

*A Evolução da Qualidade dos Agentes Inalatórios **

José Roberto Nociti, TSA 1

Nociti JR - The Improvement in Quality of Inhalation Anesthetics

KEY WORDS: ANESTHETICS: inhalatory, quality

Qualidade é definida como o grau em que o serviço de saúde eleva a probabilidade de resultados satisfatórios para o paciente e reduz a probabilidade de resultados indesejáveis, dentro do estado atual de conhecimento ¹.

Para tratarmos da evolução da qualidade dos agentes empregados em anestesia inalatória é preciso definir inicialmente as propriedades do anestésico ideal. São elas ^{2, 3}:

- 1 - Deve ter estabilidade molecular de modo a não ser decomposto por luz, álcalis ou cal sodada, podendo assim ser utilizado em sistemas com reinalação.
- 2 - Sua estabilidade não deve depender da adição de preservativos, permitindo seu armazenamento por longo tempo e seu uso nas mais diversas condições climáticas.
- 3 - Não deve formar misturas explosivas ou inflamáveis com oxigênio, ar ou óxido nítrico.

- 4 - Deve ter potência apreciável, permitindo o emprego de altas concentrações de oxigênio.
- 5 - Deve apresentar baixa solubilidade sangüínea, proporcionando indução e recuperação rápidas.
- 6 - Deve possuir odor agradável e não produzir irritação das vias aéreas, permitindo suave indução inalatória da anestesia.
- 7 - Não deve sofrer biotransformação nem possuir efeitos tóxicos orgânicos, mesmo com a inalação crônica de baixas doses, como ocorre com o pessoal de Centro Cirúrgico.
- 8 - Deve possuir efeitos cardiovasculares e respiratórios mínimos, se não ausentes.
- 9 - O efeito sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) deve ser facilmente reversível e não incluir atividade estimulante; deve proporcionar algum grau de analgesia além da hipnose.
- 10 - Não deve participar de interações adversas com outras drogas nem sensibilizar o coração a catecolaminas.

* Trabalho realizado no Serviço de Anestesiologia (CET/SBA) da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto, SP

1 Responsável pelo CET/SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto-SP; Editor Associado da Revista Brasileira de Anestesiologia; Membro do Comitê Executivo da WFSA e da Comissão de Assuntos Internacionais da SBA

Correspondência para José Roberto Nociti
Caixa Postal 707
14100-000 Ribeirão Preto - SP

Apresentado em 27 de setembro de 1996
Aceito para publicação em 12 de fevereiro de 1997

© 1997, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Além destas propriedades, o composto deve ser fabricado a custo razoável e poder ser administrado ao paciente de maneira simples e acurada, para ser atrativo do ponto de vista comercial.

Para comparar agentes inalatórios e agrupá-los numa escala de evolução da qualidade, seria ideal adotar um sistema de valores baseado nas propriedades acima, contabilizando-se as vantagens e as desvantagens de

cada agente. A construção deste sistema, todavia, é questionável, tendo em vista ser difícil, se não impossível, atribuir um valor objetivo a uma determinada propriedade, em termos de importância relativa. Esta pode variar também de paciente para paciente — assim, a diminuição da pressão arterial pode ser útil em determinado paciente, mas indesejável em outro.

De qualquer maneira, a análise destas propriedades permite visualizar a evolução da qualidade dos agentes inalatórios, bem como concluir que os atualmente disponíveis, embora satisfatórios, ainda estão distantes do anestésico ideal.

ÓXIDO NITROSO

As propriedades anestésicas do óxido nitroso foram demonstradas inicialmente por Sir Humphrey Davy, na Grã-Bretanha, em 1800⁴; não obstante, a primeira demonstração pública destas propriedades só ocorreu em 1844, com Gardner Colton, nos EUA⁵. A experiência acumulada com o óxido nitroso mostrou que a hipóxia acompanhava invariavelmente seu uso, induzindo à conclusão de que a analgesia por ele produzida não se diferenciava daquela associada à hipóxia. Esta teoria foi definitivamente desacreditada, em 1951, por Clement⁶, que concluiu possuir, o óxido nitroso, propriedades analgésicas independentes da possível hipóxia que acompanha seu uso. Na realidade, sua baixa potência anestésica (CAM = 105%) obriga ao emprego de altas concentrações do agente, em detrimento da concentração de oxigênio. Possui odor suave e não é irritante para as mucosas do trato respiratório. Não é inflamável nem explosivo, mas é comburente, uma vez que pode se decompor em nitrogênio e oxigênio. A inclusão de analgésicos potentes por via venosa, em técnica de anestesia balanceada com o óxido nitroso, foi proposta inicialmente por Mushin e Rendell-Baker, em 1949, na Grã-Bretanha, que utilizaram a meperidina⁷. A prática logo obteve grande aceitação em todo o mundo,

constituindo uma maneira de contornar a baixa potência anestésica do óxido nitroso. Atualmente, ele continua sendo amplamente utilizado em anestesia, obviamente não como agente único, mas como potencializador de outros agentes inalatórios, reduzindo significativamente a CAM destes, possivelmente através de um efeito aditivo^{8,9}. A importância desta propriedade e os resultados de estudos de farmacologia clínica comparada, que não encontraram aumento da incidência ou da gravidade de efeitos indesejáveis da anestesia, atribuíveis ao óxido nitroso¹⁰, levaram à continuidade do seu uso como parte das técnicas de anestesia inalatória até hoje.

ÉTER ETÍLICO

O éter etílico foi o agente utilizado por Thomas Morton para realizar a primeira anestesia cirúrgica em 1846. É altamente inflamável, irritante para a mucosa do trato respiratório e muito solúvel no sangue (coeficiente de partilha sangue/gás = 12,1), do que decorrem indução e recuperação lentas¹¹. Essas três propriedades foram decisivas para a retirada do éter etílico, o qual, entretanto, foi muito popular até o advento dos halogenados, principalmente em função de propriedades como a relativa estabilidade cardiovascular e a ausência de sensibilização do miocárdio a catecolaminas.

CLOROFÓRMIO

O clorofórmio foi introduzido por James Simpson, em 1847, e possuía algumas propriedades vantajosas sobre o éter etílico: não-inflamável, odor suave e relativamente não-irritante para as vias aéreas. Não obstante, efeitos farmacológicos indesejáveis, como necrose hepática centrolobular, depressão do miocárdio e do tecido de condução, nefrotoxicidade e incidência extremamente elevada de náuseas e vômitos pós-operatórios, foram decisivos para

uma recomendação sobre a abolição do uso do clorofórmio, por parte do Comitê de Anestesia da American Medical Association, já em 1912.

CICLOPROPANO

O ciclopropano foi introduzido na prática clínica por Ralph Waters, em 1933. É um gás à temperatura ambiente e possui coeficiente de partilha sangue/gás extremamente baixo (0,41), do que decorrem indução e recuperação rápidas. A manutenção do débito cardíaco e da pressão arterial tornaram o ciclopropano um anestésico muito utilizado, especialmente nos pacientes em mau estado geral. Não obstante, ele forma misturas explosivas com oxigênio, ar ou óxido nitroso, e isto foi decisivo para sua retirada, especialmente após a introdução dos anestésicos halogenados.

TRICLOROETILENO

O tricloroetileno foi utilizado, inicialmente, em 1935, por Striker, nos EUA¹². Líquido de odor suave, não-inflamável, pouco volátil, é decomposto pela luz, pelo calor e pela cal sodada, originando, no último caso, fosfênio. É bastante solúvel no sangue (coeficiente de partilha sangue/gás = 9,15) e em gorduras (coeficiente de partilha óleo/gás = 960). A indução é lenta e a recuperação prolongada. Sofre biotransformação hepática lenta e os produtos metabólicos (hidrato de cloral, ácido tricloroacético e tricloroetanol) podem ser encontrados no sangue até 10-15 dias após a exposição, tendo em vista seu armazenamento no tecido gorduroso. Foi muito popular para a obtenção de analgesia em Obstetrícia e Odontologia. As citadas propriedades indesejáveis levaram, porém, à sua retirada da prática clínica.

HALOTANO

O halotano foi introduzido na prática clínica, em 1956, por Bryce-Smith e O'Brien¹³ e por Johnstone¹⁴, na Grã-Bretanha. A diferença

de qualidade com os demais agentes disponíveis na época era tão grande que logo ganhou a preferência dos anesthesiologistas para uso em anestesia inalatória. Pela primeira vez se dispunha de um agente não-inflamável, de odor agradável, capaz de proporcionar indução e recuperação relativamente rápidas. O coeficiente de partilha sangue/gás relativamente baixo (2,3) e a alta potência anestésica (CAM = 0,76) são propriedades vantajosas. Não obstante, o halotano tende a produzir ritmos cardíacos anômalos, bem como sensibiliza o miocárdio às catecolaminas endógenas ou exógenas^{15,16}. Além disso, possui taxa de biotransformação hepática elevada (20-25%), com produção de metabólitos potencialmente hepatotóxicos¹⁷. A hepatite que pode se desenvolver após administrações repetidas de halotano, embora com frequência relativamente baixa (1/7000-1/10000), constitui uma entidade de importância clínica, principalmente tendo em vista dois pontos que permanecem imutáveis: a alta taxa de mortalidade e a ausência de definição para o intervalo de tempo seguro entre as administrações^{18,19,20}. Estes problemas incentivaram a pesquisa de novos inalatórios, capazes de proporcionar anestesia de boa qualidade com mais segurança.

Na realidade, o halotano foi o primeiro de uma série de anestésicos inalatórios conhecidos como halogenados; sua molécula é um hidrocarboneto contendo átomos de três halogênios: flúor, cloro, bromo.

METOXIFLURANO

O metoxiflurano, estudado inicialmente por Van Poznak e Artusio, em 1960²¹, foi o primeiro dos éteres halogenados. A estrutura éter não predispõe a disritmias cardíacas, propriedade não exibida pelos hidrocarbonetos como o halotano, e este foi um avanço na qualidade da anestesia oferecida pelos inalatórios. O metoxiflurano possui coeficiente de partilha sangue/gás extremamente elevado (13,0), o que torna a indução da anestesia muito demorada,

apesar da alta potência anestésica (CAM = 0,16%). Muito solúvel nos tecidos gordurosos (coeficiente de partilha óleo/gás = 825), a recuperação pós-anestésica é bastante prolongada e, mais importante, a taxa de biotransformação é a mais elevada entre os halogenados, representando 50-55% da quantidade captada²². Um de seus produtos metabólicos é o íon fluoreto e logo ficou caracterizado seu alto potencial para nefrotoxicidade²³, tendo o metoxiflurano praticamente desaparecido da prática clínica, em função de suas propriedades negativas.

ENFLURANO

Entre 1959 e 1966, Terrell e colaboradores sintetizaram mais de 700 compostos dentro de um programa destinado a produzir um agente inalatório de melhor qualidade²⁴. O enflurano e o isoflurano, isômeros, são dois éteres halogenados contendo flúor e cloro na molécula, pertencentes a esta série.

O enflurano foi introduzido na prática clínica por Dobkin e colaboradores, em 1968²⁵. Ligeiramente menos solúvel no sangue do que o halotano (coeficiente de partilha sangue/gás = 1,9), mas menos potente (CAM = 1,68%), logo suplantou o halotano nos EUA, em função de duas propriedades: menor (ou ausente) hepatotoxicidade²⁶ e menor (ou ausente) capacidade disrítmogênica²⁷. Além disso, produz melhor relaxamento muscular e maior potencialização do efeito relaxante de bloqueadores neuromusculares em relação ao halotano²⁸. Não obstante, pode provocar convulsões em anestesia profunda²⁹ e sofre biotransformação hepática à taxa de 2,4% da quantidade captada³⁰, produzindo íons fluoreto em concentrações sanguíneas próximas do limiar de nefrotoxicidade em pacientes em uso de indutores enzimáticos como a isoniazida³¹.

ISOFLURANO

O isoflurano foi introduzido em anestesia por Stevens e colaboradores, em 1971³², mas

só foi liberado para uso clínico nos EUA, em 1980. Menos solúvel no sangue do que o enflurano (coeficiente de partilha sangue/gás = 1,4), produz indução e recuperação rápidas da anestesia. Como o enflurano, apresenta hepatotoxicidade e potencial disrítmogênico mínimos ou ausentes, bem como produz excelente relaxamento muscular²⁸. É menos depressor da circulação do que o halotano e o enflurano³³ e seu efeito depressor respiratório é comparável ao do halotano. Não produz convulsões, mesmo em níveis profundos de anestesia. Sua taxa de biotransformação hepática é baixa (menos de 0,2% da quantidade captada)³⁴ e os níveis sanguíneos de íon fluoreto não se aproximam dos nefrotóxicos, mesmo em pacientes em uso de indutores enzimáticos. O odor pungente é a grande desvantagem do isoflurano, limitando seu uso em pacientes pediátricos, embora com solubilidade sanguínea mais baixa que as de halotano e enflurano. A possibilidade de isquemia miocárdica por *roubo* de fluxo sanguíneo de áreas isquêmicas para áreas não-isquêmicas, na vigência de hipotensão arterial em coronariopatas com determinadas características anatômicas da circulação coronariana, também foi levantada para o isoflurano, embora muito discutível³⁵. Ainda que não possua todas as propriedades do agente ideal, o isoflurano proporciona anestesia de boa qualidade.

SEVOFLURANO E DESFLURANO

O sevoflurano e o desflurano são os dois anestésicos inalatórios de introdução mais recente na prática clínica, e são o resultado de pesquisas visando o desenvolvimento de agentes que proporcionem rápida recuperação da anestesia, pedra angular da técnica anestésica para cirurgia ambulatorial. O desflurano foi liberado para uso clínico nos EUA, em 1994, e o sevoflurano, em 1995, embora o primeiro já estivesse sendo estudado na Inglaterra e o segundo extensivamente utilizado no Japão desde o final da década passada. Ambos são

éteres halogenados que possuem exclusivamente átomos de flúor em sua fórmula estrutural, do que decorrem baixos valores para os coeficientes de partilha sangue/gás, próximos aos do óxido nitroso (0,42 para o desflurano e 0,60 para o sevoflurano) ^{36,37}. Suas potências anestésicas, embora inferiores às dos outros halogenados, permitem o emprego de altas concentrações de oxigênio (CAM = 6,0% para o desflurano e 2,0% para o sevoflurano) ^{38,39}. A indução e a recuperação são extremamente rápidas com ambos os agentes, o que tem sido comprovado notadamente em pacientes ambulatoriais ⁴⁰.

O sevoflurano possui odor agradável, permitindo indução da anestesia por via inalatória comparável à que se obtém com o halotano, especialmente em crianças. Já o desflurano possui odor pungente que se assemelha ao do isoflurano, tornando mais difícil a indução inalatória em crianças ⁴¹.

O equipamento para administração do desflurano deve ser sofisticado. Como ele possui pressão de vapor próxima de 1,0 atm e seu ponto de ebulição é muito baixo (23,5°C), necessita de vaporizador especial pressurizado a 1,0 atm e com sistema de aquecimento elétrico para compensação de temperatura ². Já o sevoflurano possui pressão de vapor e ponto de ebulição próximos aos dos demais agentes voláteis e pode ser administrado através de vaporizadores comuns.

O desflurano possui notável estabilidade molecular, não sendo degradado pela cal sodada e resistindo à biotransformação, cuja taxa de 0,02% é cerca de um décimo da do isoflurano ⁴². É, sem dúvida, o que mais se aproxima do agente ideal sob o ponto de vista de ausência de biotransformação e toxicidade orgânica. Já o sevoflurano é decomposto pela cal sodada, originando uma olefina potencialmente nefrotóxica em animais de experimentação ⁴³. A velocidade desta decomposição é proporcional à temperatura ⁴⁴ e parece que altas concentrações da olefina só podem ocorrer em temperaturas acima de 65°C, bem superiores às

vigentes nos sistemas respiratórios em anestesia. Nos sistemas que utilizam baixos fluxos de gases, graças ao aumento da reinalação, pode também ocorrer maior concentração da olefina ⁴⁵. Embora o assunto não esteja totalmente resolvido, o sevoflurano tem sido extensivamente empregado em sistemas que incluem reabsorção do gás carbônico por cal sodada, sem nenhum relato de efeito adverso até o momento. O sevoflurano sofre biotransformação da ordem de 2-3% da quantidade captada, semelhante à observada com o enflurano ⁴⁶. Apesar do potencial para liberação de íon fluoreto, até o momento não há relatos de grave comprometimento da função após o uso do sevoflurano. Isto provavelmente decorre do fato de ser eliminado rapidamente do organismo, após sua interrupção, não havendo, portanto, droga disponível para biotransformação no período pós-anestésico, ao contrário do que ocorre com o metoxiflurano e, mais remotamente, com o enflurano. Poderia o metabolismo do sevoflurano, durante anestesia muito prolongada, originar íons fluoreto em quantidade suficiente para produzir nefrotoxicidade? Estudo recente mostrou que, mesmo após anestesia prolongada com o sevoflurano (9,0 horas-CAM), a concentração sérica de fluoreto permanece abaixo do limiar nefrotóxico, não ocorrendo nenhum comprometimento da função renal ⁴⁷.

Quanto aos efeitos respiratórios, desflurano e sevoflurano comportam-se de modo similar aos outros halogenados. Não obstante, a depressão da resposta ventilatória ao CO₂, no período pós-operatório é menos duradoura com estes agentes do que com halotano, enflurano e isoflurano, em função de suas características farmacocinéticas ^{48,49}.

Quanto aos efeitos cardiovasculares, são semelhantes aos do isoflurano. O sevoflurano apresenta a vantagem de não aumentar a frequência cardíaca, ao contrário do que ocorre com o desflurano e o isoflurano ^{46,50}. Como outros éteres halogenados, não sensibilizam o miocárdio ao efeito disrítmogênico da adrenalina ^{51,52}.

Sevoflurano e desflurano constituem passos importantes na busca da qualidade total em anestesia inalatória. Embora não possuam todas as propriedades do anestésico ideal, representam reconhecidos avanços, como a virtual ausência de biotransformação (desflurano) e de toxicidade orgânica (ambos), a facilidade de administração graças ao odor agradável (sevoflurano), a baixa solubilidade sanguínea com indução e reversão rápidas da anestesia, a apreciável estabilidade cardiovascular e a ausência de sensibilização do miocárdio a catecolaminas.

Nociti JR - A Evolução da Qualidade dos Agentes Inalatórios

UNITERMOS: ANESTÉSICOS: inalatório, qualidade

REFERÊNCIAS

01. Robinson ML - Sneak preview: JCAHO's quality indicators. *Hospitals*, 1986;62:38-43.
02. Jones RM - Desflurane and sevoflurane: inhalation anaesthetics for this decade? *Br J Anaesth*, 1990;65:527-536.
03. Heijke S, Smith G - Quest for the ideal anaesthetic agent. *Br J Anaesth*, 1990;64: 3-6.
04. Davy H - Researches, Chemical and Philosophical; Chiefly Concerning Nitrous Oxide, or Dephlogisticated Nitrous Air, and its Respiration. London, Biggs and Cottle for J. Johnson, 1800.
05. Smith WDA - "Under the Influence". A History of Nitrous Oxide and Oxygen Anaesthesia, London, Mac Millan Publisher Ltd, 1982;53-66.
06. Clement FW - "Nitrous Oxide" Oxygen Anesthesia, Philadelphia, Lea & Febiger 1951;30-43.
07. Mushin WW, Rendell-Baker L - Pethidine as supplement to nitrous oxide anesthesia. *Br Med J*, 1949;2:472-476.
08. Eger EI - II Does 1 + 1 =2? (Editorial). *Anesth. Analg*, 1989;68:551-555.
09. Stevens WC, Dolan WM, Gibbons RT et al - Minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages. *Anesthesiology*, 1975;42:197-200.
10. Eger EI II, Lampe GH, Wauk LG et al - Clinical pharmacology of nitrous oxide: an argument for its continued use. *Anesth Analg*, 1990;71:575-585.
11. Terrell RC - Physical and chemical properties of anaesthetic agents. *Br J Anaesth*, 1984;56:3S-7S.
12. Striker C, Goldblatt S, Warn IS et al - Clinical experiences with the use of trichloroethylene in the production of over 300 analgesias and anesthetics. *Curr Res Anesth*, 1935,14:68.
13. Bryce-Smith R, O'Brien HD - Fluothane: a non-explosive anaesthetic agent. *Br Med J*, 1956;2:969-972.
14. Johnstone M - The human cardiovascular response to Fluothane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1956; 28:392-396.
15. Robinson ST, Stevens WC - Which halogenated hydrocarbon will I use? *Refresher Courses in Anesthesiology*, Philadelphia, The ASA Inc, 1987; 15:165-175.
16. Wade JG, Stevens WC - Isoflurane: an anesthetic for the eighties? *Anesth Analg*, 1989;60:666-682.
17. Maiorino RM, Sipes IG, Gandolfi AJ et al - Factors affecting the formation of chlorotrifluoroethane and chlorodifluoroethylene from halothane. *Anesthesiology*, 1981; 54:383-389.
18. Dundee JW - Problems of multiple inhalation anaesthetics. *Br J Anaesth*, 1981;53: 63S-67S.
19. Blogg CE - Halothane and the liver: the problem revisited and made obsolete. *Br Med J*, 1986;292: 1691-1692.
20. Weis KH, Engelhardt W - Is halothane obsolete? Two standards of judgment. *Anaesthesia*, 1989; 44:97-100.
21. Van Poznak, A, Artusio JF - Anaesthetic properties of a series of fluorinated compounds. *Toxic Appl Pharmacol*, 1960;2:374.
22. Mazze RI, Cousins MJ - Biotransformation of methoxyflurane, in: *Biotransformation of General Anesthetics* (Ed G Dal Santo), *Int Anesthesiol Clin*, 1974;12 (2):93-105.
23. Cousins MJ, Mazze RI - Methoxyflurane toxicity. A study of dose response in man. *JAMA*, 1973; 225:1611.
24. Vitcha JF - A history of Forane. *Anesthesiology*, 1971;35:4-7.
25. Dobkin AB, Heinrich RG, Israel JS et al - Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation agent, compound 347. *Anesthesiology*, 1968; 29:275-287.
26. Eger EI II, Smuckler EA, Fernell LD et al - Is enflurane hepatotoxic? *Anesth Analg*, 1986;65:21-30.

27. Johnston RR, Eger EI II, Wilson CL - A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane and halothane in man. *Anesth Analg*, 1976;55:709-712.
28. Ali, HH, Savarese JJ - Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology*, 1976; 45:216-249.
29. Persson A, Peterson E, Wahlin A - EEG-changes during general anaesthesia with enflurane (ethrane) in comparison with ether. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1978; 22:339-348.
30. Chase RE, Holaday DA, Fiserova-Bergerova V et al - The biotransformation of Ethrane in man. *Anesthesiology*, 1971;35:262-267.
31. Mazze RL, Woodruff RE, Heerdt ME - Isoniazid-induced enflurane defluorination in humans. *Anesthesiology*, 1982;57:5-13.
32. Stevens WC, Cromwell TH, Halsey MJ et al - The cardiovascular effects of a new inhalation anaesthetic in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology*, 1971; 35:8-16.
33. Beaupré PN, Cahalan, MK, Kremer PF et al - Isoflurane, halothane, and enflurane depress myocardial contractility in patients undergoing surgery. *Anesthesiology*, 1983; 59:A59.
34. Holaday DA, Fiserova-Bergerova V, Latto IP et al - Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology*, 1975;43:325-332.
35. Priebe HJ - Inhalational anaesthetics and cardiac function. *Curr Opin Anaesthesiol*, 1989;2:408-413.
36. Eger EI II - Partition coefficients of I-653 in human blood, saline, and olive oil. *Anesth Analg*, 1987; 66:971-973.
37. Strum D, Eger EI II - Partition coefficients for sevoflurane in human blood, saline, and olive oil. *Anesth Analg*, 1987;66:654-656.
38. Rampil IJ, Lockhart SH, Zwass MS et al - Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: Minimum alveolar concentration. *Anesthesiology*, 1991;74:429-433.
39. Scheller MS, Partridge BL, Saidman LJ - MAC of sevoflurane in humans and the New Zealand white rabbit. *Anesthesiology*, 1987;67:A373.
40. Nathanson MH, Fredman B, Smith I et al - Sevoflurane versus desflurane for outpatient anesthesia: a comparison of maintenance and recovery profiles. *Anesth Analg*, 1995;81:1186-1190.
41. Taylor R, Lerman J - Induction, maintenance and recovery characteristics of desflurane in infants and children. *Can J Anesth*, 1992;39:6-13.
42. Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD et al - Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth Analg*, 1991;73:180-185.
43. Morio M, Fuji K, Satoh N et al - Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime: Toxicity of the byproducts. *Anesthesiology*, 1992; 77:1155-1164.
44. Frink Jr EJ, Malan T, Morgan S et al - Quantification of the degradation products of sevoflurane in two CO₂ absorbents during low-flow anesthesia in surgical patients. *Anesthesiology*, 1992;77:1064-1069.
45. Bito H, Ikeda K - The effects of inflow rate on breakdown products with soda lime in sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 1992;77:A452.
46. Holaday DA, Smith FR - Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology*, 1981;54:100-106.
47. Munday IT, Stoddart PA, Jones RM et al - Serum fluoride concentration and urine osmolality after enflurane and sevoflurane anesthesia in male volunteers. *Anesth Analg*, 1995;81:353-359.
48. Doi M, Ikeda K - Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg*, 1987;66:241-244.
49. Lockhart S, Rampil I, Yasuda N et al - Depression of ventilation by desflurane in humans. *Anesthesiology*, 1991;74:484-488.
50. Merin RGH, Bernard JM, Doursout MF et al - Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology*, 1991;74:568-574.
51. Jones RM, Cashman JN, Mant TKG - Clinical impressions and cardiorespiratory effects of a new fluorinated inhalation anaesthetic, desflurane (I-653) in volunteers. *Br J Anaesth*, 1990;64:11-15.
52. Doi M, Ikeda K - Sevoflurane anesthesia with adenosine triphosphate for resection of pheochromocytoma. *Anesthesiology*, 1989;70:360-363.