

## NOSSA EXPERIÊNCIA COM ENFLUORANO: NOVO AGENTE ANESTÉSICO VOLÁTIL (\*)

DR. ALVARO GUILHERME EUGENIO, E.A. (\*\*)  
DR. AMAURY SANCHEZ OLIVEIRA, E.A. (\*\*\*)  
DR. GUILHERME F. F. DOS REIS, E.A. (\*\*\*)  
DR. MASAMI KATAYAMA, E.A. (\*\*\*)  
DR. PINDARO V. ZERBINATTI, E.A. (\*\*\*)  
DR. FRANCISCO A. PEREIRA (\*\*\*)  
DRA. MARIA DO ROSARIO S. PINHEIRO (\*\*\*)  
DRA. NEUSA JULIA PANSARDI PAVANI (\*\*\*)

*O enflurano foi utilizado como principal agente em anestésias dentro de uma técnica padronizada, em 51 pacientes. A droga determinou indução e recuperação rápidas, sem efeitos colaterais apreciáveis e sem analgesia residual. Houve uma relativa estabilidade para o lado do aparelho cardiocirculatório e respiratório. A glicemia permanece estável.*

*Por serem sua pressão de vapor, ponto de ebulição, coeficiente de solubilidade sangue/gás e potência similares aos do halotano, clinicamente a droga se assemelha muito a este halogenado. Entretanto, por ser um éter, como o metoxifluorano, retem algumas vantagens desse último. Assim parece que o enflurano combina algumas das melhores propriedades do halotano e do metoxifluorano num único agente.*

O enflurano (Etrane), difluormetil, -1,1,2-trifluor-2-cloroetil éter, é um novo agente anestésico halogenado volátil. Do ponto de vista estrutural, por ser um éter, assemelha-se muito mais ao metoxifluorano que ao halotano (Fig. 1).

(\*) Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP e apresentado no XIX Congresso Brasileiro de Anestesiologia (Ceará, Novembro, 1972).

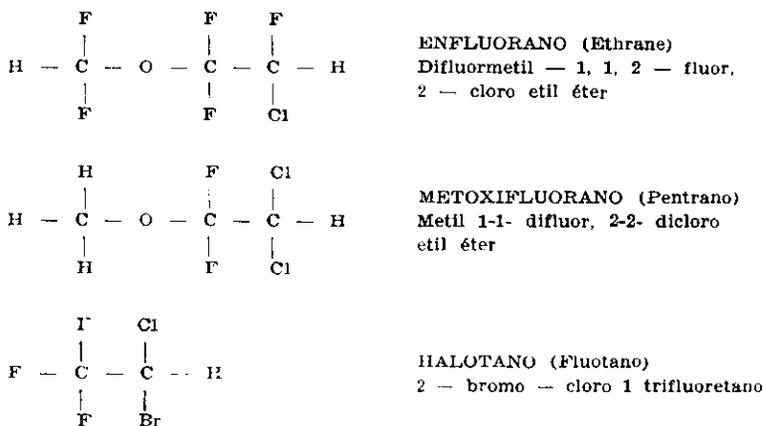
(\*\*) Professor e Coordenador da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Chefe do Centro de Ensino e Treinamento em Anestesiologia da Maternidade de Campinas e Clínica Pierro.

(\*\*\*) Assistentes da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

AP 2196

FIGURA 1

Fórmulas estruturais do enflurano, metoxifluorano e halotano



Líquido incolor, transparente, de odor agradável não é inflamável ou explosivo. Não é alterado pelo calor ou pela luz, não necessitando estabilizador. Possui um ponto de ebulição de 56.5°C (a 760 mm/Hg) e uma pressão de vapor de 180 mm/Hg (a 20°C). Em relação aos seus coeficientes de partição, a 37°C, o água/gás é 0.78, o sangue/gás é 1.91 e o óleo/gás é 98.5.

O propósito do nosso estudo, que faz parte de uma terceira fase de investigação do produto, é apreciar a eficácia e segurança do agente quando administrado sob determinados padrões específicos de anestesia.

Para tal, investigamos:

- 1 — As concentrações de enflurano necessárias para obter-se indução e manutenção da anestesia. A quantidade do agente utilizada por hora e alterações deste gasto médio por hora face a algumas variáveis.
- 2 — Efeitos sobre o aparelho cardiocirculatório, aparelho respiratório, junção neuromuscular, sistema nervoso central, velocidade de indução e recuperação e analgesia residual.
- 3 — Influências sobre a neoglicogênese, a função renal e a função hepática.

## MATERIAL E MÉTODO

Cinquenta e um pacientes de ambos os sexos (22 do sexo masculino e 29 do feminino) programados para cirurgia eletiva foram selecionados para este estudo que obedeceu um protocolo rígido. Excluiu-se sempre pacientes que relatassem icterícia após exposição a um agente anestésico halogenado, doentes com história de episódios convulsivos, diabéticos não controlados, casos onde se supunha fosse se administrar adrenalina e pacientes grávidas.

Em relação ao estado físico, de acordo com o proposto pela A.S.A., assim se classificaram os pacientes:

Grau I .....	45 casos	(88.2%)
Grau II .....	06 casos	(11.7%)

A idade dos pacientes variou de 14 anos a 75 anos, havendo a seguinte distribuição etária:

Até 20 anos .....	05 casos	( 0.8%)
21 a 40 anos .....	28 casos	(54.9%)
41 a 60 anos .....	15 casos	(29.4%)
mais 60 anos .....	03 casos	( 5.8%)

A pré-medicação consistiu de uma associação de meperidina e triflupromazina administrada por via intramuscular em doses que variaram com a idade, sexo e peso dos pacientes.

A indução, que melhor seria denominarmos de hipnose inicial, foi feita com tiobarbiturato intravenoso, 5 a 8 mg/kg, precedida em 30 casos de administração de 2 ml de Inoval. Entubação traqueal foi mandatória, obtendo-se relaxamento prévio com o uso intravenoso de succinilcolina na dose de 1 mg/kg/peso. A complementação da indução e a manutenção foi obtida com enflurano, veiculado por uma mistura de protóxido de azoto e oxigênio na proporção de 1:1. O fluxo total utilizado foi na grande maioria dos pacientes de 2 litros.

As concentrações do enflurano necessárias para se obter inicialmente plano de anestesia (concentração de indução) e aquelas necessárias para conseguir-se a manutenção foram ditadas pela observação dos sinais clínicos da anestesia.

Em todos os casos utilizou-se um sistema com reinalação de gases em método circular. A ventilação foi espontânea, eventualmente assistida. Para tal empregou-se um aparelho de anestesia de fabricação da firma Oftec, com filtro reabsorvedor de CO<sub>2</sub> preenchido com cal seccada. O vaporizador

usado (Oftec) era calibrado e possuía compensação para variações de fluxo e temperatura.

Esta técnica anestésica padrão foi utilizada nos seguintes tipos de cirurgia:

Cirurgia Geral .....	18 casos	(35.2%)
Ginecológica .....	13 casos	(25.4%)
Vascular .....	07 casos	(13.7%)
Ortopédica .....	06 casos	(11.7%)
Urológica .....	05 casos	( 0.8%)
Otorrino .....	01 caso	( 1.9%)
Plástica .....	01 caso	( 1.9%)

A duração mínima do ato anestésico cirúrgico foi de 60 minutos e a máxima de 360 minutos. Eis o quadro geral:

Até 120 minutos .....	29 casos	(56.8%)
125 a 180 minutos .....	12 casos	(23.5%)
185 a 240 minutos .....	05 casos	( 9.8%)
245 a 300 minutos .....	03 casos	( 5.8%)
mais de 330 minutos ...	02 casos	( 3.9%)

A apreciação das concentrações de enflurano necessárias para indução e manutenção da anestesia, bem como o gasto por hora do agente, foi feita por simples leitura, no mostrador do vaporizador para a concentração e no visor para o gasto. Procuramos equacionar as influências da duração do ato anestésico cirúrgico e do uso prévio de Inoval com o gasto por hora do agente volátil.

Os efeitos sobre o aparelho cardiocirculatório foram avaliados por apreciação da frequência, intensidade e ritmo do pulso radial, da pressão arterial sistólica e diastólica e do padrão eletrocardiográfico na derivação II naqueles pacientes que foram monitorados (Monitor Fisiológico Tektronix modelo 410). Os efeitos sobre o aparelho respiratório foram analisados pela apreciação da intensidade, ritmo e frequência dos movimentos respiratórios, bem como pelo estudo, com o auxílio do Ventilômetro de Wright, dos volumes corrente e minuto em alguns pacientes. Interferências sobre o relaxamento muscular e S.N.C., rapidez de indução e recuperação e efeito analgésico residual foram avaliadas clinicamente.

Os estudos sobre os efeitos do agente em relação a neoglicogenese, função renal e função hepática foram feitos por dosagens de glicemia (Método de Somogyi-Nelson), do nitrogênio uréico (Método de Wiemer), da creatinina (Método de Mac-Fate) e das transaminases oxalacética e pirúvica

TABELA I  
 CONCENTRAÇÕES DE ENFLURANO UTILIZADOS NOS 51 PACIENTES

		Indução		Manutenção
Caso 1	--	4,0%	-	1,5 % a 2,0%
Caso 2	--	3,5%	--	1,5 %
Caso 3	--	2,0%	--	1,0 %
Caso 4	--	3,0%	--	1,0 %
Caso 5	--	1,5%	--	1,0 %
Caso 6	--	2,0%	--	1,0 %
Caso 7	--	2,5%	-	1,0 % a 1,5%
Caso 8	--	2,5%	--	0,75%
Caso 9	--	2,0%	--	1,0 %
Caso 10	--	1,5%	--	1,5 %
Caso 11	--	3,0%	--	1,5 % a 2,0%
Caso 12	--	2,0%	--	1,0 % a 1,5%
Caso 13	--	3,0%	--	1,0 % a 1,5%
Caso 14	--	2,5%	--	1,75% a 2,5%
Caso 15	--	3,0%	--	2,0 %
Caso 16	--	3,0%	--	1,5 %
Caso 17	--	3,0%	--	0,5 % a 1,0%
Caso 18	--	3,0%	--	2,0 %
Caso 19	--	2,0%	--	1,0 % a 1,5%
Caso 20	--	2,0%	--	1,0 % a 1,5%
Caso 21	--	2,0%	--	1,5 %
Caso 22	--	2,5%	--	1,75%
Caso 23	--	2,5%	--	1,0 % a 1,5%
Caso 24	--	3,0%	--	2,0 %
Caso 25	--	3,0%	--	1,0 % a 1,5%
Caso 26	--	3,0%	--	2,0 %
Caso 27	--	2,0%	--	2,0 %
Caso 28	--	3,0%	--	2,0 %
Caso 29	--	3,0%	--	2,0 %
Caso 30	--	2,5%	--	1,0 %
Caso 31	--	3,0%	--	2,0 %
Caso 32	--	3,0%	--	2,0 %
Caso 33	--	2,5%	--	1,5 %
Caso 34	--	3,0%	--	2,5 % a 3,0%
Caso 35	--	3,0%	--	1,0 %
Caso 36	--	3,0%	--	1,0 % a 1,5%
Caso 37	--	3,0%	--	1,5 %
Caso 38	--	2,0%	--	0,5 % a 1,0%
Caso 39	--	3,0%	--	1,0 % a 1,5%
Caso 40	--	2,0%	--	1,0 %
Caso 41	--	3,0%	--	1,0 % a 1,5%
Caso 42	--	3,0%	--	1,0 % a 1,5%
Caso 43	--	1,5%	--	1,5 %
Caso 44	--	2,0%	--	1,0 % a 1,5%
Caso 45	--	2,5%	--	1,5 %
Caso 46	--	3,0%	--	2,0 %
Caso 47	--	3,0%	--	2,5 % a 3,0%
Caso 48	--	3,0%	--	1,5 %
Caso 49	--	2,0%	--	1,0 %
Caso 50	--	3,0%	--	1,0 % a 1,5%
Caso 51	--	3,5%	--	2,0 %
MÉDIA:		2,6%	--	1,4 %

TABELA II

## GASTO MÉDIO POR HORA DE ENFLUORANO NOS 51 PACIENTE

Caso 1	--	6,4 ml/h
Caso 2	--	21,0 ml/h
Caso 3	—	7,8 ml/h
Caso 4	--	10,2 ml/h
Caso 5	--	5,4 ml/h
Caso 6	--	7,8 ml/h
Caso 7	--	7,3 ml/h
Caso 8	--	12,2 ml/h
Caso 9	--	6,1 ml/h
Caso 10	—	31,3 ml/h
Caso 11	---	6,0 ml/h
Caso 12	--	13,8 ml/h
Caso 13	—	24,5 ml/h
Caso 14	—	20,2 ml/h
Caso 15	--	15,9 ml/h
Caso 16	—	7,5 ml/h
Caso 17	--	10,5 ml/h
Caso 18	—	10,0 ml/h
Caso 19	—	6,2 ml/h
Caso 20	—	9,4 ml/h
Caso 21	✓	7,2 ml/h
Caso 22	~	16,3 ml/h
Caso 23	—	2,5 ml/h
Caso 24	---	7,5 ml/h
Caso 25	---	6,7 ml/h
Caso 26	--	9,3 ml/h
Caso 27	---	18,0 ml/h
Caso 28	---	6,4 ml/h
Caso 29	—	15,0 ml/h
Caso 30	--	9,6 ml/h
Caso 31	---	6,4 ml/h
Caso 32	—	15,0 ml/h
Caso 33	—	9,4 ml/h
Caso 34	--	15,3 ml/h
Caso 35	---	12,5 ml/h
Caso 36	—	8,4 ml/h
Caso 37	—	6,8 ml/h
Caso 38	--	10,4 ml/h
Caso 39	--	10,6 ml/h
Caso 40	--	8,8 ml/h
Caso 41	---	8,5 ml/h
Caso 42	---	7,5 ml/h
Caso 43	--	18,8 ml/h
Caso 44	—	6,5 ml/h
Caso 45	---	9,0 ml/h
Caso 46	---	14,1 ml/h
Caso 47	—	16,0 ml/h
Caso 48	—	9,4 ml/h
Caso 49	—	6,6 ml/h
Caso 50	---	7,7 ml/h
Caso 51	--	5,7 ml/h
MÉDIA	—	10,8 ml/h

(Método de Frankel e Reitman) em amostras de sangue colhidas no pré-operatório, 12 horas e 24 horas após o ato anestésico cirúrgico.

#### RESULTADOS

A tabela I mostra as concentrações de enflurano necessárias para indução e manutenção da anestesia nos 51 pacientes. A média aritmética para a concentração de indução foi 2.6% e para a manutenção foi de 1.4%.

O gasto médio por hora de enflurano nos diferentes pacientes pode ser apreciado na tabela II. A média aritmética foi de 10.8 ml/hora.

Quando equacionamos o gasto médio de enflurano com a administração prévia de Inoval deduzimos que há uma apreciável redução nas necessidades do agente volátil (Tabela III).

TABELA III

MÉDIA ARITMÉTICA DO GASTO MÉDIO/HORA DE ENFLUORANO DIVIDINDO-SE OS PACIENTES EM 2 (DOIS) GRUPOS: SEM USO E COM USO DE INOVAL

Sem Inoval (21 casos) .....	13.1 ml/h
Com Inoval (30 casos) .....	9.0 ml/h

Supúnhamos que quanto maior o tempo de anestesia, menor seria o gasto médio por hora da droga. Entretanto, o relacionamento do gasto médio por hora da droga com a duração do ato anestésico cirúrgico, que pode ser apreciado na tabela IV, não confirmou a suposição inicial.

TABELA IV

GASTO MÉDIO POR HORA DE ENFLUORANO VERSUS TEMPO DE ANESTESIA

Até 120 minutos (29 casos) .....	11.8 ml/h
125 a 240 minutos (17 casos) .....	8.7 ml/h
245 a 360 minutos (05 casos) .....	11.8 ml/h

O relacionamento do gasto médio por hora de enflurano, com a duração do ato anestésico cirúrgico na ausência ou na vigência do uso de Inoval está contido na tabela V.

Vamos relatar a seguir nossas impressões a respeito dos efeitos do enflurano sobre o aparelho cardiocirculatório, aparelho respiratório, junção neuromuscular, sistema nervoso central, poder de indução e recuperação e analgesia residual.

TABELA V

**GASTO MEDIO POR HORA DE ENFLORANO VERSUS TEMPO DE ANESTESIA COM E SEM USO DE INOVAL**

	Sem Inoval	Com Inoval
120 minutos .....	16,0 ml/h	9,4 ml/h
125 a 240 minutos .....	9,3 ml/h	8,5 ml/h
245 a 360 minutos .....	12,2 ml/h	10,2 ml/h

Com a técnica anestésica e as concentrações de enflorano utilizadas, apreciamos uma razoável estabilidade dos níveis tensionais e da freqüência do pulso. Sempre que, de forma intencional, aprofundávamos o plano da anestesia aumentando a concentração do agente seguia-se queda tensional, facilmente revertida pela superficialização da anestesia. Esta queda tensional era tanto mais intensa quanto maior fosse a concentração utilizada e mais profunda a anestesia. Também não notamos alterações significativas para o lado do aparelho respiratório. Volume corrente e freqüência respiratória mantiveram-se dentro dos limites da normalidade em plano cirúrgico de anestesia.

A droga parece possuir propriedades bloqueadoras da junção neuromuscular, propiciando relaxamento muscular aceitável.

Tremores de extremidades em cães, quando de planos profundos de anestesia, foram relatados por Virtue e col. (8). Também Lebowitz e col. (4), encontraram estes fenômenos em cerca de 7% dos seus pacientes. Nos nossos doentes não tivemos oportunidade de apreciar tal sintomatologia.

O agente propiciou indução rápida, atingindo-se prontamente plano cirúrgico de anestesia. O despertar é precoce, isento de analgesia residual. Necessidade de administração de analgésicos no pós-anestésico é imediata em grande número de pacientes.

Os resultados da glicemia (tabela VI) evidenciaram um aumento de açúcar no sangue nas primeiras 12 horas de cerca de 50% do valor inicial.

TABELA VI

**VALORES MÉDIOS DA GLICEMIA NO PRÉ ANESTÉSICO, 12 E 24 HORAS APÓS O ATO ANESTÉSICO CIRÚRGICO**

Glicemia pré operatória .....	88 mg%
Glicemia de 12 horas .....	128 mg%
Glicemia de 24 horas .....	92 mg%

Os valores da creatinina, da uremia e das transaminases nos revelaram ausência de dano renal ou hepático nos nossos pacientes. Estes dados serão divulgados, analisados e discutidos em publicação futura.

## DISCUSSAO

Embora do ponto de vista estrutural o enflurano assemelha-se ao metoxiflurano, suas propriedades físico químicas são bem mais próximas das do halotano. (Tabela VII) Isto explica a semelhança clínica entre os dois agentes.

TABELA VII  
PROPRIEDADES FISICO QUIMICAS DO ENFLUORANO, HALOTANO  
E METOXIFLUORANO

	HALOTANO	ENFLUORANO	METOXIFLUORANO
Aspecto	Incolor, Transparente	Incolor, Transparente	Incolor, Transparente
Odor	Agradável	Agradável	Agradável
Inflamabilidade	Não	Não	Não
Peso Molecular	197.4	184.5	165.9
Ponto de Ebulição (a 760 mm/Hg)	50.2°C	56.5°C	104.65°C
Pressão de vapor (a 20°C)	243 mm/Hg	180 mm/Hg	25 mm/Hg
Coefficiente de partição a 37°C			
Água/Gás	0.74	0.78	4.5
Sangue/Gás	2.30	1.91	13
Óleo/Gás	224	98.5	400

A quantidade necessária de enflurano para conduzir-se uma anestesia não difere muito da do halotano, sendo significativamente maior que as quantidades necessárias de metoxiflurano. Da mesma forma as concentrações de indução e manutenção assemelham-se mais às empregadas com o halotano. As nossas cifras assemelham-se às descritas por Lebowitz e cols (4).

Os efeitos sobre o aparelho cardiocirculatório por nós apreciados também o foram por Virtue e col. (8), estudando cães, Botty e col. (1) e Dobkin e col. (3), estudando a espécie humana. Botty e col. (1) e Lebowitz e col. (4) chamam a atenção para uma relativa estabilidade da frequência do pulso, mesmo quando do aparecimento de hipotensões. Skovsted e Price (7) pesquisando os efeitos do enflurano na pressão arterial, admitem que o mecanismo da hipotensão que se observa em planos profundos de anestesia é semelhante ao descrito para o halotano. A atividade simpática está bloqueada e pelo menos parte da depressão cardiovascular observada deve-se a esta redução da atividade simpática.

Em relação aos tremores de extremidades descritos, especialmente quando da concomitância de plano profundo de anestesia e hipoventilação, Lebowitz e col. (5), investigando alterações eletroencefalográficas durante administração do agente, os atribui a uma irritação do sistema nervoso central produzida pelo enflurano.

O aumento em 50% dos valores da glicemia observados nas primeiras doze horas foi também descrito por Dobkin e col. (2). Entretanto os nossos achados não nos permitem atribuir aumento da neoglicogênese às custas do agente anestésico. Isto porque, ao lado do natural "stress" cirúrgico que de per se determina elevação das taxas de açúcar no sangue, também não proscrevemos infusão de solução glicosada no pré e pós-operatório imediato. Oyama e col. (6) descrevem para anestesia com enflurano, antes do início do ato cirúrgico, discreta mas significativa diminuição dos níveis de cortisol. Contudo esta depressão é incapaz de bloquear a estimulação adrenocortical causada pelo ato cirúrgico.

Deixaremos de comentar os efeitos do enflurano sobre a função hepática e função renal por ser motivo de publicação posterior. Apenas lembraremos que, em cães, Virtue e col. (8) também não encontraram alterações na SGOT, SGPT, ureia e creatinina diferentes das encontradas com halotano, fluoroxeno e metoxiflurano.

## SUMMARY

## OUR EXPERIENCE WITH ENFLURANE, A NEW VOLATILE ANESTHETIC AGENT

Enflurane was used as the principal anesthetic agent in 51 patients according an established technique. This drug permitted a fast induction and recovery, without major side-effects and post-anesthetic analgesia. There was a relative cardiovascular and respiratory stability. Blood sugar levels did not change during anesthesia.

This drugs presents a marked similarity with halothane in its partial vapour pressure, blood/gas solubility coefficient, anesthetic potency as well as clinically. But beeing an ether like methoxyflurane it does present some of the advantages of ethers, combining the useful properties of cardiac stability to other desirable actions of halothane, in the same anesthetic agent. Concentrations used for induction and maintenance, as well as the amounts used per hour with and without Innovar are reported.

## REFERENCIAS

1. Botty C, Brown B, Stanley V and Stephen C R — Clinical experiences with compound 347, a halogenated anesthetic agent. *Anesth & Analg* 47:499-505, 1968.
2. Dobkin A B, Heinrich R G, Israel J S, Levy A A, Neville J F and Ounkasem K — Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation agent: Compound 347 ( $\text{CHF}_2\text{-O-CF}_2\text{-CHFCl}$ ): *Anesthesiology*, 29:275, 1968.
3. Dobkin A B, Nishioka K, Gengaje D B, Kim D S, Evers W and Israel J S — Ethrane (Compound 347) Anesthesia: A clinical and laboratory review of 700 cases. *Anesth & Analg* 48:477, 1969.
4. Lebowitz M H, Blitt C D, Dillon J B — Clinical investigation of compound 347 (Ethrane): *Anesth & Analg* 49:1-10, 1970.
5. Lebowitz M H, Blitt C D, Dillon J B — Enflurane — induced central nervous system excitation and its relation to carbon dioxide tension. *Anesth & Analg* 51:355-363, 1972.
6. Oyama T, Matsuki A, Kudo B S — Effect of Ethrane anesthesia and surgical operation on adrenocortical function: *Canad. Anaesth Soc J* 19:394, 1972.
7. Skovsted P, Price H L — The effects of ethrane on arterial pressure preganglionic sympathetic activity, and barostatic reflexes: *Anesthesiology* 36:257, 1972.
8. Virtue R W, Lund L O, Phelps M, Vogel J H K, Beckintt H and Heron M Difluoromethyl 1,7,2-trifluoro-2-chlorethyl ether as an anaesthetic agent: results with dogs and a preliminary note on observations in man. *Canad. Anaesth Soc J* 13:233-241, 1966.