

FLUOTANO: EXPERIMENTAÇÃO CLÍNICA COM UM NOVO AGENTE ANESTÉSICO (*)

WILSON L. PAVAN, M. D., C. R. STEPHEN,
M. D., M. BOURGEOIS-GAVARDIN, M. D.,
L. W. FABIAN E S. J. DENT, M. D. (**)

Em 1956 Raventós e Suckling, investigando uma série de compostos fluorados, encontraram um que despertou particular interesse. Este composto ficou conhecido quimicamente como 2,2 bromo cloro — 1, 1, 1, trifluoroetano ($\text{CF}_3\text{CHCl Br}$). O Halothane, conforme este composto é conhecido na Inglaterra, ou Fluothane como é conhecido nos E.U.A., tem potentes propriedades anestésicas (1). Nos últimos dois anos esta droga foi submetida a uma imensa avaliação clínica e experimental na Inglaterra, Estados Unidos e Canadá, no sentido de se conhecer suas propriedades (2 — 23). Igual a outros compostos bastantes fluorados, o Fluotano não é inflamável nem explosivo. Esta propriedade é de capital importância uma vez que a procura de um agente anestésico inalatório seguro e potente que possa ser usado em conjunto com aparelhos elétricos nas salas de operações, tem desafiado os investigadores por muitos anos.

PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS

O Fluotano é um líquido claro, incolor com um odor adocicado agradável. Sua densidade é de 1,86 a 20°C e seu ponto de ebulição é 50,2°C. a 760 mm Hg. O ponto de ebulição é suficientemente baixo para permitir a rápida vaporização da droga em temperatura ambiente de modo que a técnica aberta de gota à gota pode ser usada. Sua pressão de vapor a 20°C. é de 243 mm Hg. A solubilidade em

(*) Recebido para publicação em setembro de 1958.

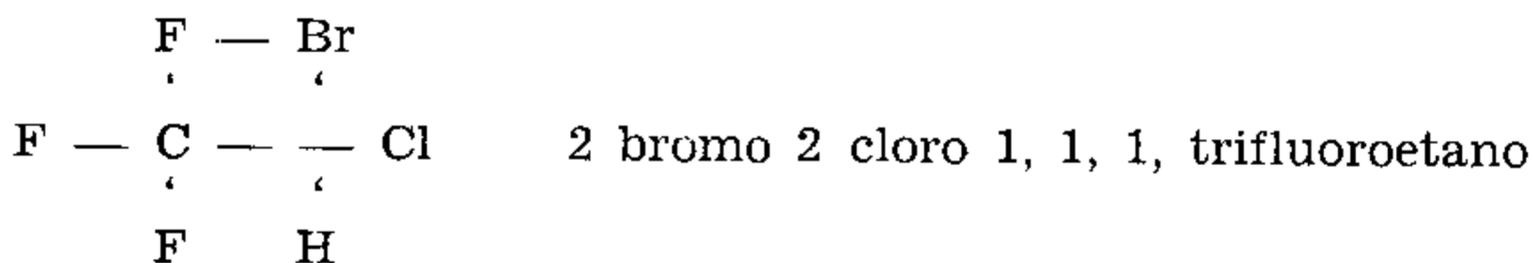
(**) Da Divisão de Anestesia, Centro Médico da Universidade de Duke, Durham, Carolina do Norte, E.U.A.

óleo-água é de 330 em comparação a do Clorofórmio que é 100 e do Éter 3.2. A solubilidade em 100 partes de água é de 0.345.

Quando exposto à ação da luz o Fluotano decompõe-se lentamente com formação de ácidos voláteis. Pode-se aumentar a estabilidade da droga adicionando-se uma solução de Timol a 0.01 por cento e guardando-a em vidros âmbar em locais protegidos da ação da luz direta. O Fluotano não se decompõe em contacto com a cal-sodada aquecida; assim sendo, pode ser usado em técnicas com sistema de absorção (1, 24, 25).

Como já foi assinalado o Fluotano não é inflamável e nem é explosivo contudo, uma chama direta produzirá a libertação de ácidos voláteis.

A fórmula original deste derivado halogenado do etano é:



FARMACOLOGIA

O Fluotano é um agente anestésico muito potente. Acredita-se que possua atividade narcótica duas vezes maior que a do Clorofórmio e quatro vezes, a do Éter (1). Não é irritante das mucosas oral, da laringe e traqueal. A ausência de secreção é apreciável. Devido a essas propriedades e à sua potência, a indução é suave, rápida e praticamente sem excitação.

A indução da anestesia é obtida com concentração em torno de 1 a 2.5 por cento. A perda da consciência ocorre após um a um e meio minuto de administração. Segue-se rapidamente o estágio cirúrgico da anestesia, mas algumas vezes, observa-se discreto período de excitação. Contudo, por uma causa ainda não conhecida a analgesia demora pelo menos 15 a 30 minutos para se estabelecer.

O Fluotano produz uma redução no volume corrente respiratório, com aumento compensador da frequência. No entanto, após pouco tempo a frequência também diminui. A diminuição das trocas respiratórias ocorre durante a indução. Os músculos intercostais são os primeiros a serem afetados. Tem sido relatadas medidas de volume minuto bastante diminuídas (26) daí pensarmos que a respiração deve ser assistida ou controlada, afim de compensar a dificuldade do paciente em ventilar-se de maneira adequada.

É muito fácil assumir o controle manual da respiração em planos moderados de anestesia. A depressão respiratória progressiva culmina com a parada respiratória, si fôr mantida a administração de concentrações elevadas, pode ocorrer a parada cardíaca, mas em animais, a parada respiratória invariavelmente a precede. Quando a concentração do Fluotano é reduzida, a respiração espontânea retorna rapidamente.

Os efeitos indesejáveis e mais aparentes com o Fluotano sobre o sistema cárdio-vascular são a hipotensão e bradicardia (21, 34). Tais efeitos estão intimamente relacionados com a concentração do agente que está sendo administrado. A última palavra sobre estas alterações cárdio-vasculares, está ainda para ser dita, pensando-se de início, que fôssem devidas a um efeito bloqueador ganglionar direto (1) que produziria uma vasodilatação periférica. Apesar da pressão arterial baixa e da bradicardia, o paciente permanece com as extremidades quentes e com boa coloração.

Raventós pensa que alguns ganglios, tais como os mesentéricos são mais sensíveis do que outros. Recentemente foi sugerido por Cullen et al. que a hipotensão e bradicardia são o resultado da ação direta da droga sobre o miocárdio (16). Em seus casos, encontraram uma redução do rendimento cardíaco, da pressão arterial e da força contratil. Juntamente com estas alterações verificaram uma diminuição do consumo de oxigênio, em paciente que respira espontaneamente; a diminuição média encontrada foi de 15 a 20 por cento após respiração em 1.5 por cento de Fluotano durante 15 minutos. Cullen conclui suas observações afirmando que, no estado atual dos conhecimentos, o Fluotano deprime o miocárdio diretamente não tem efeitos bloqueadores ganglionares significantes.

A atropina pode ser empregada para contrariar a bradicardia e drogas vasopressoras que não tenham efeito estimulante direto sobre o miocárdio, podem ser usadas com segurança para contrariar a hipotensão.

O Fluotano produz moderado relaxamento muscular. Para um relaxamento adequado na cirurgia do andar superior do abdomen e para prevenir o "bucking" e tosse na cirurgia pulmonar, pensamos que são necessários os relaxantes musculares. Dos diversos existentes, parece que o mais adequado e seguro seja a succinilcolina; nenhum efeito nocivo tem sido relatado com o seu uso. A D-tubocurarina não deve ser usada porque pode produzir hipotensão pronunciada e tem sido relatado que sua ação é mais longa do

que o esperado (21). Pela mesma razão, acreditamos que a Galamina não deve ser usada.

A adrenalina e as aminas simpaticomiméticas que tenham em sua molécula um núcleo catecol não devem ser usadas com o Fluotano porque sensibilizam o mecanismo de condução do coração à drogas semelhantes a adrenalina. Quando se deseja um campo cirúrgico exangue, pode-se usar a infiltração dos tecidos com 10 mg. de neo-sinefrina em 100 mililitros de solução fisiológica.

As funções hepática e renal não são alteradas clinicamente. Em condições experimentais de administração prolongada em cães, o Fluotano pode produzir alterações da célula hepática, mas mesmo após administração prolongada e repetida não se observou necrose. Existe uma considerável margem de segurança em relação ao clorofórmio (27).

Uma série de 51 pacientes que receberam Fluotano e outra de 51 pacientes que receberam outro agente, servindo de controle, foram comparadas em sua função hepática pelo teste de eliminação da bromosulfaleína (2). O teste foi realizado 24 horas e 5 dias após a administração da anestesia. Em ambos os grupos foi observada retenção anormal do contraste. Clinicamente nenhum dos pacientes apresentou disfunção hepática e a retenção ocorreu após operações demoradas (tabela 1).

TABELA I

FUNÇÃO HEPÁTICA (RETENÇÃO DO CORANTE BROMOSULFALEINA)

Retenção em 45 minutos mais de 5 por cento	Número de pacientes	Por cento
Contrôle (51 pacientes)		
24 horas de pós-operatório	22	43.1
5 dias de pós-operatório	7	13.7
Fluotano (51 pacientes)		
24 horas de pós-operatório	20	39.2
5 dias de pós-operatório	5	11.8

USO CLÍNICO

Usou-se Fluotano em grande variedade de intervenções cirúrgicas, incluindo operações de neuro-cirurgia, intra-to-

ráxicas, abdominais e das extremidades (tabela 2). Todos os grupos etários foram incluídos (tabela 3).

TABELA II

LOCAL DA OPERAÇÃO	Número	Por cento
Cabeça e pescoço	392	28.0
Tronco	182	13.0
Intratorácica	162	11.8
Intra-abdominal	224	16.0
Pelvis	108	7.7
Extremidades	329	23.5
	<hr/>	<hr/>
	1400	100.00

TABELA III

IDADES	Número	Por cento
3 meses a 10 anos	209	14.9
10 a 19 anos	159	11.4
20 a 29 anos	214	15.3
30 a 39 anos	311	22.2
40 a 49 anos	244	17.4
50 a 59 anos	153	10.9
+ de 60 anos	110	7.9
	<hr/>	<hr/>
	1400	100.00

Certo número de pacientes recebeu Fluotano mais de uma ocasião. O tempo operatório foi variável (tabela 4).

TABELA IV

DURAÇÃO	Número	Por cento
Tempo		
Menos de 1 hora	224	16.0
Menos de 2 horas	418	29.9
Menos de 3 horas	303	21.6
Mais de 3 horas	455	32.5
	<hr/>	<hr/>
	1400	100.00

PRÉ-MEDICAÇÃO

Deve-se fazer um esforço especial para administrar no pré-operatório, doses adequadas de drogas anti-colinérgicas. A via de introdução não é importante, mas o que importa, é que a pré-medicação seja dada em tempo adequado de modo a atingir seu efeito máximo durante a indução. As drogas mais comumente empregadas foram a atropina e o Antrenil (MR). Para o adulto médio a dose de ambas as drogas utilizadas foi 0,6 mg. No paciente apreensivo podem ser administrados barbituratos de ação curta. Os narcóticos podem ser usados. Preferimos a meperidina, em dose variável entre 50 e 100 mg. para o adulto médio. Nas crianças estas drogas são usadas de acordo com a idade e peso.

INDUÇÃO

Conforme já foi mencionado, o baixo ponto de ebulição^x permite a vaporização pela técnica de gota à gota. No entanto, devido à potência da droga, somente anestesiistas muito treinados devem usar essa técnica. Em nossa série quase 100 por cento dos pacientes adultos foram induzidos com uma dose de sono (100 a 200 mg.) de Tiamilal sódico. Logo após, a máscara foi aplicada na face do paciente e o Fluotano vaporizado por um fluxo de 4 litros de gás, geralmente 2 litros de oxigênio e 2 litros de protóxido de azoto. Usou-se uma técnica com reinalação parcial em sistema circular ou vai-vem. Não se empregou Fluotano em sistema completamente fechado.

A maioria dos pacientes pediátricos foram induzidos por meio de uma máscara sem reinalação. Essa técnica é mais segura do que o gota à gota; sendo a respiração mais facilmente assistida ou controlada conforme fôr necessário. As crianças reagem de maneira favorável à administração de Fluotano.

O vapor de Fluotano deve ser introduzido na mistura gasosa vagarosa e regularmente até que a concentração desejada seja atingida. Em nossa experiência a indução pode ser feita com concentrações entre 1,5 a 3,0 por cento e a manutenção obtida com 0,5 a 1,5 por cento. O aumento muito rápido da concentração pode levar a uma depressão respiratória e cárdio-vascular. Poucas vezes se observam laringoespasmos e broncoespasmos e as secreções salivares são quase inexistentes. O relaxamento dos masséteres e o desaparecimento dos reflexos faríngeos e laringeos ocorre muito cedo, de modo que, pode-se introduzir facilmente uma câ-

nula faríngea sem produzir reações desagradáveis. A intubação endotraqueal pode ser realizada facilmente sem o auxílio de relaxantes musculares, especialmente em pacientes edentulosos, contudo, tal intubação deve ser feita rapidamente devido aos efeitos evanescentes da droga. Acreditamos que para uma intubação lenta e atraumática sejam recomendáveis os relaxantes musculares.

Achamos que para pacientes que vão ser intubados somente com Fluotano ou que vão sofrer mudança de posição, seja recomendável o uso de uma aplicação por via trans-traqueal de um analgésico de uso tópico. Pode-se usar 2 ml. da solução de Ciclaina (NR) a 5% ou 2 ml. de cocaína a 10%.

MANUTENÇÃO

De um modo geral a manutenção é suave. A concentração de Fluotano necessária para manter a anestesia e prover um relaxamento muscular moderado varia em torno de 0.5 e 1.5 por cento. Devido a potência da droga o nível da anestesia pode ser alterado fácil e rapidamente. Pode-se obter relaxamento muscular satisfatório para cirurgia abdominal inferior somente com Fluotano em plano seguro de anestesia. Para a cirurgia torácica e do abdomen superior obtêm-se melhores condições pelo uso de um gotejamento lento de succinilcolina a 0.1 por cento. Conforme já foi dito a d-tubocurarina e a galamina não devem ser usadas com o Fluotano devido a reações cardiovasculares que podem aparecer.

O sangramento em superfície não parece ser maior com o Fluotano do que com outras drogas. Os reflexos de tração iniciados por manuseio grosseiros das vísceras abdomino-pélvicas podem induzir hipotensão severa. Apesar disso, quando se suspende a tração, a pressão arterial retorna aos níveis anteriores.

Verificou-se que as drogas anti-colinérgicas estão indicadas para tratar a bradicardia e a hipotensão durante a indução e manutenção da anestesia. Essas complicações são usualmente contrariadas por dose menores que as necessárias para a pré-medicação (0.1 a 4,2 mg.). A melhor via é a intravenosa.

RECUPERAÇÃO

Os pacientes se recuperam rapidamente da anestesia com Fluotano. Os reflexos faríngeos e laríngeos retornam em alguns minutos. Em 2 a 10 minutos é comum que os pacientes estejam completamente despertos e bem orien-

tados no tempo, no espaço e com as pessoas .Podem ser enviados para seus leitos mais cedo do que os pacientes anestesiados por outros agentes. Por outro lado, queixam-se mais prontamente da dor e desconforto resultantes da operação.

Náuseas e vômitos são bastante incomuns. Nesta série somente 3.2 por cento dos pacientes tiveram náusea e 4.7 por cento apresentaram episódios de vômito.

Alguns pacientes apresentaram "calafrios" e contrações após anestesia com Fluotano. A explicação desta complicação é desconhecida, embora, possa ser relacionada com a perda de calor associada com a vaso dilatação periférica observada durante a administração do anestésico.

CONTRA-INDICAÇÕES

No estado atual dos nossos conhecimentos poucas contra-indicações podem ser apontadas para o uso do Fluotano. Quando o cirurgião usa adrenalina ou drogas semelhantes para auxiliar a hemostasia o Fluotano deve ser evitado; o coração é sensibilizado pelo Fluotano da mesma maneira que o clorofórmio, ciclopropano e o tricloroetileno sensibilizam-no às injeções de adrenalina. O uso destas drogas em conjunto pode ocasionar arritmias graves e por vezes fatais. O Fluotano não deve ser administrado para pacientes em choque, com evidente reserva cardíaca diminuída ou quando apresenta arritmias cardíacas. A principal razão destas limitações é o efeito depressor desta droga sobre o sistema cárdio-vascular. A hipertensão não complicada não é contra-indicação ao seu uso (13).

Apesar da falta de conhecimento da ação do Fluotano sobre o útero grávido, acreditamos que esta droga deve ser evitada para partos e cesarianas. O relaxamento do útero a um grau alarmante já foi relatado (6).

CONCLUSÃO

Devido à sua potência o Fluotano é uma droga perigosa. A salvaguarda em relação com sua administração, inclui o conhecimento de sua estreita margem de segurança. Pequenas variações na concentração que está sendo administrada podem representar a diferença entre um nível ótimo e a superdosagem.

Precisa-se contar com um meio acurado de vaporização para sua administração correta. Os vaporizadores devem ser calibrados para Fluotano antes de serem usados para administrá-lo (29, 30, 31, 32).

A calibração deve permitir variações de 0.1 por cento desde 0 até 3.5 por cento. O fluxo de gases que vaporiza o Fluotano deve ser conhecido todo o tempo. Isto quer dizer que o vaporizador de Fluotano precisa ser colocado numa posição que o fluxo de gases que por ele passa seja conhecido exatamente todo o tempo. O vaporizador deve ser colocado entre a fonte dos gases e o sistema de absorção. Hipotensão grave, bradicardia e parada cardíaca estão sempre associadas com técnicas nas quais o vaporizador usado faz parte do sistema circular ou quando este não foi calibrado especialmente para administração de Fluotano (13).

O Fluotano não deve ser administrado em sistema fechado. Concentrações elevadas perigosas podem ser geradas em curto período de tempo e podem ser observadas perturbações cárdio-vasculares graves (33).

Resumo

Os AA. apresentam uma exposição da química, física e farmacologia do Fluotano, um novo e potente agente anestésico não inflamável e não explosivo. Descreve-se a experiência clínica de seu uso. Os efeitos potenciais nocivos sobre o sistema respiratório e cardio-vascular são frisados e a maneira correta de sua administração está delimitada. Métodos acurados e próprios de vaporização estão entre os requisitos essenciais para sua utilização segura.

O choque, a reserva cardíaca diminuída e as arritmias cardíacas são contra-indicações atuais ao seu uso.

Summary

An outline of the chemistry, physics and phamacology of Fluothane, a new potent nonflammable and nonexplosive anesthetic drug, is presented. Clinical experience with its use is described. The potential untoward effects upon the respiratory and cardiovascular system are stressed and the proper management of administration is outlined. Accurate and proper methods of vaporzation are among the essential requirements for safe utilization.

Shock, decreased cardiac reserve and cardiac arrhythmias are present contraindications to its use.

Referências

1. *Raventós, J.* — The Action of Fluothane. A New Volatile Anaesthetic. *Brit. J. Pharmacol. and Chemotherap.* 11:394, 1956.
2. *Stephen, C.R., Fabian, L.W., Bourgeois-Gavardin, M., Lawrence, J.H.A., Dent, S.J.* — Clinical Experiences With Fluothane. *Med. Science* (March 25) 1958.
3. *Robson, J.G., Sheridan, C.A.* — Preliminary Investigation With Fluothane. *Anes. and Analg.* 36:62 (September) 1957.

4. *Junkin, C.I., Smith, C., Conn, A.W.* — Fluothane For Paediatric Anaesthesia. *Can. Anaes. Soc. J.* 4:259 (July) 1957.
5. *Given, J.B., Little, D.M., Jr., Tovell, R.M.* — Heart Sounds During Fluothane Anaesthesia. *Can. Anaes. Soc. J.* 4:282 (July) 1957.
6. *Mackay, I.M.* — Clinical Evaluation of Fluothane With Special Reference To A Controlled Percentage Vaporizer. *Can. Anaes. Soc. J.* 4:235 (July) 1957.
7. *Gain, E.A., Paletz, S.W.* — An Attempt To Correlate The Clinical Signs Of Fluothane Anaesthesia With The Electroencephalographic Levels. *Can. Anaes. Soc. J.* 4:289 (July) 1957.
8. *Brindle, G.F., Gilbert, R.G.B., Millar, R.A.* — The Use Of Fluothane In Anaesthesia For Neurosurgery: A Preliminary Report. *Can. Anaes. Soc. J.* 4:265 (July) 1957.
9. *Stephen, C.R., Grosskreutz, D.C., Lawrence, J.H.A., Fabian, L.W., Bourgeois-Gavardin, M., Coughlin, J.* — Evaluation Of Fluothane For Clinical Anaesthesia. *Can. Anaes. Soc. J.* 4:246 (July) 1957.
10. *Chang, J., Macartney, H.H., Graves, H.B.* — Clinical Experience With Fluothane, A New Non-explosive Anaesthetic Agent. *Can. Anaes. Soc. J.* 4:187 (July) 1957.
11. *Hudon, F., Jacques, A., Clavet, M.* — Clinical Observations On Fluothane Anaesthesia. *Can. Anaes. Soc. J.* 4:221 (July) 1957.
12. *Fabian, L.W., Bourgeois-Gavardin, M., Stephen, C.R., Dent, S.J.* — Fundamental Principles Of Vaporization As Applied To The Clinical Administration Of Fluothane. To be published.
13. *Stephen, C.R., Lawrence, J.H., Fabian, L.W., Bourgeois-Gavardin, M., Dent, S.J., Grosskreutz, D.C.* — Clinical Experience With Fluothane — 1400 Cases. *Anesthesiology* 19:197 (March) 1958.
14. *Krantz, J.C., Jr., Park, C.S., Truitt, E.B., Jr., Ling, A.S.C.* — Anesthesia LVII: A Further Study Of The Anesthetic Properties Of 1, 1, 1, Trifluoro — 2, 2 — bromochlorethane (Fluothane). *Anesthesiology* 19:38 (January) 1958.
15. *Devine, J.C., Hamilton, W.K., Pittinger, C.B.* — Respiratory Studies In Man During Fluothane Anesthesia. *Anesthesiology* 19:11 (January) 1958.
16. *Severinghaus, J.W., Cullen, S.C.* — Depression Of Myocardium And Body Oxygen Consumption With Fluothane. *Anesthesiology* 19:165 (March) 1958.
17. *Burnap, T.K., Galla, S.J., Vandam, L.D.* — Anesthetic, Circulatory And Respiratory Effects Of Fluothane. *Anesthesiology* 19:307 (May) 1958.
18. *Hall, K.D., Norris, F.H., Jr.* — Respiratory And Cardiovascular Effects Of Fluothane In Dogs. *Anesthesiology* 19:339 (May) 1958.
19. *Virtue, R.W., Payne, K.W., Caranna, J.J., Gordon, G.S., Rember, R.R.* — Observations During Experimental And Clinical Use Of Fluothane. *Anesthesiology* 19:478 (July) 1958.
20. *Pope, E.S.* — Halothane: A Report On Its Use In Twenty-five Selected Cases Of Pulmonary Or Cardiac Disease. *Anaesthesia* 12:405 (October) 1957.
21. *Johnstone, M.* — Human Cardiovascular Response To Fluothane Anaesthesia. *Brit. J. Anaesthesia* 28:392 (September) 1956.
22. *Stephen, C.R., Margolis, G., Fabian, L.W., Bourgeois-Gavardin, M.* — Laboratory Observations With Fluothane, A New Inhalation Anesthetic. To be published.

23. *Burns, T.S., Mushin, W.N., Organe, G.S.W., Robertson, J.D.* — Clinical Investigation With Fluothane. *Brit. Med. J.* 2:483 (August) 1957.
 24. *Bryce-Smith, R., O'Brien, H.D.* — Fluothane: A Non-explosive Volatile Anaesthetic Agent. *Brit. Med. J.* 4999:969 (October) 1956.
 25. *Bryce-Smith, R., O'Brien, H.D.* — Some Observations On Fluothane. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 50:193 (March) 1957.
 26. *Burn, J.H., Epstein, H.G., Feigan, G.A., Patton, W.D.M.* — Some Pharmacological Actions Of Fluothane. *Brit. Med. J.* 2:479 (August) 1957.
 27. *Stephen, C.R., Margolis, G., Jones, W.M.* — Method For Hepatotoxicity Of Inhalation Anesthetic Drugs. To be published.
 28. *Millar, R.A., Gilbert, R.G.B., Brindle, G.F.* — Ventricular Tachycardia During Halothane Anaesthesia. *Anaesthesia*. Vol. 13:164 (April) 1958.
 29. *Fabian, L.W., Newton, G.W., Stephen, C.R.* — A Simple And Accurate Fluothane Vaporizer. *Anesthesiology* 19:284 (March) 1958.
 30. *Fabian, L.W., Stephen, C.R., Bourgeois-Gavardin, M., Dent, S.J.* — Performance Characteristics Of Vaporizers For Administration Of Fluothane. To be published.
 31. *Ngai, S.H., Green, H.O., Knox, J.R., Slccum, M.C.* — Evaluation Of Inhalers For Trichlorethylene, Chloroform And Fluothane. *Anesthesiology* 19:488 (July) 1958.
 32. *Mackay, I.M.* — A Clinical And Laboratorial Evaluation Of Four Fluothane Vaporizers. *Can. Anaes. Soc. J.*
 33. *Foster, C.A.* — Fatal Cardiac Arrest With Fluothane. *Lancet* 1:1144 (June 1) 1957. (Letters to the editor).
 34. *Bourgeois-Gavardin, M., Lawrence, J.H., Fabian, L.W., Dent, S.J., Stephen, C.R.* — Fluothane. Incidence And Significance Of Hypotension. *Southern Med. J.* In press. 1958.
-
1. *Raventós, J.* — The Action of Fluothane. A New Volatile Anaesthetic. *Brit. J. Pharmacol.* 11, 394, 1956.
 2. *Suckling, C.W.* — Some Clinical and Physical Factors in the Development of Fluothane. *Brit. J. Anaesth.* 29, 466, 1957.
 3. *Hudon, F., Jaques, A., Clavet, M. and Houdz, J.* — Clinical Observations on Fluothane Anaesthesia. *Canad. Anaes. Soc. J.* 4, 221, 1957.
 4. *Johnstone, M.* — The Role of Halothane in the Prevention of Surgical Shock. *Brit. J. Anaesth.* 30, 435, 1958.
 5. *Chang, J., MacArtney, H.H., Graves, H.B.* — Clinical Experience with Fluothane, a New Non-explosive Anaesthetic Agent. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 4, 187, 1957.
 6. *Long, J.P. and Pittinger, C.B.* — Laboratory Observations on the Cardiovascular and Respiratory Effects of Fluothane. *Anesthesiology* 19, 106, 1958.
 7. *Severinghaus, J.W. and Cullen, S.C.* — Depression of the myocardium and of total body oxygen consumption by Fluothane Anaesthesia in man. *Anesthesiology* 19, 113, 1958.
 8. *Miller, R.A., Gilbert, R.G.B. and Brindle, G.F.* — Ventricular Tachycardia During Halothane Anaesthesia. *Anaesthesia* 13, 164, 1958.
 9. *Pederson, D. and Secher, O.* — Halothane Anaesthesia in Cardiac Surgery. *Acta Anaesth. Scandinav.* 2, 169, 1958.

10. *Dobkin, A.B.* — Circulatory Dynamics During Light Halothane Anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.* 30, 568, 1958.
 11. *Dobkin, A.B.* — The Effect of Fluothane on Acid-base balance. *Anesthesiology* (in press.).
 12. *Hudon, F., Jacques, A. and Boivin, P.A.* — Fluothane — Ether: An Azeotropic Mixture *Canad. Anaes. Soc. J.* 5: 403, 1958.
 13. *Dobkin, A.B.* — Anaesthesia with the Azeotropic Mixture of Halothane and Diethyl Ether. *Brit. J. Anaes.* 31: 1959.
 14. *Dobkin, A.B.* — Regulation of Controlled Respiration: Recent Concepts Important to the Anaesthetist. *Brit. J. Anaes.* 30: 282, 1958.
-