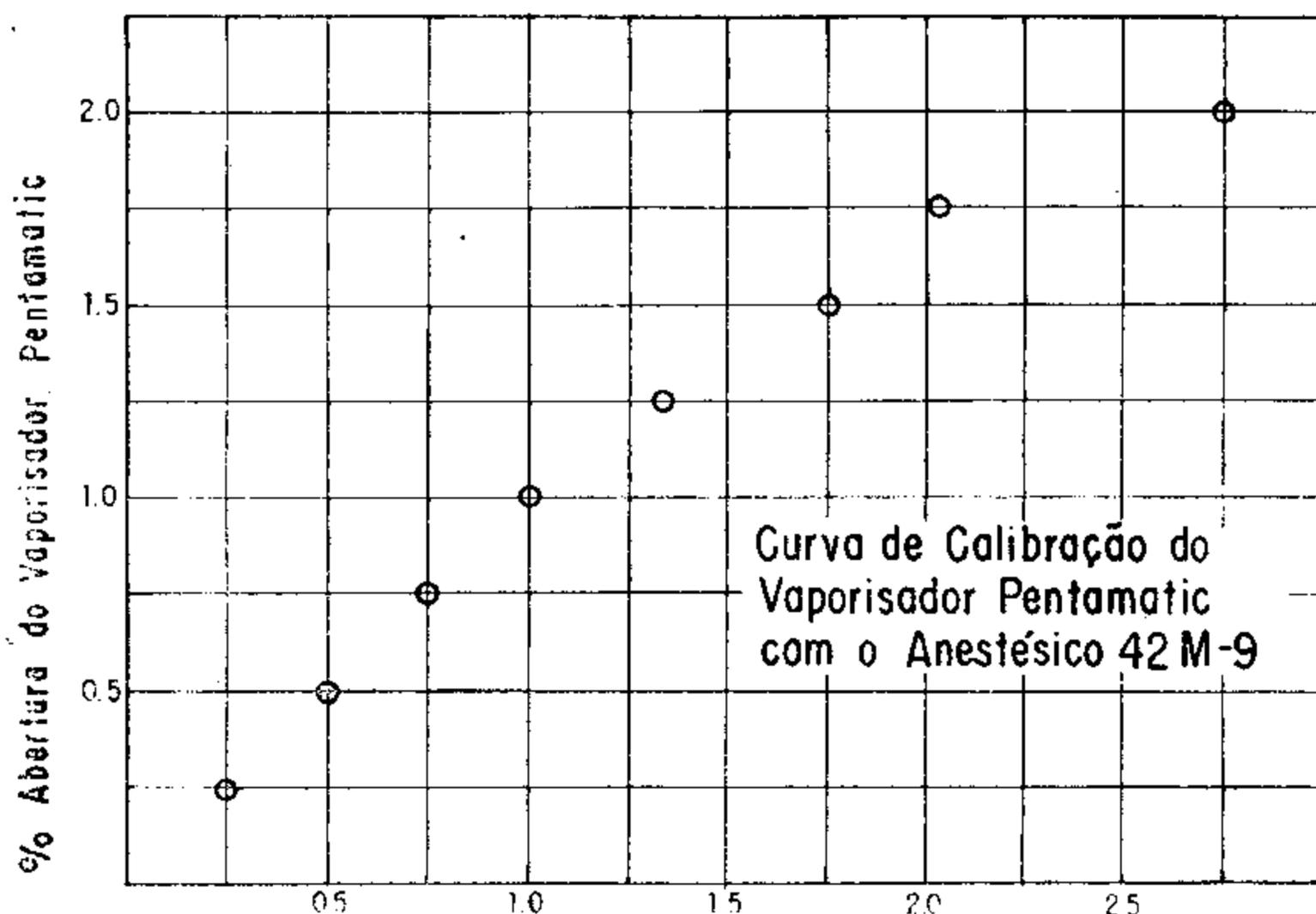


FIGURA 3

carbônico, usando uma máscara bem adaptada. Seis dos 16 candidatos foram pré-medicados 45 minutos antes de serem trazidos a sala, com doses adequadas de atropina e inoval⁽⁵⁾ ou hidroxizina. Independente da prémedicação, cada voluntário era submetido a inalação de uma concentração do vapor pré-determinada de 42-M9 (entre 0.5 e 1.25%) com um fluxo total de gases (oxigênio a 100%) de 2 a 6 litros por minuto. O 42M-9 foi vaporizado dentro do sistema (VIC) usando-se um vaporizador comum, Pentomatic, que produzia concentrações próximas a 1.25% (veja a curva de calibração na fig. 3).

Esta técnica foi escolhida tendo em vista a pressão parcial de vapor do 42M-9 que é essencialmente igual a do metoxifluorano.

Cada voluntário inalava o vapor por 60 minutos ou até que circunstâncias estranhas indicassem um término mais precoce da experiência. Durante toda a experiência e até 15 minutos após, foram monitorizados continuamente a pressão arterial, o pulso e o eletrocardiograma. A cada 15 minutos foi feita uma gasometria do sangue arterial e uma avaliação da função respiratória. Ao final de cada exposição o voluntário permanecia na sala de operações por no mínimo 30 minutos, durante os quais recebia oxigênio a 100% sob máscara. Além disso foram obtidas amostras de sangue e urina para análises químicas. Após retornar a sala de recuperação o paciente permanecia sob observação constante até que houvesse uma recuperação completa da anestesia.

Duas a três horas após a anestesia era administrada uma dieta normal e seis horas após a anestesia eram obtidas novas amostras de sangue e urina para o laboratório. A seguir o paciente era novamente reavaliado tendo alta da sala de recuperação e saindo acompanhado de amigo ou parente.

Posteriormente cada voluntário era entrevistado 24 a 48 horas após a experiência sendo tomadas novas amostras de sangue e urina.

RESULTADOS

1. *Indução e Recuperação* — Dos 16 voluntários considerou-se que 9 chegaram a ter níveis de anestesia. Pareceu que havia necessidade de uma concentração de 0.75% de 42M-9 para que ocorresse a inconsciência, enquanto que concentrações mais elevadas eram capazes de produzir anestesia cirúrgica (tabela II).

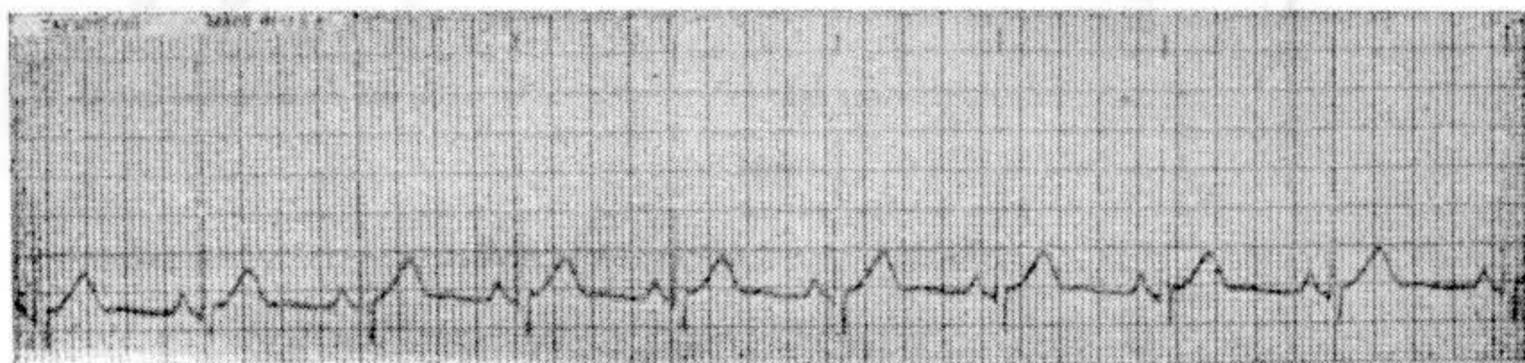
Todos os pacientes se queixaram de que inicialmente os vapores de 42M-9 cheiravam a removedor de tinta, mas que o cheiro não chegava a ser intolerável. Em todos os casos, qualquer que fosse a concentração, após 5 a 10 minutos aparecia um formigamento periférico e circunferencial que se seguia imediatamente de um empastamento da voz. Após 20 minutos todos apresentavam tonteira e sentiam sono, mesmo com as concentrações mais baixas do vapor. Em todos os pacientes submetidos a menos de 1% do vapor a recuperação foi rápida, geralmente entre 10 e 15 minutos. Com concentrações maiores de 1% a recuperação demorava de 15 a 30 minutos.

2. *Efeitos Cardiovasculares* — Dos primeiros 4 candidatos submetidos a concentrações de 0.5% de 42M-9 aparen-

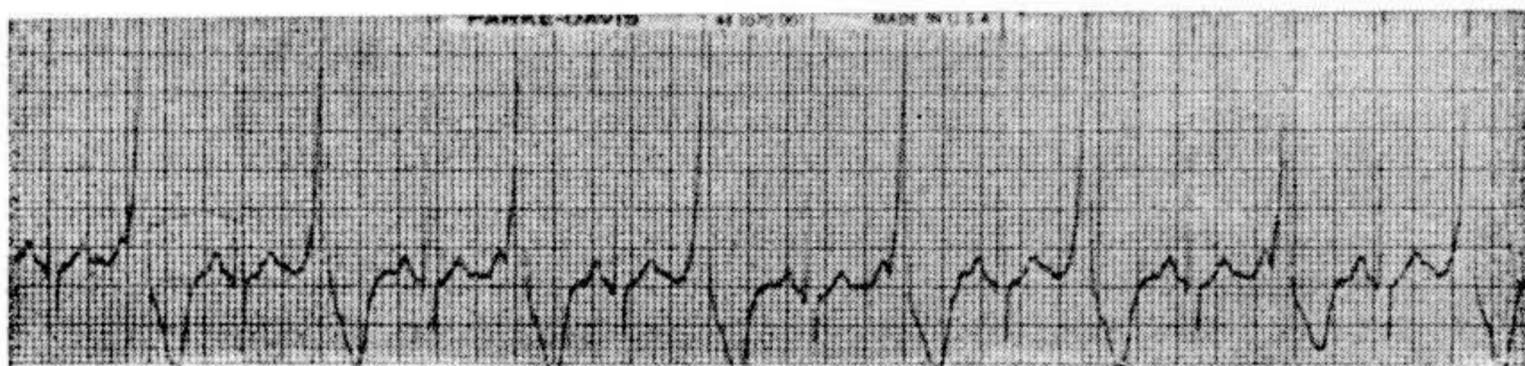
TABELA II

SUMARIO DAS OBSERVAÇÕES DURANTE O PROJETO I DE 42M-9

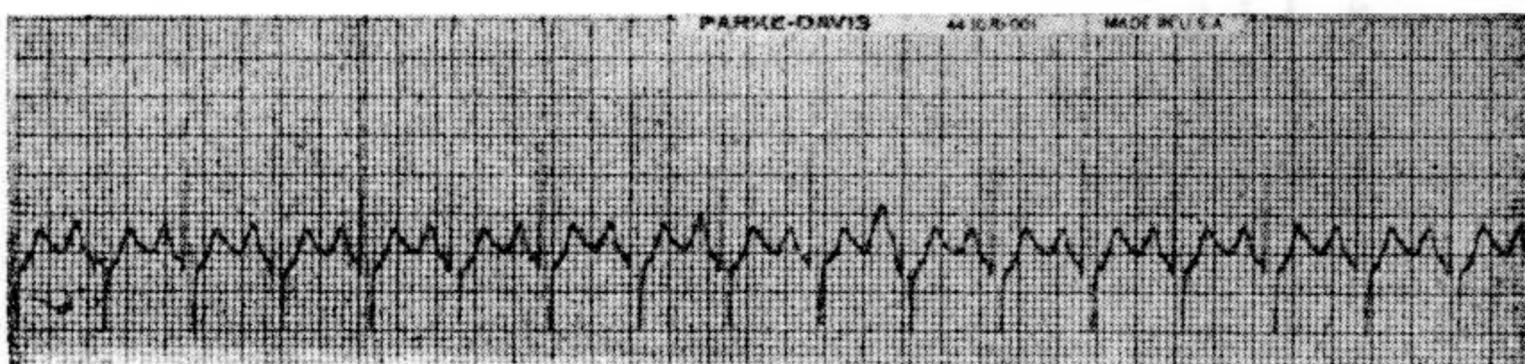
Paciente	Data	Fluxo total de O ₂	Lote de 42M-9 usado	Tempo total da experiên- cia (mins.)	Tempo de específica exp. conc. em min (%)				Con. de 42M-9 em que ocorreu a arritmia	Período		
					0.50	0.75	1.00	1.25		I	II	III
513306	8-16	2	14944P	60	60				—			
514335	8-21	2	14944P	60	60				—			
484335	8-22	2	14944P	60		60			—			
468106	2-23	2	14944P	60		60			—			
467859	8-24	2	14944P	60			60		—	X		
514606	8-28	2	14944P	60			60		—			
514642	8-29	2	14944P	44				44	1.25		X	
484272	8-30	3	14944P	60	60				—			
484295	8-31	3	14944P	60		60			—	X		
484314	9-6	6	14944P	8			8		1.00			
			14956P									
514024	9-7	6	14944P	60	60				—	X		
			14956P			15						
506815	9-28	6	14944P	15					0.75	X		
			14956P									X
516362	10-3	6	14944P	57		17		40	1.25			
			14956P								X	
516026	10-4	6	14944P	60	50		10		1.00			
			14956P									X
495495	10-9	6	14944P	35	15	15	5		1.00			
			14956P									X
484275	10-11	6	14959P	35	15	15	5		1.00			



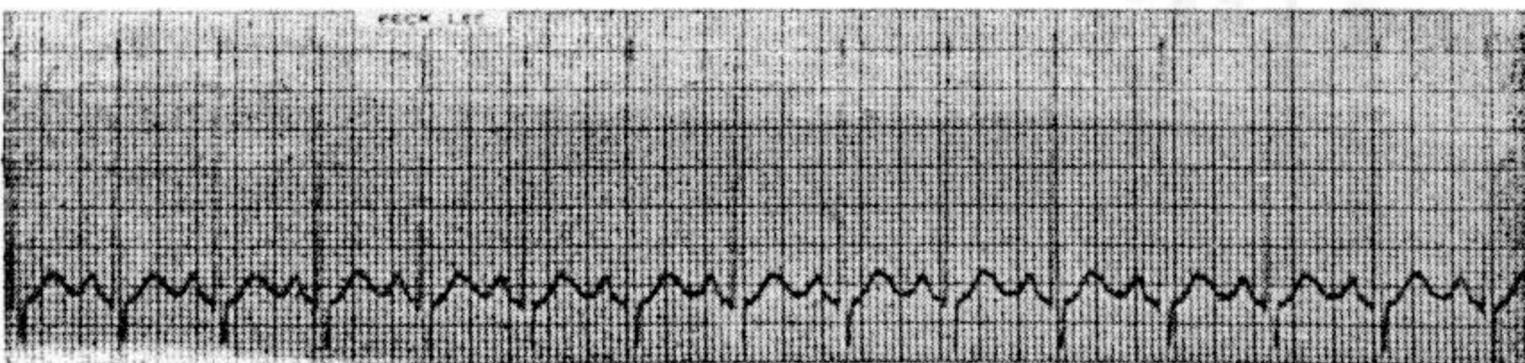
— Controle antes da administração



— Após 15 minutos de administração do vapor a 0.75%



— Após injeção venosa de 100 mg de xilocaina 1% e retirada da inalação de 42M9



— 15 minutos após a retirada da inalação de 42M9

FIGURA 4

TIPOS DE RITMOS DURANTE A INALAÇÃO DE 42M9

temente apenas um chegou ao primeiro plano do estágio de anestesia, conforme a descrição de Dripps e col. (9). Nos quatro estudos seguintes, a 0.75%, dois voluntários chegaram ao segundo plano do estágio de anestesia. Após uma exposição por 15 minutos a esta concentração um dos pacientes apresentou bigeminismo (fig. 4). Administrou-se imediatamente 100 mg de lidocaína a 1% por via venosa e

suspendeu-se a anestesia. A arritmia respondeu imediatamente ao tratamento, restabelecendo-se o ritmo sinusal. Posteriormente o exame físico e reavaliação do paciente não demonstraram nenhuma variação do seu estado físico ou mental prévios.

A seguir outro voluntário foi submetido a concentração de 0.5% de 42M-9 sem efeitos deletérios. Assim sendo, os dois próximos voluntários foram submetidos a concentração de vapor em torno de 1.0%, também sem aparecerem arritmias. Apenas um destes pacientes chegou ao terceiro plano de anestesia. Após reconfirmação da pureza do agente e a verificação da concentração que seria administrado, outro voluntário foi anestesiado com uma concentração de vapor a 1.25%. Ele chegou ao segundo plano de anestesia após uma inalação por 20 minutos, mas após 44 minutos também apareceu um bigeminismo ventricular. Também desta vez a arritmia respondeu a lidocaína venosa e a suspensão da administração do anestésico.

Os três voluntários seguintes foram submetidos a concentrações crescentes de 42M-9 começando em 0.5% por 15 minutos, seguido de outro período igual a 0.75%. A seguir a concentração foi elevada para 1.0%. Após 5 a 10 minutos, aparecia um bigeminismo ventricular, terminando-se a experiência. O quarto paciente foi exposto diretamente a uma concentração de vapor de 1.25% durante 12 minutos, quando também apresentou um bigeminismo, que durou entre 1 a 3 minutos, desaparecendo ao se baixar a concentração de 42M-9 para 0.75%, não havendo assim necessidade de interromper a experiência. Daí a pouco, a concentração foi novamente elevada para 1.25%, aí permanecendo pelo restante do tempo, ou seja 45 minutos, sem que reaparecessem arritmias. Três destes quatro pacientes parecem ter atingido o terceiro plano do terceiro estágio de anestesia, apenas um chegando somente ao segundo plano. O paciente submetido a concentração de 1.25% parece ter chegado a um plano de anestesia profunda.

Em nenhum momento, independente da concentração ou tempo de exposição, houve alterações significativas da pressão arterial ou da frequência do pulso (fig. 5). Em concentrações de 0.75% a 1.25% ocorria uma queda da pressão arterial média em torno de 6 a 8 mmHg, enquanto que a frequência do pulso aumentava de 20 a 30 batimentos por minuto, em todos os pacientes.

Mesmo naqueles casos em que ocorreu arritmia, a estabilidade cardiovascular era mantida em níveis próximos ou acima da normalidade, excetuando-se a frequência cardíaca.

TABELA III

FUNÇÕES PULMONARES DOS PACIENTES SUBMETIDOS NO VAPORE DE 42M-9

Paciente	Exposição (mins)	Conc. do vapor (%)	VM (cc)		Vt (cc)		Freq./min.		Gases sanguíneos	
			C	Δ	C	Δ	C	Δ	pH	pCO ₂ (mm)
514-024	60	0.50	10,000	400	600	100	16	4	0.070	5.2
484-272	60	0.50	5,100	3,100	800	1,300	6	2	0.035	<u>6.0</u>
514-335	60	0.50	6,500	600	600	100	12	2	0.063	<u>7.9</u>
513-306	60	0.50	4,200	4,400	375	100	12	5	0.0..	<u>4.0</u>
516-026	60	0.50	7,500	5,500	700	NC	11	5	0.037	<u>1.7</u>
484-335	60	0.75	3,600	1,200	400	100	10	2	0.014	<u>4.3</u>
506-815	15	0.75	4,200	9,800	250	200	16	16	0.059	<u>5.0</u>
484-295	60	0.75	5,100	2,700	500	150	11	13	0.022	<u>3.1</u>
486-106	60	0.75	4,800	4,350	600	50	12	2	0.015	<u>6.6</u>
514-606	60	1.00	6,000	9,200	450	50	14	16	<u>0.020</u>	<u>2.1</u>
467-850	60	1.00	6,500	350	600	100	12	13	<u>0.029</u>	<u>3.4</u>
484-314	8	1.00	4,600	—	250	—	18	—	0.027	<u>11.1</u>
484-275	35	1.00	3,900	3,600	300	350	12	NC	0.016	<u>2.9</u>
495-495	35	1.00	7,000	650	1,000	300	7	13	0.062	<u>8.9</u>
514-642	44	1.25	8,800	5,200	1,100	300	8	12	<u>0.048</u>	<u>8.5</u>
516-362	57	1.25	6,400	5,600	800	100	8	11	0.013	<u>5.3</u>

Todos os estudos feitos com o Respirômetro Wright

Valores sublinhados = Diminuição no valor numérico

Vinte a trinta segundos antes do aparecimento da arritmia aparecia uma taquicardia acentuada, na ordem dos 130 a 160 batimentos por minuto. Além disto ocorreu um aumento transitório das pressões arteriais sistólica e diastólica.

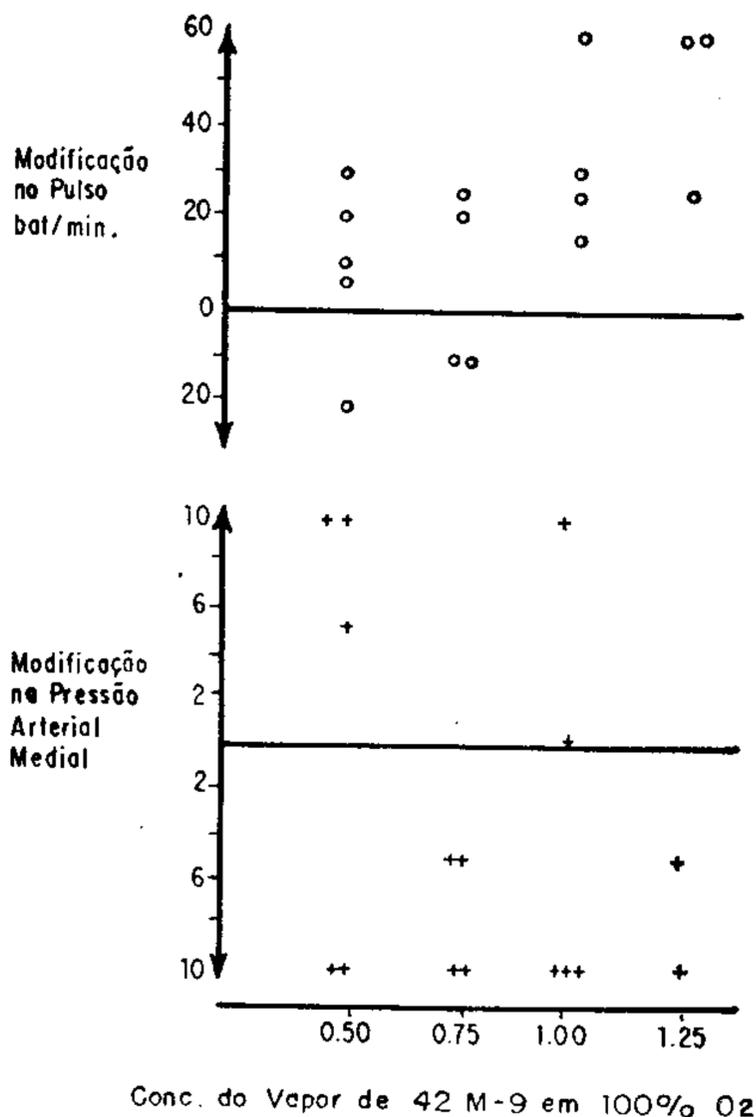


FIGURA 5

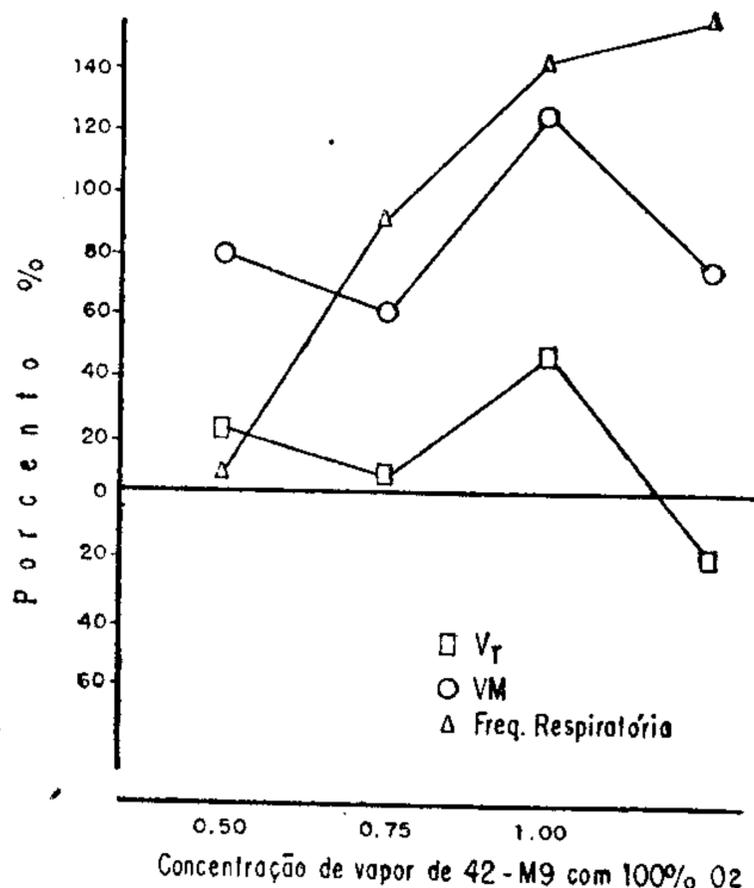


FIGURA 6

3. *Efeitos Respiratórios* — Após avaliar as alterações da função respiratória nos cinco primeiros voluntários submetidos a inalação de 0.5% tornou-se evidente um aumento de todos os parâmetros. Como demonstra a figura 6 o aumento percentual médio do volume minuto foi de 79.7% enquanto que o volume corrente aumentava em 20.3% e a frequência respiratória em apenas 5%.

O aumento da concentração do vapor inspirado para 0.75% produziu efeito similar, embora não da mesma magnitude. O aumento médio do volume minuto foi de 59%, volume corrente, de 3,5% e frequência respiratória de 96% (fig. 6).

O maior aumento percentual nas funções pulmonares foi observado nos cinco voluntários submetidos a concentração de 1.0% de 42M-9, que tiveram um aumento percentual médio de 122.5% do volume minuto, um aumento de 43.0% do volume corrente e um aumento de 136% da frequência respiratória (fig. 6). Aparentemente, nesta concentração a

variação está em seu ponto mais alto, uma vez que a concentração de 1.25% em dois pacientes o volume corrente e volume minuto já não prosseguiram aumentando. Nesta concentração o aumento médio do volume minuto foi de apenas 73.5%, com uma diminuição do volume corrente de 20% e um aumento da frequência respiratória de 148%.

4. *Efeitos Sistêmicos* — Em 13 pacientes a PaCO_2 diminuiu em média de 6.1 torr (fig. 7). Estas alterações foram baseadas nos valores mais baixos obtidos das amostras de sangue retiradas a cada quinze minutos.

**RESUMO DOS ACHADOS PULMONARES
EM 16 PACIENTES EXPOSTOS AO
VAPOR DE 42M-9**

	N.º de Pacientes		Alterações Médias
VM(cc)	1	↓	4.0%
	14	↑	70.9%
	-----		-----
	1		nm
Vt(cc)	5	↓	23.3%
	10	↑	46.4%
	-----		-----
	1		nm
Frequência Respiratória/min	4	↓	21.7%
	11	↑	125.0%
	-----		-----
	1		nm
pH	3	↓	0.03
	13	↑	0.04
	-----		-----
pCO_2	13	↓	6.1mm
	-----		-----
	3	↓	3.0mm

FIGURA 7

Em nenhum caso observou-se uma alteração significativa da série de resultados de exame de laboratório no sangue e na urina. Todos os estudos laboratoriais continuaram inalterados em relação ao controle nas 48 horas seguintes a inalação do anestésico (tabela IV).

DISCUSSÃO

Pareceu-nos a cada um dos experimentadores que participaram deste estudo, que a exposição do ser humano a ina-

TABELA IV

ESTUDOS LABORATORIAIS REALIZADOS

Sangue

Hematimetria	relação albumina/globulina	Cálcio
Hemoglobina	TGO	Magnésio
Hematócrito	TGP	pH
Leucometria	DHL	pressão de CO ₂
Plaquetas	DHL	pressão de oxigênio
Reticulocitos	TOC	bicarbonato
Uréia	DCI	excesso de base
Creatinina	Colinesterase	CO ₂ total
Glicose	CPK	bromosulfaleína
Tempo de protrombina	Sódio	Ácidos araxox livres
Tempo parcial de protrombina	Potássio	Triglicerides
Bilirrubina 1 min	Cloro	colesterol
Bilirrubina 5 min	Gás carbônico	ácido úrico
Proteínas totais	Fósforo	fosfatase alcalina

Urina

Densidade	Potássio	Fósforo
Creatinina	Cloro	Magnésio
Sódio	Cálcio	

Os dados de sangue e urina obtidos de cada paciente submetido ao estudo de 42M-9 foram no seguinte horário: Controle (antes da exposição) no fim da exposição, seis horas após, 24 e 48 horas após a exposição.

lação deste agente 42M-9 em oxigênio a 100% não tenha sido uma experiência indesejável. Esta conclusão foi baseada na observação cuidadosa e na arguição dos 16 voluntários do presente estudo. Por conseguinte, a disposição de um indivíduo em aceitar a inalação dos vapores de 42M-9 pode ser comparável a experimentada por pacientes a quem se administra halotano nas mesmas condições^(10,11). Após a inalação inicial de concentrações mais elevadas do vapor (1.0 a 1.25%) todos os sete voluntários queixaram-se de certa irritação nos primeiros momentos, que entretanto desapareceu em cada caso após um a dois minutos.

A recuperação foi considerada comparável a do halotano. De fato, nem os investigadores nem as enfermeiras da sala de recuperação foram capazes de notar nenhuma diferença. Notou-se entretanto utilizando-se o método de avaliação da recuperação de Aldrete⁽¹²⁾ que após a inalação de concentração de 1% ou mais, o tempo de recuperação aumentava para 15 a 30 minutos.

Durante a exposição ao 42M-9 não houve instabilidade cardiovascular. Especificamente a pressão arterial média não variou em mais de 6 - 8 mmHg (fig. 5) em nenhum paciente.

Estas qualidades do 42M-9 foram entretanto rapidamente relegadas a um segundo plano devido ao aparecimento de arritmias ventriculares em alguns dos voluntários.

Dos 16 pacientes que inalaram os vapores de 42M-9, 43.7% apresentaram uma arritmia ventricular. A tabela II mostra que as arritmias ocorreram predominantemente em concentrações de 1.0 a 1.25%. Num caso, entretanto, a arritmia apareceu após 15 minutos de inalação de concentração a 0.75%. Isto sugere de fato que o tempo de inalação não está diretamente relacionado com o aparecimento de arritmias.

A pré-medicação não preveniu o aparecimento de arritmias, uma vez que cinco dos sete voluntários que apresentaram arritmias foram pré-medicados com atropina e inoval ou hidroxizina.

O resultado das medidas da função pulmonar nos 16 indivíduos (tabela III) indica uma relação causa-efeito, sendo mais acentuados à concentração inalada de 1.0%, tanto para o volume minuto como para o volume corrente, acusando um aumento médio de 122.5% e 43.0% respectivamente. A frequência respiratória mostrou uma tendência semelhante, porém de menor intensidade (fig. 6).

Numa análise mais detalhada dos efeitos de 42M-9 na função pulmonar, independente de sua concentração, mostra que dos 16 pacientes em 14 houve um aumento médio de 70.9% do volume minuto, apesar de se encontrar em apenas dez, um aumento do volume corrente, em média de 46.4%. Onze mostraram um aumento médio da frequência respiratória por minuto de 125%.

A gasometria do sangue arterial não demonstrou essencialmente nenhuma alteração da $PaCO_2$ e em treze observou-se uma pequena diminuição da $PaCO_2$ de 6.1 torr em média.

CONCLUSÕES

A inalação experimental do composto 42M-9 demonstrou em 16 voluntários do sexo masculino que o mesmo possui propriedades anestésicas como já se havia previsto após estudos preliminares em animais. O seu uso no homem entretanto mostrou uma incidência muito elevada de arritmias ventriculares, que certamente impedem a sua aceitação comercial como agente anestésico. Entretanto, em vista da ausência de efeitos depressores sobre a pressão arterial e da estimulação da função respiratória este agente parece merecer um estudo mais exaustivo.

Talvez deva-se fazer uma simples modificação de substituição na molécula do ciclobutano, a fim de eliminar o componente arritmogênico do composto 42M-9. De fato,

qualquer alteração da estrutura desta molécula deverá certamente conservar as propriedades estabilizadoras da circulação apresentado pela ligação do tipo éter.

Se forem realizados outros estudos com este agente propormos uma indução e manutenção de rotina tais como o tiopental por via venosa e misturas de óxido nitroso e oxigênio para a manutenção. A razão desta alteração do protocolo experimental seria a de diminuir a liberação de catecolaminas endógenas, associadas freqüentemente a indução sob máscara usando-se apenas oxigênio e o agente anestésico. Além disto justificar-se-iam estudos mais aprofundados da bioquímica do sangue e da urina.

SUMMARY

CLINICAL EVALUATION OF A NEW INHALATION ANESTHETIC: 1-BROMO-1,2,2-TRIFLUOROCYCLOBUTANE (42M-9)

The anesthetic properties and colateral effects of 1-Bromo-1,2,2-Trifluorocyclobutane (42M-9) were observed in 16 healthy young adults.

Its previous use in animal were confirmed but resulted in an unusually high percent of ventricular arrhythmias.

In view of the apparent absence of arterial blood pressure depression and the enhancement of respiratory function this agent appears to deserve a more exhaustive investigation. Perhaps a simple modification in the substitute molecule should be made in an attempt to eliminate what appears to be an arrhythmogenic component of this compound.

REFERÊNCIAS

1. Dobkin A B e col — Ethrane (compound 347) anesthesia: A clinical and laboratory review of 700 cases. *Anesth Analg* 48:447, 1969.
2. Botty C e col — Clinical experiences with compound 347, a halogenated anesthetic agent. *Anesth Analg* 47:499, 1968.
3. Lebowitz M H, Blitt C D e Dillon J B — Investigation of compound 347 (ethrane). *Anesth Analg* 49:1, 1970.
4. Stevens W C e col — The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology* 35:8, 1971.
5. Dewet e Almy Chemical Division of W R Grace e col — Notice of claimed investigational exemption for a new drug. February 2, 1972.
6. Lucas G H W e Henderson V E — «A New Anaesthetic Gas Cyclopropane» *Canad M A J* 21:173, 1929.
7. Krantz J C, Jr e col — Anesthesia XX — The anesthetic properties of cyclobutane: A preliminary report. *Anesthesiology* 9:594, 1948.
8. Vandam L C e Dripps R D — The anesthetic properties of cyclobutane. *Anesthesiology* 16:48, 1955.
9. Dripps R D, Eckenhoff J E e Vandam L D — Introduction to Anesthesia, the Principles of Safe Practice. Philadelphia. W B Saunders Company, 3rd, ed, 1968.
10. Stephen C R e col — Evaluation of fluothane for clinical anesthesia. *Canad Anesth Soc J* 4:246, 1957.
11. Burns T H S e col — Clinical investigations of fluothane. *Brit Med J* 2:483, 1957.
12. Aldrete J A e Kroulik D — A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 49:924, 1970.