

“Quo Vadis”, Desflurano e Sevoflurano?

Nilton Bezerra do Vale, TSA ¹

Vale NB - Quo Vadis, Desflurane and Sevoflurane?

KEY WORDS: ANESTHETIC, Volatile: desflurane, sevoflurane

A anestesia inalatória alcançou substanciais avanços nos últimos 40 anos com o advento de três agentes halogenados: o hidrocarboneto halotano (HALO) e os éteres enflurano (ENF) e isoflurano (ISO), já que o metoxiflurano está em desuso em função de sua nefrotoxicidade flúor-dependente. No entanto, em que pese a alta potência, o atual conhecimento farmacocinético, a utilização de vaporizadores calibrados e analisadores de gases, a estreita margem de segurança entre propriedades anestésicas e efeitos cardiovasculares ainda é um fator preocupante na prática anestésica. As concentrações para atingir uma profundidade anestésica adequada podem resultar em grave hipotensão arterial por desequilíbrio simpático em função do binômio depressão miocárdica (HALO, ENF) e relaxamento da musculatura lisa vascular (ISO)¹⁻⁷. Os atuais agentes halogenados são responsáveis pelo atual estágio de desenvolvimento da anestesiologia brasileira em função do hábil controle do profissional em utilizar a anestesia inalatória em alto ou baixo fluxo, maximizando as vantagens e minimi-

zando as desvantagens dos três halogenados (vide quadro I, II, III). A partir de 1987, estão sendo utilizados dois novos éteres halogenados que podem apresentar potenciais vantagens para o anestesista: o desflurano (DES) estudado nos Estados Unidos desde 1965 (Terrel) e sevoflurano (SEVO) sintetizado nos EUA em 1971 e mais amplamente estudado no Japão a

Quadro I - Halotano.

Vantagens	Desvantagens
Indução Suave	Corrosivo de Plástico (Timol)
Mais Potente Analgesia	Adsorção à Borracha
Compatível com Asma Brônquica	Depressor Cardíaco
	Hepatite
	Hipertermia Maligna
	Miorrelaxamento Uterino
	Interação de Risco: Adrenalina, Bloqueador β , Amiodarona, Antagonista de canal de Ca^{++} , Anorético, Tricíclico, I-Dopa, Bupivacaína, Cocaína, IMAO, Pancurônio
	Interferência na Camada de Ozônio ?

Segundo vários autores: 3,4,8-10,12

Quadro II - Enflurano.

Vantagens	Desvantagens
Potente Analgesia	Depressor Cardíaco
Miorrelaxante	Convulsivante
	Nefrotóxico (F^-)
	Miorrelaxante Uterino
	Hipertermia Maligna
	Interação de Risco: Adrenalina, Bloqueador β , Verapamil, Fenobarbital, Isoniazida

Segundo vários autores: 3,4,8-10

* Trabalho realizado no Depto de Biofísica e Farmacologia da UFRN
1 Anestesiologista

Correspondência para Nilton Bezerra do Vale
Av Getúlio Vargas 550/201
Petrópolis
59012-360 Natal - RN

Apresentado em 27 de abril de 1994
Aceito para publicação em 26 de julho de 1994

© 1994, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Quadro III - Isoflurano.

Vantagens	Desvantagens
Não arritmogênico às CA	Taquicardia
Potente Analgésico	Hipotensão (< resistência vascular periférica)
Miorrelaxante	Síndrome de <i>Roubo Coronariano</i>
Neurocirurgia	Hipertermia Maligna Custo Elevado Interação de Risco: Nifedipina, Bloqueador α_1 , Vasodilatador, Clonidina, Prazosin

Segundo vários autores: 3,4,10-12

partir de 1987 (Wallin)¹⁻⁷.

Em 1956, a introdução do halogênio na molécula do hidrocarboneto encerrou a busca farmacológica de fabricar agente inalatório não inflamável (HALO). No sentido de controlar o efeito arritmogênico dos éteres, mudaram-se na molécula do líquido volátil os átomos de cloro ou bromo para flúor (mais eletronegativo), obtendo-se novos compostos com menor lipossolubilidade e potência, mas com maior estabilidade e volatilidade (fig 1). Infelizmente, como estas mudanças moleculares são resultados de anos de pesquisa em química fina, os novos agentes representam inicialmente um pesado ônus financeiro para o orçamento hospi-



Fig 1 - A maior segurança dos novos anestésicos éteres halogenados inalatórios introduzidos na prática clínica acompanha-se de uma crescente diminuição da potência analgésica.

tal.

Mesmo com a introdução dos novos éteres halogenados (DES e SEVO) em nosso meio, ainda continuarão as pesquisas em busca do anestésico inalatório *ideal* cujas pro-

- Ø1. Misturas não inflamáveis ou explosivas no ar, O₂ ou N₂O
 - Ø2. Estabilidade molecular à luz e à cal (sem preservativo)
 - Ø3. Potente em alta concentração de O₂
 - Ø4. Baixa solubilidade sangüínea e nas borrachas
 - Ø5. Odor agradável e não irritante das vias aéreas
 - Ø6. Biotransformação nula
 - Ø7. Depressão cardiovascular e respiratória mínimas
 - Ø8. Analgesia, hipnose, amnésia reversíveis
 - Ø9. Miocárdio não sensibilizado às catecolaminas (CA)
 - Ø10. Baixo Custo
- e

riam⁸:

Em função das propriedades acima citadas, a proporção em escala decrescente de um potencial anestésico ideal entre os halogenados disponíveis seria: SEVO=DES=ISO>ENF>HAL.

Características Físico-Químicas

Permitem conhecer melhor as propriedades dos dois novos éteres (SEVO e DES)

Quadro IV - Características Físico-Químicas dos Halogenados.

Anestésicos	DES	SEVO	ISO	ENF	HALO
Peso molecular	168,0	200,0	184,0	184,0	197,0
Ponto de Ebulição (°C)	23,5	58,5	48,5	56,5	50,2
Pressão de Vapor (mmHg)	664,0	160,0	238,0	175,0	241,0
Partição Sangue/gás	0,42	0,6	1,4	1,9	2,5
Partição gordura-gás	27,0	48,0	45,0	49,0	51,0
Partição óleo-gás	19,0	53,4	90,8	98,5	224,0
Estabilizador	-	-	-	-	timol
Estável em Cal Sodada	sim	Não	sim	sim	sim
Odor pungente	Sim	não	Sim	não	não

Segundo vários autores: 1-7,12-18

em comparação com os três tradicionais halogenados (vide quadro IV).

1. O baixo ponto de ebulição do DES (22,8 °C a 1 atm) exige vaporizador especial capaz de aquecer o anestésico por mecanismo elétrico e mantê-lo a uma temperatura constante de 39 °C para produzir pressão de vapor constante. Os limites de concentração situam-se entre 1 e 18% à calibração estável para fluxos entre 0,2 a 10 L/min a 22 °C. Se há falha elétrica, adiciona-se um alarme (bateria)

e um sistema de segurança bloqueia a saída accidental do vapor, pois redução da temperatura leva a uma concentração inspirada menor^{1,2,13}. Adição de N₂O pode reduzir a saída do vapor por redução da viscosidade¹³.

2. O menor coeficiente de partilha e a alta pressão de vapor explicam o mais rápido despertar do DES dentre os demais halogenados; a baixa solubilidade sangüínea, assegurando captação e eliminação rápidas, justifica a melhor qualidade da indução do SEVO sobre o ISO, além da ausência do odor pungente^{1,2,7,12}.
3. O baixo coeficiente de partição óleo/gás explica as mais altas CAM dentre os halogenados: DES 6% e SEVO 2%, o que pode ser contornado com associação a opióides, N₂O ou benzodiazepínicos¹⁴. No entanto, apresentam vantagens em relação à partilha borracha/gás: HAL>ENF>ISO>SEVO>DES⁹.
4. A degradação do SEVO em olefinas (substância A e B) na cal sodada aumenta quando a temperatura atinge 23 °C (máxima a 65 °C). O aquecimento também eleva o consumo do halogenado. Em ratos, elevação do composto A acima de 331 ppm por mais de 3 horas provocou lesão renal. A escala decrescente dos halogenados em relação à estabilidade na cal sodada aquecida seria: DES= ISO= ENF> HAL> SEVO¹³⁻¹⁸.

Efeitos sobre Sistemas de Eliminação

1. Pulmões - DES e SEVO são depressores dose-dependentes da respiração com elevação conseqüente da PaCO₂. SEVO permite indução suave (ventilação assistida), inclusive com intubação sem o uso de bloqueadores neuromusculares^{7,18}. O DES está contra-indicado na indução inalatória em anestesia pediátrica, a não ser com medicação pré-anestésica pesada ou associação com o N₂O¹⁸⁻²¹. A

rápida recuperação na anestesia do DES decorre de sua baixa solubilidade no sangue e no cérebro. Esta mesma propriedade justifica a indução e recuperação mais rápidas do SEVO em relação ao ISO. Na realidade, a depuração dos halogenados pelos pulmões no ar expirado é a principal via de eliminação^{1,2,12,18-20}.

2. Biotransformação Hepática - O metabolismo das enzimas hepáticas pode contribuir para a eliminação dos halogenados ou para aumento de sua toxicidade²². A alta estabilidade molecular do DES é atestada por sua resistência à metabolização hepática (< 0,02%), o que minimiza o risco de hepatite *tipo halotano*²³. Embora a maioria dos halogenados diminua a fluxo sangüíneo hepático, o SEVO aumenta-o em até 60%. Ao contrário do que ocorre na metabolização do ENF no citocromo P450, em que há aumento do íon fluoreto, em particular nos obesos e naqueles sob tratamento com indutores como isoniazida, fenobarbital e etanol, o aumento de F⁻ provocado pelo SEVO não determina nefrotoxicidade. A escala decrescente de formação de F⁻ no cit P450 seria: DES<ISO<SEVO<ENF^{11,22-29}.
3. Efeito renal - Os halogenados, com exceção do SEVO, reduzem o fluxo sangüíneo renal, comprometendo a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal efetivo. O aumento hepático de F⁻ inorgânico no metabolismo do ENF contribui para sua nefrotoxicidade, sobretudo nos obesos ou nos que estejam em uso de isoniazida por aumento da N-acetil-glicosilase, como referido acima. No entanto, o aumento do F inorgânico pelo SEVO não apresenta nefrotoxicidade aparente *in anima nobile*^{11,22-29}.

Efeitos dos Anestésicos sobre Diferentes Sistemas

1. Musculatura Esquelética - Os halogenados provocam miorelaxamento em função da CAM utilizada⁷. SEVO permite inclusive intubação oro-traqueal (IOT) sem uso prévio de bloqueadores neuromusculares (BNM). A escala decrescente da capacidade de potenciar o efeito relaxante dos BNM seria: ISO=SEVO=DES>ENF>HALO³⁰⁻³³.
2. Sistema Cardiovascular (SCV) - Apesar do efeito inotrópico negativo, DES e SEVO apresentam boa estabilidade hemodinâmica em adultos e crianças, sendo a hipotensão arterial e a taquicardia menores em relação ao ISO³⁴⁻³⁸. Ao lado do efeito irritante das vias aéreas superiores (VAS), o DES eleva a vasopressina circulante e promove estimulação simpática na indução, com risco de alteração hemodinâmica no cardíaco descompensado, no portador de bócio tóxico, ou na anestesia para cirurgia do feocromocitoma³⁸. Apesar de ser tema controverso, o ISO pode provocar a *síndrome do roubo coronariano*, através de efeito similar à adenosina nos pequenos ramos coronarianos epicárdicos, com desvio sangüíneo para a área miocárdica sadia. O SEVO atua nos pequenos e também maiores ramos coronarianos, similar à nitroglicerina, não provocando este desvio do fluxo sangüíneo prejudicial no coronariopata³⁶. DES e SEVO não sensibilizam o miocárdio à arritmogenicidade das catecolaminas (CA), assemelhando-se ao ISO. A capacidade de

aumentar a responsividade miocárdica ao efeito β das CA seria em escala crescente: HALO>ENF>ISO= DES > SEVO^{5,12,39-46} (vide quadro V).

3. Sistema Nervoso Central (SNC) - SEVO e DES diminuem a taxa metabólica do cérebro e reduzem o traçado do EEG. O SEVO a 0,8% MAC mantém a autorregulação cerebral, apresentando efeito sobre o fluxo sangüíneo cerebral similar ao do ISO⁴⁷. Trabalhos experimentais demonstram que o SEVO também reduz a isquemia focal cortical e subcortical⁴⁹. Aliados a uma hiperventilação controlada, constituem-se numa boa opção para neurocirurgia, pois aumentam menos a pressão intracraniana (PIC) do que o HALO e ENF⁴⁷⁻⁵¹.

Fatores Intervenientes

1. Idade - A criança necessita maior CAM do anestésico halogenado: 9% para DES e 2,5% para SEVO no lactente; CAM do SEVO para recém-nato: 3,3%. A CAM está reduzida no idoso: 5,1% para DES e 1,4% para SEVO, respectivamente⁵²⁻⁵⁵.
2. Ritmo Circadiano - Há evidências experimentais demonstrando a maior potência dos halogenados na fase noturna do paciente sincronizado (período de repouso)⁵⁶.
3. Temperatura - O aumento de temperatura contribui para o maior consumo do SEVO e, sobretudo, do DES devido ao baixo ponto de ebulição^{1,5,12}.
4. Patologias - Obesidade e Nefropatia - Evitar SEVO^{24,25,28}. Feocromocitoma, Hipertireoidismo - Evitar DES^{38,57}.
5. Interações Medicamentosas -
 - a) N₂O - O óxido nitroso (66%) reduz a CAM de todos os halogenados. No paciente idoso, a associação com o DES reduz drasticamente para 1,6%, aumentando potencial risco de parada cardíaca ou dano cerebral^{10,53}.
 - b) Bloqueadores Neuromusculares (BNM) - Os halogenados potenciam os *curares*;

Quadro V - Dosagem de adrenalina para produzir arritmias ventriculares no homem

Anestésico dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Epinefrina	Referência
Éter	10,0 - 20,0	Katz et al, 1962
Halotano	1,7 - 2,1	Katz et al, 1972
Enflurano	4,1 a 10,0	Johnston et al, 1976
Isoflurano	6,0 a 9,0	Johnston et al, 1976; Navarro, 1994
Sevoflurano	11,0	Imamura e Ikeda, 1987
Desflurano	7,0	Moore et al, 1993; Weiskopf et al 1987

o grau de miorelaxamento transoperatório segue a seguinte escala decrescente:

DES=SEVO=ISO>ENF>HALO^{12,30-33}.

- c) Hipnótico-Analgésico - A tempestuosa indução inalatória com DES pode ser minimizada com medicação pré-anestésica à base de fentanil (1 µg/kg) + midazolam (0,04 mg/kg)¹⁸. DES e SEVO reduzem a eliminação hepática do diazepam⁵⁸.
- d) Epinefrina - Similar ao ISO, a epinefrina é menos arritmogênica na interação com DES (>7 µg/kg) e com o SEVO (> 11 µg/kg)^{10,39-46}.
- e) Agonista α₂ - O DES mantém mais estável a pressão arterial do que o ISO em sua interação com a dexmedetomidina, por atuar menos na resistência vascular periférica total⁵⁹.
- f) Halotano - Presta-se para indução inalatória de criança antes de se introduzir DES para manutenção de plano anestésico mais profundo^{19,55}.

No sentido didático de permitir uma visão sinóptica das propriedades farmacológicas dos halogenados tradicionalmente empregados na prática anestesiológica com os novos

Quadro VI - Características Farmacológicas Comparadas

	DES	SEVO	ISO	ENF	HALO
CAM (5) ED50	6,00	2,0	1,1	1,6	0,7
ED95	10,00	2,6	1,6	1,8	0,9
Metabolismo hepático (%)	0,02	2,0	0,2	2,0	20,0
Fluxo sanguíneo hepático		> 70%			< 16%
Latência para Hipertermia Maligna em suíno (min)	65,00	-	48	-	20
Aumento de F' (cit P450)	+/-	+++	+	+	+
Nefrotoxicidade	não	não?		sim	
Fluxo sanguíneo (FS) renal		0			< 18%
Rapidez de despertar	Sim	sim	não	não	não
Indução suave	não	sim	não		Sim
Redução do DC	+/-	+	+	+++	+++
< Redução da RVPT		+	+++		
Fluxo coronariano		0	< 21%		
Arritmias às CA (β ₁)	+	+	+	+	+++
FS cerebral a 1 CAM	> 63%	=	=	=	> 35%
Aumento da PIC	0	0	+	+++	+++

Segundo vários autores: 1-7, 12, 13, 15, 23, 24, 29, 32-37, 44, 48, 54

éteres halogenados, várias características farmacológicas e anestésicas estão comparadas no quadro VI.

Considerações Finais

O alto custo do DES pode ser contornado parcialmente pela redução do fluxo basal⁶⁰. A anestesia ambulatorial constitui-se no apanágio do DES em função do rápido despertar: o paciente diz seu nome mais rápido (9 min) do que com o emprego do propofol (10 min)⁶¹⁻⁶⁴. O DES também se constitui em boa opção para nefro e hepatopata²⁸. Pode ser usado com segurança na cirurgia cardíaca associado a baixas doses de fentanil⁶⁵. Também pode provocar hipertermia maligna, embora com menos frequência em relação ao HALO⁶³.

O SEVO deve ser evitado em circuito fechado em função de sua instabilidade na cal sodada. Além de se mostrar melhor indicado do que o ISO no coronariopata, pode ser seu substituto na anestesia do asmático e em neurocirurgia^{12,47-51}. Na anestesia pediátrica não há necessidade de uso prévio de atropina^{12,39}. A indução inalatória com ventilação assistida (SEVO a 4,5%) é melhor e mais rápida (54 s) do que a executada sob ventilação espontânea (108 s)²⁰.

Os quadros VII e VIII representam didaticamente as vantagens e desvantagens no emprego clínico do DES e SEVO:

Quadro VII - Sevoflurano.

Vantagens	Desvantagens
Indução Rápida e Boa Recuperação	Custo alto
Não Arritmogênico às CA	Baixa potência
Menos Taquicardia e Hipotensão que ISO	Incompatível com Cal Sodada Aquecida >22 °C
Sem roubo coronariano	Aumento de F ⁻ (nefrotoxicidade?)
Opção para Neurocirurgia	Hipertermia Maligna
Anestesia Pediátrica - Odor Agradável; sem Atropina	Interação de Risco: isoniazida, agonista α2
Miorrelaxamento	
Metabolismo Hepático - 2,0%	

Segundo vários autores: 3,5,7,9-20-22,34-37,46,41,50,52-55,60,62

Quadro VIII - Desflurano

Vantagens	Desvantagens
Despertar Ultrarápido (9 min)	Odor Desagradável
Metabolismo Hepático - 0,02%	Péssima Indução Pediátrica
Não arritmogênico às CA	Instável acima de 23 °C
Não Hipotensor na Indução	Vaporizador Especial
Rara Hipertermia Maligna	Baixa Potência Analgésica
Anestesia Ambulatorial	Elevado Custo
Anestesia do Cirrótico	Interação de Risco: agonista α2 - hipotensão; N ₂ O a 66% reduz CAM a 2%; midazolam nasal (risco de delírio ao despertar)
	Risco na Anestesia do Feocromocitoma e Hipertireoidismo

Segundo vários autores: 1,2,4,6,13,18,23,28,32,37,40-43,49,52,57,59-65

Em resumo, podemos afirmar que apesar do alto custo e da necessidade de vaporizador especial, o DES tem sua maior indicação na anestesia ambulatorial. A baixa potência é compensada pela menor solubilidade no sangue e no cérebro, permitindo um bom controle da profundidade anestésica, bem como o mais rápido despertar entre os agentes inalatórios disponíveis, sem o risco da hipóxia de difusão do N₂O. No entanto, seu odor de-

sagradável dificulta uma rápida indução inalatória na anestesia pediátrica a não ser com medicação pré-anestésica adequada. O SEVO pode ser substituído do ISO, pois possui odor mais agradável, apresenta efeito similar no fluxo sanguíneo cerebral e não provoca a *síndrome do roubo coronariano*. No entanto, apresenta desvantagem farmacocinética de maior metabolismo hepático e aumento de flúor em pacientes obesos com potencial nefrotoxicidade, além de não se prestar para uso em circuito fechado (instável na cal sodada).

Vale NB - "Quo Vadis", Desflurano e Sevoflurano?

UNITERMOS: ANESTÉSICOS, Voláteis: desflurano, sevoflurano

REFERÊNCIAS

- Eger II EI - Partition coefficients of 1-653 in human blood, saline, and olive oil. *Anesth Analg*, 1987; 69: 971-973.
- Eger II EI - Desflurane and human pharmacology: Aspects of kinetics, safety, and MAC. *Anesth Analg*, 1992; 75: S3-S9.
- Nocite JR - Novos agentes inalatórios. *Rev Bras Anesthesiol*, 1992; 42: 387-392.
- Sear JW - Practical treatment recommendations for the safe use of anesthetics. *Drugs*, 1992; 43: 54-68.
- Wallin RF, Regan BM, Napoli MD et al - Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg*, 1975; 54: 758-765.
- Lee CM, Kwan WF, Tsai SK, Chen BJ, Cheng M . A clinical assessment of desflurane anaesthesia and comparison with isoflurane. *Can J Anaesth*, 1993; 40: 487-494.
- Katoh T, Ikeda K - The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. *Anesthesiology*, 1987; 66: 301-304.
- Heijke S, Smith G - Question for the ideal anaesthetic agent. *Br J Anaesth*, 1990; 64: 3-6.
- Targ TS, Yasuda N, Eger II EI - Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane and halothane in plastics and rubber composing a conventional anesthetic circuit. *Anesth Analg*, 1989; 69: 218-225.
- Christensen LQ, Bonde J, Kampmann JP - Drug interactions with inhalational anaesthetics. *Acta Anaesth Scand*, 1993; 37: 231-244.
- Malan TP, Kadota Y, Mata H, Frink EJ, Brown BR - Renal function after sevoflurane or enflurane anesthesia in the fischer 344 rat. *Anesth Analg*, 1993; 77: 187-821.
- Marshall BE, Longnecker DE - General anesthetics, em: AG Gilman, TW Rall, AS Nies, P Taylor (ed) Goodman and Gilman's. *The pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. Parganom Press, N York, 1990.
- Weiskopf RB, Sampson D, Moore MA - The desflurane TEC 6 Vaporizer - Design, design considerations and performance

- evaluation. *Br J Anaesth*, 1994;72: 474-479.
14. Kikura M, Ikeda K - Comparison of effects of sevoflurane/nitrous oxide and enflurane/nitrous oxide on myocardial contractility in humans - Load-independent and non invasive assessment with transesophageal echocardiography. *Anesthesiology*, 1993; 79: 235-243.
 15. Strum DP, Johnson BH, Eger II EI - Stability of sevoflurane in soda lime. *Anesthesiology*, 1987; 67: 779-781.
 - 16 - Bito H, Ikeda K - Closed-circuit anesthesia with sevoflurane in humans - Effects on renal and hepatic function and concentration of breakdown products with soda lime in the circuit - *Anesthesiology*, 1994; 80: 71-76.
 17. Gonsowsky CT, Laster MJ, Eger EI, Ferrel LD, Kerschmann RL - Toxicity of compound-A in rats. Effect of increasing duration of administration. *Anesthesiology*, 1994;80: 556-573.
 18. Kelly RE, Hartman GS, Embree PB, Sharp G, Artusio JF - Inhaled induction and emergence from desflurane anesthesia in the ambulatory surgical patient - the effect of premedication. *Anesth Analg*, 1993; 77: 540-543.
 19. Taylor RH, Lerman J - Induction, maintenance and recovery characteristics of desflurane in infants and children. *Can J Anaesth*, 1992; 39: 6-13.
 20. Yurino M, Kimura H - Induction of anesthesia with sevoflurane, nitrous oxide, and oxygen - a comparison of spontaneous ventilation and vital capacity rapid inhalation induction (VCR II) techniques. *Anesth Analg*, 1993; 76: 598-601.
 21. Dol M, Ikeda K - Airway irritation by volatile anaesthetics during brief inhalation - Comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth*, 1993; 40: 122-126.
 22. Kikuchi H, Morio M, Fujii K - Clinical evaluation and metabolism of sevoflurane in patients. *Hiroshima J Med Sci*, 1987; 36: 93-103.
 - 23- Holmes MA, Weiskopf RB, Eger II EI, Johnson BH, Rampil IJ - Hepatocellular integrity in swine after prolonged desflurane (I-653) and isoflurane anesthesia: evaluation of plasma alanine aminotransferase activity. *Anesth Analg*, 1990; 71: 249-253.
 24. Higuchi H, Satoh T, Arimura S, Kanno M, Emdoh R - Serum inorganic fluoride levels in mildly obese patients during and after sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*, 1993; 77: 1018-1021.
 25. Holaday DA, Smith FR - Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology*, 1981; 54: 100-106.
 26. Kharasch ED, Thummel KE - Identification of cytochrome-P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology*, 1993; 79: 795-807.
 27. Elliot RH, Strunin L - Hepatotoxicity of volatile anaesthetics. *Br J Anaesth*, 1993; 70: 339-348.
 28. Zaleski L, Abello D, Gold MI - Desflurane versus isoflurane in patients with chronic hepatic and renal disease. *Anesth Analg*, 1993; 76: 353-356.
 29. Frink EJ, Malan TP, Isner J, Brown EA, Morgan SE, BR Brown - Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*, 1994; 80: 1019-1025.
 30. Caldwell JE, Laster MJ, Magorian T, Heier T, Yasuda N, Lynam DP, Eger II EI, Weiskopf RB - The neuromuscular effects of desflurane alone and combined with pancuronium or succinylcholine in humans. *Anesthesiology*, 1991; 74: 412-418.
 31. Itagaki T, Tai K, Katsumata N, et al - A clinical and experimental study on potentiation with sevoflurane of neuromuscular blocking effects of vecuronium and pancuronium. *Masui*, 1988; 37: 943-954.
 32. Kelly RE, Lien CA, Savarese JJ, Belmont MR, Hartman GS, Russo JR, Hollmann C - Depression of neuromuscular function in a patient during desflurane anesthesia. *Anesth Analg*, 1993; 76: 868-871.
 33. Morita T, Tsukagoshi H, Sugaya T, Yoshikawa D, Fujita T - The effects of sevoflurane are similar to those of isoflurane on the neuromuscular block produced by vecuronium. *Br J Anaesth*, 1994; 72: 465-467.
 34. Crawford MW, Lerman J, Saldivia V, Carmichael FJ - Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. *Anesth Analg*, 1993; 75: 100-1006.
 35. Kazama T, Ikeda K - Comparative cardiovascular effects of sevoflurane with halothane and isoflurane. *J Anesth*, 1988; 2: 63-68.
 36. Nakamura K, Toda H, Hatano Y, Mori - Comparison of the direct effects of sevoflurane, isoflurane and halothane on isolated canine coronary arteries. *Can J Anaesth*, 1993; 40: 257-261.
 37. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Waritier DC - Evaluation of myocardial contractility in the chronically instrumented dogs with intact autonomic nervous system function - Effects of desflurane and isoflurane. *Acta Anaesth Scand*, 1993; 37: 203-210.
 38. Weiskopf RB, Moore MA, Eger EI, Noorani M, McKay L, Chortkoff B, Hart PS, Damask M - Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in man. *Anesthesiology*, 1994;80: 1035-1045.
 39. Imamura S, Ikeda K - Comparison of epinephrine-induced arrhythmogenic effects of sevoflurane with isoflurane and halothane. *J Anesth*, 1987; 1: 62-68.
 40. Moore MA, Weiskopf RB, Eger EI, Wilson C, Lu G - Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*, 1993; 79: 943-947.
 41. Weiskopf RB, Eger II EI, Holmes MA et al - Epinephrine-induced premature ventricular contractions and changes in arterial blood pressure and heart rate during I-653, isoflurane, and halothane anesthesia in swine. *Anesthesiology*, 1989; 70: 293-298.
 42. Weiskopf RB, Eger II EI, Holmes MA, Rampil IJ, Johnson BH, Yasuda N, Targ AG - Epinephrine-induced premature ventricular conduction and changes in arterial blood pressure and heart rate during I-653, isoflurane and halothane anesthesia in swine. *Anesthesiology*, 1989; 70: 293-298 .
 43. Katz RL, Katz GJ - Surgical infiltration of pressor drugs and their interaction with volatile anaesthetics. *Br J Anaesth*, 1966; 38: 712-718.
 44. Katz RL, Matteo RS, Papper EM - The injection of epinephrine during general anesthesia: halothane. *Anesthesiology*, 1962; 23: 597-600.
 45. Johnston RR, Eger II EI, Wilson CA - A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane, and halothane in man. *Anesth Analg*, 1976; 55: 709-712.
 46. Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA, Lockhart S, Eger EI, Koblin D, Lu G, Wilson C - Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology*, 1994; 80: 545-549.
 47. Kitaguchi K, Ohsumi H, Nakajima T, Hayashi Y - Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Anesthesiology*, 1993; 79: 704-709.
 48. Warner DS, Mcfarlane C, Todd MM, Ludwig P, Mcallister AM - Sevoflurane and halothane reduce focal ischemic brain damage in the rat - Possible influence on thermoregulation. *Anesthesiology*, 1993; 79: 985-982.
 - 48 - Katoh T, Suguro Y, Kimura T, Ikeda K - Cerebral awakening concentration of sevoflurane and isoflurane predicted during slow and fast alveolar washout. *Anesth Analg*, 1993; 77: 1012-1017.
 49. Ornstein E, Young WL, Fleischer LH, Ostapovich N - Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow

- in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology*, 1993; 79: 498-502.
50. Takahashi H, Murata K, Ikeda K - Sevoflurane does not increase intracranial pressure in hyperventilated dogs. *Br J Anaesth*, 1993; 71: 551-555.
 51. Fujibayashi T, Sugiura Y, Yanagimoto M, Harada J, Goto Y - Brain energy metabolism and blood flow during sevoflurane and halothane anesthesia - Effects of hypocapnia and blood pressure fluctuations. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993; 37: 806-810.
 52. Gold MI, Abello D, Herrington C - Minimum alveolar concentration of desflurane in patients older than 65 yr. *Anesthesiology*, 1993; 79: 710-714.
 53. Nakajima R, Nakajima Y, Ikeda K - Minimum alveolar concentration of sevoflurane in elderly patients. *Br J Anaesth*, 1993; 70: 273-275.
 54. Katoh T, Suguro Y, Ikeda T, Kazama T, Ikeda K - Influence of age on awakening concentrations of sevoflurane and isoflurane. *Anesth Analg*, 1994; 76: 348-352.
 55. Lerman J, Sikich N, Kleinman S, Yentis S - The pharmacology of sevoflurane in infants and children. *Anesthesiology*, 1994; 80: 814-824.
 56. Vale NB, Magalhães F^o E - A anestesia e o tempo, em: JD Silva Neto, NB Vale - *Controvérsias em Anestesiologia*. Ed Atheneu, Rio de Janeiro, 1990.
 57. Ebert TJ, Muzi M - Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers - A comparison with isoflurane. *Anesthesiology*, 1979; 79: 444-453.
 58. Dale O, Frink EJ, Thommesen L, Gandolfi AJ - Hepatic elimination of diazepam - Interactions with albumin. *Br J Anaesth*, 1993; 70: 454-455.
 59. Kersten J, Pagel PS, Tessmer JP, Roerig DL, Schmeling WT, Wartier DC - Dexmedetomidine alters the hemodynamic effects of desflurane and isoflurane in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, 1993; 79: 1022-1032.
 60. Weiskopf RB, Eger II EI - Comparing the costs of inhaled anesthetics. *Anesthesiology*, 1993; 79: 1413-1418.
 61. Lebenbonsour MH, Pandit SK, Kothary SP, Randel GI, Levy L - Desflurane versus propofol anesthesia - a comparative analysis in outpatients. *Anesth Analg*, 1993; 76: 936-941.
 62. Gronert GA, Milde JH - Variations in onset of porcine malignant hyperthermia. *Anesth Analg*, 1981; 60: 499-503.
 63. Wedel DJ, Gammel SA, Milde JH, Izzo PA - Delayed onset of malignant hyperthermia induced by isoflurane and desflurane compared with halothane in susceptible swine. *Anesthesiology*, 1993; 78: 1138-1144.
 64. Davis PJ, Cohen IT, Mgowan FX, Latta K - Recovery characteristics of desflurane versus halothane for maintenance of anesthesia in pediatric ambulatory patients. *Anesthesiology*, 1994; 80: 298-302.
 65. Parsons RS, Jones RM, Wrigley SR, Macleod KGA, Platt MW - Comparison of desflurane and fentanyl-based anesthetic techniques for coronary artery by-pass surgery. *Br J Anaesth*, 1994; 72: 430-438.