

METOXIFLURANO — UM NÔVO ANESTÉSICO VOLÁTIL

Observações clínicas em vinte casos (*)

DR. ZAIRO E. G. VIEIRA, E.A. ()**

DR. JACOB ZIMELEWICZ ()**

Após o sucesso obtido pelo fluotano (1,1,1, — trifluoro-2-bromo-2-cloroetano), como agente anestésico que muito se aproxima do ideal, a busca de outros compostos fluorinados com propriedades anestésicas tem sido muito intensa. Van Poznak e Artusio (17) ensaiando uma série de éteres fluorinados concluíram que o 2,2-dicloro-1,1-difluoroetil metil éter exibia tais propriedades, com um mínimo de ações colaterais. O composto recebeu o nome genérico de metoxiflurano e após estudos experimentais metuculosos, foi empregado no homem, por Artusio e col. (2), com resultados satisfatórios.

PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS

O metoxiflurano (2,2-dicloro-1,1-difluoroetil metil éter) é um líquido claro, incolor, com cheiro característico. Sua fórmula estrutural está representada na figura 1.

Seu ponto de ebulição é 104, 8.º C (760 mmHg), congela-se a 35º C e tem um pêsco específico de 1,42 (25º C). Seu coeficiente óleo/água é 400, a pressão do vapor, 25 mmHg (20º C) e a densidade do vapor, 7,36. A comparação das propriedades físicas do metoxiflurano com o fluotano e o éter dietílico pode

(*) Trabalho apresentado no VI Congresso Latino Americano de Anestesiologia, Lima, Peru, outubro de 1962.

(**) Anestesiologistas do Hospital do Servidor do Estado da Guanabara, Rio de Janeiro, GB.

ser verificada na tabela I, tomada por empréstimo de McIntire e Gain (11).

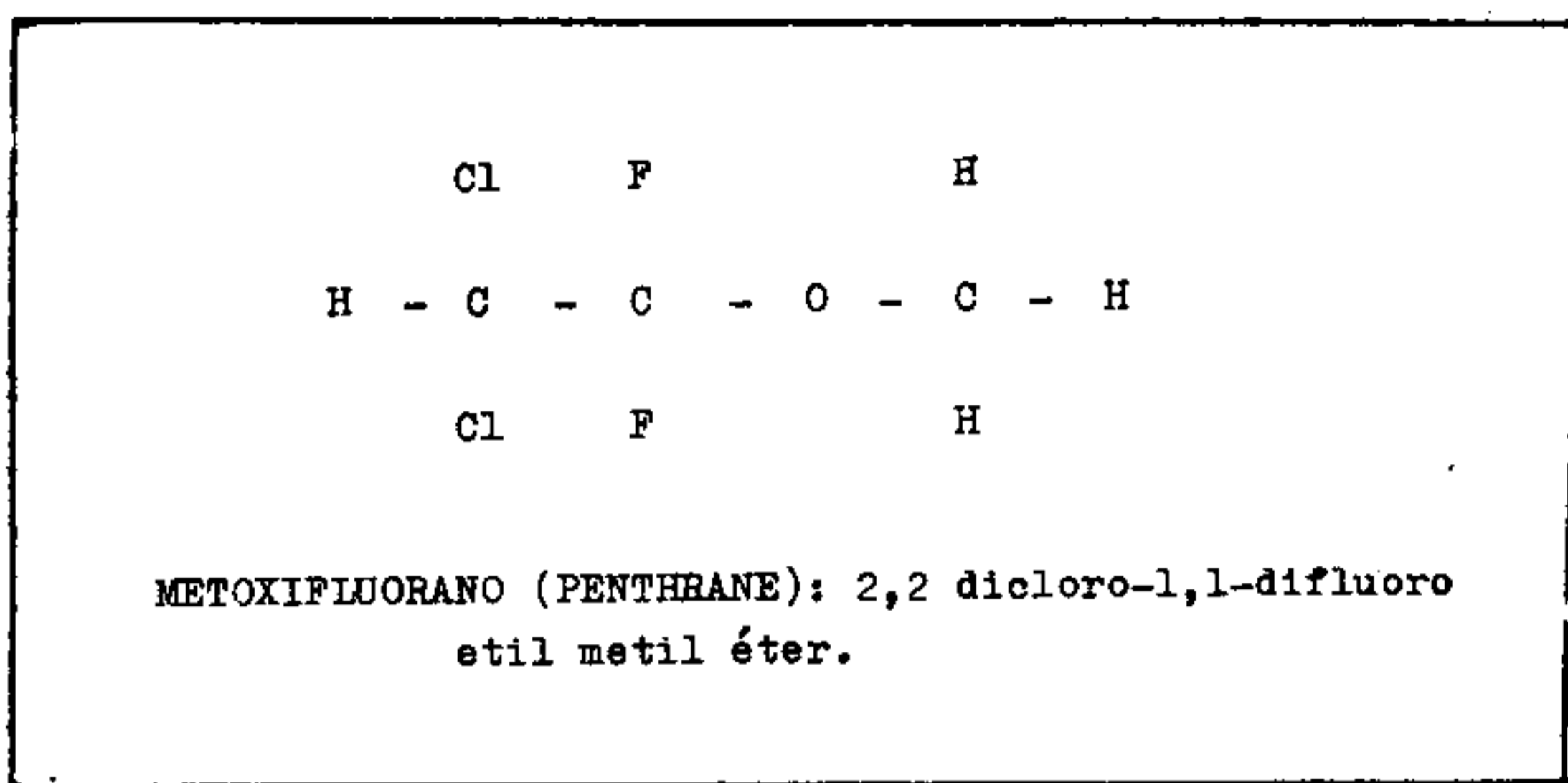


FIGURA 1

Devido ao seu alto ponto de ebulição, redundando em baixo grau de vaporização e da reduzida pressão do seu vapor, o metoxiflurano pode ser vaporizado em qualquer tipo de vaporizador sem atingir altas concentrações, o que constitui um ponderável fator de segurança. Os vaporizadores comuns, sem compensação térmica, não permitem vaporizar concentrações acima de 3% (3, 11, 13, 20) ou, no máximo 4% (16).

TABELA I

	ÉTER DIETÍLICO	METOXIFLU- ORANO	FLUOTANO
PONTO DE EBULIÇÃO EM °C. a 760 mmHg.	34,6	104,8	50,2
PESO ESPECÍFICO A 20°C.	0,71	1,42 (a 25°C.)	1,86
PRESSÃO DO VAPOR EM mmHg a 20°C.	442	25	241,5
COEFICIENTE ÓLEO/ ÁGUA	3,8	400	300

COMPARAÇÃO DAS PROPRIEDADES FÍSICAS DO ÉTER, METOXIFLUORANO E FLUOTANO.

(McIntire, Can. Anaest. Soc. J., 9:319, 1962).

O metoxiflurano não é explosivo em mistura com o ar, oxigênio ou protóxido de azoto, nas concentrações empregadas para anestesia clínica.

É um composto estável, não se alterando pelo ar, luz ou alcali; no entanto, o produto comercial (PENTHRANE) contém 0,01% de dibenzilamina para prevenir a formação de ácidos (3). Este estabilizador altera-se pela luz, razão pela qual o produto (PENTHRANE) deve ser guardado em vidros escuros.

FARMACOLOGIA

O metoxiflurano foi objeto de extensa experimentação em cães, gatos e macacos antes de ser empregado no homem (2, 3).

1 — *Aparelho circulatório*: O anestésico tem discreta ação depressora, podendo causar uma hipotensão arterial moderada, em condições clínicas, e acentuada, em altas concentrações, acompanhando-se neste caso, de bradicardia (1, 2, 3, 7, 9, 13, 14, 20, 21). Os autores são unânimes em considerar que a hipotensão é rapidamente reversível com a superficialização da anestesia. Alguns encontraram uma resposta reduzida após o emprêgo de doses moderadas de metoxamina (13), enquanto outros relatam uma resposta normal (7, 14). Dobkin e col. (9) consideram que a hipotensão não é abruta e nem tão acentuada como a do fluotano, no que concordam Wyant e col. (21) e Walker e col. (19), acrescentando êstes que o metoxiflurano tem menor ação depressora direta sôbre o miocárdio. Entretanto, Bagwell e col. (4), empregando concentrações mais elevadas (não clínicas) e num estudo mais minucioso, concluem que, em níveis profundos de anestesia, há uma redução progressiva da força contrátil ventricular, da pressão aórtica e do fluxo total, maior do que a que ocorre com o fluotano. Além disso, afirmam, acompanhando North e col. (13), que a hipotensão é consequência do efeito depressor sôbre o miocárdio e não de um bloqueio simpático generalizado, com a resultante vaso-dilatação.

O pulso não apresenta alterações significativas (21); a bradicardia é um sinal de plano anestésico demasiadamente profundo (1, 3, 4). Podem ocorrer arritmias, quando a circulação estiver muito deprimida (hipoxia) (4).

Estudos iniciais pareciam demonstrar que o metoxiflurano não sensibilizava o miocárdio em relação à adrenalina (3, 4, 20), no entanto, ficou demonstrado posteriormente, que o agente é similar ao clorofórmio (5) e ao fluotano (9), porém menos potente do que o ciclopropano, na sua capacidade de induzir a fibrilação ventricular adrenalínica.

O E.C.G. permanece sem alterações significativas (3, 4, 7, 9, 19, 21), mesmo durante períodos curtos de hipotensão acentuada (1).

2 — *Aparelho respiratório*: O metoximlurano é levemente irritante para a árvore tráqueo-brônquica, principalmente em altas concentrações (3, 11).

A maioria dos autores descreveram uma depressão respiratória, geralmente moderada, e recomendam a assistência ventilatória (1, 2, 3, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 15, 21). A redução do volume minuto se faz principalmente a custa do volume corrente (1, 2, 15) e é tanto mais acentuada quanto maior a profundidade da anestesia. Conseqüentemente, na vigência de respiração espontânea durante a anestesia, há uma queda do pH e um aumento do pCO₂, que se acentuam com a profundidade da anestesia (1, 2, 21).

3 — *Sistema nervoso*: O metoxiflurano é um anestésico potente, que deprime o sistema nervoso central e produz inconsciência, analgesia, arreflexia e relaxamento.

As pupilas contraem-se precocemente e os globos oculares tornam-se fixos em posição central; êstes sinais não se modificam até pouco antes do despertar (1, 2, 20).

O E.C.G. não apresenta atividade cerebral anormal, tendo sido descrito como similar ao do éter trifluoroetilvinílico (Fluoromar) (1, 3, 7, 17).

Há unanimidade entre os autores de que o metoxiflurano produz relaxamento muscular de qualquer grau, de acôrdo com o plano de anestesia, porém, mesmo em planos superficiais, o relaxamento tem sido descrito como satisfatório (15, 20). Segundo Ngai e col. (12) o relaxamento muscular é o resultado de um efeito depressor diretamente sôbre a medula espinhal. O agente não tem ação apreciável sôbre a transmissão neuro-muscular, assim sendo, não potencializa os efeitos dos relaxantes não despolarizantes (20), como se acreditava nos estudos iniciais.

3 — *Função hepática*: Estudos clínicos e experimentais mostraram que há um aumento moderado da glicemia (20) e, em alguns casos, uma redução temporária da função hepática (1, 13, 17, 20), semelhante a que ocorre com o ciclopropano e éter dietílico.

4 — *Absorção, distribuição e excreção*: O metoxiflurano é absorvido e excretado pelos pulmões, na dependência da diferença de pressão parcial sangue/ar, ao nível do alvéolo.

Durante a anestesia as concentrações no sangue arterial e no sangue venoso, são semelhantes e ao redor de 35-40 mg% (Figura 2). São pois, menores do que as do éter dietílico (75-80 mg%) e clorofórmio (45-50 mg%) e ligeiramente maiores do que as do fluotano (17,5-22,5 mg%) (8).

O anestésico é absorvido lentamente pelas gorduras, das quais é também lentamente eliminado. Durante a anestesia, a concentração é alta no sangue arterial e reduzida nas gorduras; mesmo após a supressão da administração as gorduras continuam a absorver o anestésico, ocorrendo uma redução do nível sanguíneo e um aumento do nível nas gorduras (Figura 3). Chenoweth e col. (8) constataram que 30 horas após a supressão do anestésico, as gorduras continuavam a absorvê-lo. Foi também observado, surpreendentemente, uma alta concentração nas cápsulas supra-renais.

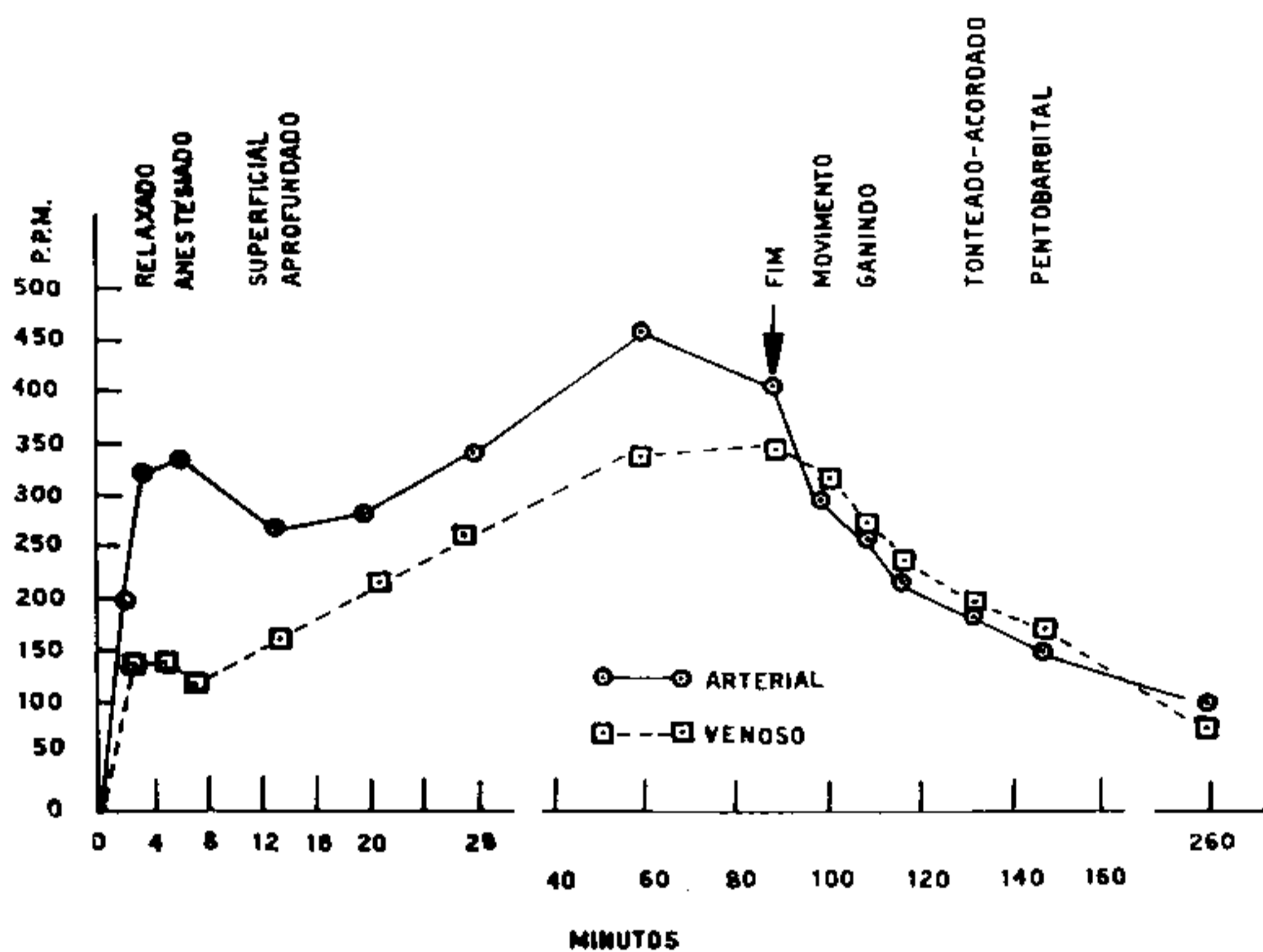


FIG. 2 — Níveis arterial e venoso de metoxiflurano durante a anestesia (Chenoweth e col. *Anesthesiology* 23:101, 1962)

ANESTESIA CLÍNICA

O metoxiflurano tem sido empregado em todos os tipos de vaporizadores (1, 3, 7, 11, 14, 15, 16, 20), inclusive em inaladores de tricloroetileno (6), e também por via endovenosa, sob a forma de emulsão (10). É compatível com todos os sistemas de inalação, não se alterando em contato com a cal sodada.

No consenso geral a indução é lenta, exceção das pacientes obstétricas (6), e a recuperação da anestesia é prolongada. Os sinais clássicos de anestesia não tem valor; a depressão respiratória e, principalmente, a hipotensão arterial são sinais de anestesia profunda.

A pele em geral apresenta-se rosada, sêca e quente, porém alguns enfermos apresentaram-se extremamente pálidos (^{1, 3}), sem que fôsse encontrada uma explicação para o fato.

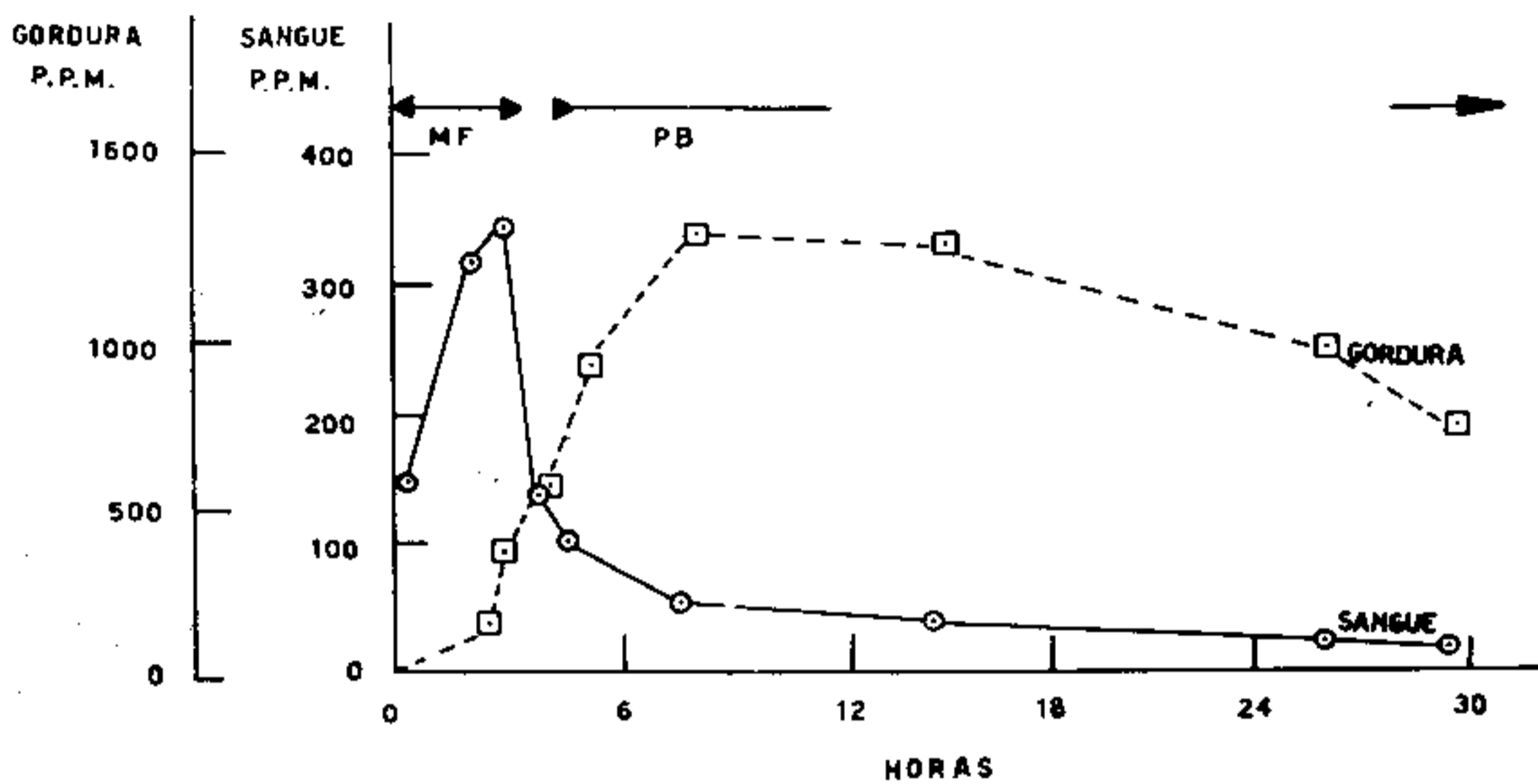


FIG. 3 — Concentração de metoxiflurano no sangue e nas gorduras (Chenoweth e co'. *Anesthesiology* 23:101, 1962)

A incidência de náusea e vômitos pós-operatórios varia acentuadamente com os autores, alguns comparam-na com a do éter (^{3, 14}), outros consideram-na menor do que a do fluotano (^{6, 11}).

O maior número de trabalhos relata uma ausência de delírio ou excitação pós-operatória e uma acentuada diminuição de narcóticos.

O agente tem sido empregado para quase todos os tipos de cirurgia e em pacientes nas mais variadas condições clínicas, inclusive neuro-cirurgia (¹⁸), obstetrícia (⁶) e cateterismo cardíaco (¹⁶).

Revisando um total de cerca de 6.000 casos, relatados na literatura, conclui-se tratar-se de um nôvo e prometedo agente anestésico, que provavelmente encontrará o seu lugar no "armamentário" do anestesiolegista.

EXPERIÊNCIA PESSOAL

Material e Método

O metoxiflurano (PENTHRANE ***) foi empregado em vinte pacientes que serviram para êste estudo preliminar. A idade dos enfermos variou 18 e 40 anos, o pêso entre 55 e 68

(***) O metoxiflurano (Penthrane) empregado neste estudo foi gentilmente fornecido pelos Laboratórios Abbot do Brasil S/A.

quilos. Doze eram do sexo masculino e oito do feminino. Todas as operações foram realizadas sobre a parede abdominal: hérnias inguinais, inguino-escrotales e umbilicais.

O anestésico foi empregado em sistema com reinalação parcial e absorção de gás carbônico em filtro tipo Elam. Foi utilizado um vaporizador comum para éter, que permite a vaporização do líquido embebido num envoltório de algodão (wick type vaporizer), da marca NARCOSUL, introduzido no segmento expiratório do sistema de inalação. Quando vaporizado na temperatura ambiente, um mililitro de metoxiflurano ocupa um volume de cerca de 200 ml. Passando um fluxo conhecido de gás através o vaporizador durante um tempo determinado e medindo o gasto de metoxiflurano, calculamos que na marca 9 do vaporizador obtínhamos uma concentração de 2 a 3 volumes por cento, na marca 3 a concentração não ultrapassava de 0,2 a 0,4 volumes por cento. Calculando de maneira semelhante, concluimos que administramos, em média, concentrações de 0,6 a 1,5 volumes por cento de anestésico (20).

Todos os pacientes receberam 100 mg de pentobarbital e 0,25 mg de atropina, por via intramuscular este último, 90 e 30 minutos antes da indução da anestesia, respectivamente.

A indução foi realizada com tiopental sódico intravenoso em quantidade que correspondesse ao dobro da dose de sono. A dose total variou de 250 a 375 mg. em solução a 2,5%.

Foi conservada a ventilação espontânea na maioria dos pacientes. A profundidade da anestesia foi controlada através os sinais clínicos peculiares ao metoxiflurano.

RESULTADOS

Observações durante a anestesia

As pupilas conservaram-se em miose e fixidez centralizada, desde os planos iniciais da anestesia até pouco antes do despertar.

A coloração da pele era intensamente rosada, com bom enchimento capilar, parecendo haver uma vaso dilatação periférica, mesmo em planos superficiais de anestesia.

O sangramento per-operatório aparentemente foi menor do que nos casos semelhantes anestesiados com outros agentes, quando a perda sanguínea foi avaliada pelo processo gravimétrico. A diferença, porém, não foi estatisticamente significativa.

Respiração

Não foi notado aumento de secreções nas vias aéreas, o que pode ser imputado à atropina empregada na medicação

pré-anestésica. Também não notamos irritação das vias respiratórias, devido ao fato de empregarmos o vaporizador no segmento expiratório do sistema de inalação.

O volume corrente foi medido em dez pacientes com o auxílio do ventilômetro de Draeger, adaptado no segmento inspiratório do sistema de inalação. A partir deste dado e conhecida a frequência respiratória calculamos o volume minuto. (Tabela II). Em quatro enfermos que não constaram deste estudo, a anestesia se aprofundou demasiadamente (depressão respiratória e cárdio-vascular).

	CONTROLE	60 MIN.
FREQUÊNCIA	16	18
VOL. CORRENTE	570	420 (20%)
VOL. MINUTO	8.700	7.540

TABELA II — Ação do metoxiflurano sobre a respiração. Médias de dez pacientes.

Ficou perfeitamente evidenciado que a medida que a anestesia atingia planos mais profundos, acentuava-se a depressão respiratória, exigindo uma assistência ventilatória.

Circulação

O eletrocardiograma durante a anestesia foi realizado em quatro pacientes não apresentando alterações dignas de nota. Nos quatro enfermos em que a anestesia atingiu planos profundos, o controle eletrocardiográfico não estava sendo realizado.

O pulso apresentou-se sem alterações em 16 pacientes e houve bradicardia nos quatro pacientes já citados.

Da mesma forma, a tensão arterial não se alterou significativamente em 16 pacientes, houve uma queda máxima de 20 mmHg do nível sistólico em dois pacientes e de 40 mmHg em outros dois enfermos.

Relaxamento muscular

O relaxamento muscular foi satisfatório para a realização das intervenções programadas. A anestesia mais profunda sempre favoreceu um relaxamento mais acentuado, porém planos bastante superficiais foram satisfatórios para este tipo de cirurgia.

Recuperação

Todos os pacientes foram observados de perto durante a recuperação da anestesia, até que estivessem lúcidos, isto é, pudessem responder inteligentemente a perguntas simples e formuladas com ênfase (nome, residência, número do telefone, etc.). O tempo de recuperação da anestesia foi contado a partir do momento da supressão do anestésico. Nossos resultados foram os seguintes:

Após 15 minutos	—	4	pacientes
” 20	”	4	”
” 30	”	10	”
” 45	”	1	paciente
” 60	”	1	”

O tempo de recuperação da narcose mostrou-se sempre bastante prolongado, situando-se em 30 minutos em 50% dos casos.

Seqüência pós-operatória

Dois pacientes apresentaram náuseas e vômitos (10%). Três enfermos necessitaram drogas analgésicas nas primeiras 24 horas. Um paciente apresentou-se hipotenso no pós-operatório imediato, cêrca de uma hora após a intervenção. Foi o mesmo enfêrmo que durante a anestesia apresentara uma queda de 40 mm Hg do seu nível tensional sistólico (narcose profunda). Os quatorze casos restantes tiveram um pós-operatório sem qualquer incidente.

Função hepática

Foram realizados testes de retenção de bromosulfaleína e cefalina colesterol em 10 pacientes, cujos resultados podem ser analisados na tabela III.

	BROMOSULFALEÍNA	CEPALINA-COLESTEROL
ANTES	0,6	0
1º DIA	5,2	++
3º DIA	10,7	0
5º DIA	11,3	0
10º DIA	3,7	0

TABELA III --- Testes de função hepática após a administração de metoxiflurano. Médias de dez pacientes.

COMENTÁRIOS

O metoxiflurano mostrou ser um anestésico satisfatório para o tipo de intervenção realizado. Produziu uma narcose sem incidentes, com relaxamento muscular moderado, porém suficiente, em planos superficiais de anestesia.

O anestésico produz uma depressão respiratória moderada, que se acentua quando a anestesia se aprofunda. Há uma diminuição do volume minuto à custa do volume corrente. Em planos profundos, a depressão respiratória se acompanha de hipotensão e bradicardia. Estes fatos aconselham que seja instalada a assistência ventilatória mesmo em planos moderados de anestesia. Esta assistência deve ser atentamente vigiada e concomitante à uma diminuição da concentração de vapor de metoxiflurano. Do contrário produz-se-á uma acentuada depressão cárdio-vascular.

A recuperação da anestesia é bastante prolongada, variando com o plano de narcose atingido. É pois, aconselhável a supressão do anestésico 15 a 20 minutos antes do término da intervenção.

Os testes de função hepática mostraram que a ação sobre o fígado pouco difere da do éter dietílico, mostrando uma depressão transitória que recupera-se espontaneamente.

RESUMO E CONCLUSÕES

O metoxiflurano (Penthrane) foi administrado em 20 pacientes, comparáveis em idade, peso e estado físico, que foram submetidos à intervenções cirúrgicas semelhantes, sob o ponto de vista anestesiológico.

O agente foi administrado em sistema com reinalação parcial, empregando-se um vaporizador comum para éter dietílico, com um controle aproximado da concentração inalada e calculado entre 0,6 a 1,5 volumes por cento. As intervenções tiveram uma duração que variou de 80 a 120 minutos. Excetuando-se a indução da anestesia, o metoxiflurano foi o único anestésico empregado, em mistura com o oxigênio (1 a 2 litros). O excesso de gás era eliminado através uma válvula expiratória.

Este novo agente anestésico volátil produz uma narcose satisfatória com relaxamento muscular moderado, mesmo em planos superficiais de anestesia. Apresenta as seguintes vantagens: não é inflamável ou explosivo, pode ser administrado com segurança em vaporizadores comuns para éter dietílico, é facilmente manejável após um curto período de adaptação e não produz depressão acentuada da função hepática.

Por outro lado, produz uma discreta depressão respiratória, que se acentua, superpondo-se à uma depressão cárdiovascular, nos planos mais profundos de anestesia. Estes porém, não são facilmente atingíveis, devido à dificuldade de vaporização do agente e à reduzida pressão parcial do seu vapor. Aconselha-se, no entanto, a assistência ventilatória, mesmo nos planos moderados da narcose.

A recuperação da anestesia é prolongada e será tanto mais longa quanto mais profundo o plano de anestesia atingido. A seqüência pós-operatória é isenta de delírio ou excitação, os pacientes permanecem calmos, moderadamente sedados, necessitando reduzidas doses de analgésicos para alívio da dor.

S U M M A R Y

METHOXYFLURANE-A NEW VOLATILE ANESTHETIC: FIRST 20 CASES

Methoxyflurane was used in 20 patients of comparable age, weight and physical condition, for similar surgical procedures (abdominal wall).

The drug was vaporized in an ether wick type vaporizer, partial rebreathing system. Inhaled concentrations ranged between 0.6 and 1.5 volumes percent. Except for the sodium thiopental used for induction (125-300 mg, 2% solution), methoxyflurane was used exclusively, mixed with oxygen (1-2 liter flow). Respirations were not controlled.

Anesthesia was adequate, with moderate muscular relaxation in light planes. Monitoring of ventilation showed a small decrease of the minute volume. Deeper planes of anesthesia increased respiratory depression and caused an associated cardiovascular depression. Liver function tests were not significantly affected, there was transitory depression and spontaneous recovery.

Recovery from anesthesia was prolonged; average 15-20 minutes after suppression of the drug. Post operative period was free from delirium or agitation; analgesia seemed prolonged and the incidence of emesis was similar to ether. However, the series was too small to conclude on these aspects.

The physical properties of the drug, its non inflammability, its wide safety range, its easy administration, together with good surgical anesthesia (any planes desirable) and lack of severe physiological disturbances on the main body systems are positive advantages. It produces, however, a certain degree of respiratory and cardiovascular depression that are easily corrected or prevented with careful and minute to minute observation of the clinical signs. Respirations should be assisted when surgical anesthesia is reached and the drug must be discontinued at the first signs of cardiovascular depression.

B I B L I O G R A F I A

1. ANDERSEN, N e ANDERSEN, E. W. — Methoxyflurane. A new volatile anaesthetic agent — *Acta anaesth. Scandinav.* 5:179, 1961.
2. ARTUSIO, J. F.; VAN POZNAK, A.; HUNTER, R.; TIERS, F.; ALEXANDER, M. — Clinical evaluation of methoxyflurane in man — *Federation Proc.* (n.º 1 pt. 1), 1960.
3. ARTUSIO, J. F.; VAN POZNAK, A. V.; HUNT, R. E.; TIERS, F. M.; ALEXANDER, M. — A clinical study of methoxyflurane in man — *Anesthesiology* 21:512, 1960.
4. BAGWELL, E. E.; WOODS, E. F. — Cardiovascular effects of methoxyflurane — *Anesthesiology* 23:51, 1962.
5. BANFORTH, B. J.; SIEBECKER, K. L.; KRAEMER, R.; ORTH, O. S. — Effect of epinephrine on the heart during methoxyflurane anesthesia — *Anesthesiology* 22:169, 1961.
6. BOISVERT, M. e HUDON, F. — Clinical evaluation of methoxyflurane in obstetrical anaesthesia — *Can. Anaes. Soc. J.* 9:323, 1961.
7. CAMPBELL, M. W.; VOLBALL, A. P.; BRECHNER, V. L. — Penthrane: a clinical evaluation in 50 cases — *Anesth. & Analg.* 41:134, 1962.
8. CHENOWETH, M. B.; ROBERTSON, D. N.; ERLEY, D. S.; GOLKE, R. — Blood and tissue levels of ether, chloroform, halothane and methoxyflurane in dogs — *Anesthesiology* 23:101, 1962.
9. DOBKIN, A. B.; FEDORUK, S. — Comparison of the cardiovascular, respiratory and metabolic effects of methoxyflurane and halothane in dogs — *Anesthesiology* 22:355, 1961.

10. KRANTZ, J. C.; CASCOBRI, ... F.; RUDO, F. C. — Anesthesia LXIV: the intravenous administration of methoxyflurane (Penthrane) emulsions in animals and man. — *Anesth. & Analg.* 41:257, 1962.
11. MCINTYRE, J. W. R. e GAIN, E. A. — Methoxyflurane — *Can. Anaesth. Soc., J.* 9:319, 1962.
12. NGAI, S. H. e HANKS, E. C. — Effect of methoxyflurane on electromyogram, neuromuscular transmission and spinal reflex. — *Anesthesiology* 23:158, 1962.
13. NORTH, W. C.; KNOX, P. R.; VARTANIAN, V.; STEPHEN, C. R. — Respiratory, circulatory and hepatic effects of methoxyflurane in dogs. — *Anesthesiology* 22:138, 1961.
14. POWER, D. J. — McGill university experiences with methoxyflurane — *Can. Anaes. Soc. J.* 8:488, 1961.
15. SIEBECKER, K. L.; JUMES, M.; BAMFORTH, B. J.; ORTH, O. S. — The respiratory effects of methoxyflurane on dog and man — *Anesthesiology* 22:143, 1961.
16. THOMASON, R.; LIGHT, G.; HOLADAY, D. A. — Methoxyflurane anesthesia. *Anesth. & Analg.* 41:225, 1962.
17. VAN POZNAK, A.; ARTUSIO, J. F. — Anesthetic properties of a series of fluorinated compounds. II Fluorinated ethers. — *Toxicol. & Appl. Pharmacol.* 2:372, 1960.
18. VAN POZNAK, A.; RAY, B. S.; ARTUSIO, J. F. — Methoxyflurane as an anesthetic for neurological surgery — *J. Neurosurg.* 17:477, 1960, consultado em *Survey of Anesth.* 6:49, 1962.
19. WALKER, J. A.; EGGERS JR., G. W. N.; ALLEN, C. R. — Cardiovascular effects of methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 23:164, 1962.
20. WASMUTH, C. E.; GREIG, J. H.; HOMI, J.; MORAGA, P. P.; NIYAZI, H. I.; BITTE, E. M.; HALE, D. E. — Methoxyflurane: a new anesthetic agent. A clinical evaluation based on 206 cases. *Cleveland Clin Quart.* 27:174, 1960.
21. WYANT, G. M.; CHANG, C. A.; RAPICAVOLI, E. — Methoxyflurane (Penthrane): A laboratory and clinical study. *Can. Anaes. Soc. J.* 8:475, 1961.

DR. ZAIRO E. G. VIEIRA
Av. Copacabana, 1386 — apt.º 1101
Rio de Janeiro, GB. — Brasil.