

Isoflurano, Vantagens e Desvantagens

J. R. Nocite, TSA¹

Nocite J R — Isoflurane: advantages and disadvantages.

Isoflurane presents a number of advantages and some disadvantages relative to other currently used anesthetics. Chiefly it is physically and chemically very stable, exceptionally free from undesirable side effects, and a good choice in neurosurgical and cardiovascular poor-risk patients. As disadvantages it exhibits a mild pungency, ventilatory depression and a tendency to increase cardiac rate which may be deleterious in patients with myocardial ischemia. Only the future can tell us if and how the anesthetist will replace other agents by isoflurane in clinical practice.

Key - Words: ANESTHETICS: volatile, isoflurane; INTERACTIONS (DRUGS); PHARMACOLOGY

Propriedades físicoquímicas

O isoflurano é o anestésico inalatório de lançamento mais recente para uso clínico em escala universal. Trata-se de um isômero estrutural do enflurano, que guarda com este e com o halotano algumas diferenças importantes.

A CAM do isoflurano (1,15%) é intermediária entre a do halotano (0,75%) e a do enflurano (1,68%). A elevada potência dos três halogenados permite a administração concomitante de oxigênio praticamente a 100%. A adição de óxido nítrico diminui a CAM dos três agentes e, no caso do isoflurano, este decréscimo corresponde a aproximadamente 0,1% para cada 10% de óxido nítrico. Assim, a CAM do isoflurano em 70% de óxido nítrico diminui para 0,50%^{1, 2}.

O coeficiente de partilha sangue/gás do isoflurano (1,4) é menor que o de qualquer dos outros anestésicos inalatórios potentes e esta baixa solubilidade sangüínea permite que a concentração alveolar do isoflurano se eleve rapidamente na

direção da concentração inspirada. Assim, a indução da anestesia inalatória deveria ser mais rápida com o isoflurano do que com o halotano. Na prática, porém, não é o que ocorre. De modo similar ao que acontece com o enflurano, o odor levemente pungente do isoflurano limita a velocidade com que a concentração inspirada pode ser aumentada sem provocar apnéia ou tosse, e isto dificulta a indução. Esta é uma DESVANTAGEM do isoflurano, pelo menos em relação ao halotano. Ela pode ser contornada com o uso de um agente venoso de indução ou pela adição de óxido nítrico à mistura inspirada^{3, 4}.

A menor solubilidade do isoflurano facilita sua eliminação na reversão da anestesia. Com a eliminação rápida, a função mental retorna precocemente e a depressão circulatória, respiratória e neuromuscular é revertida quase que de imediato. Da mesma maneira, a rápida eliminação da droga minimiza seu potencial para toxicidade hepática ou renal uma vez que, se o anestésico deixa o organismo, ele não pode ser biodegradado originando metabólitos nocivos^{1, 5}. Podemos considerar estas características como VANTAGENS da anestesia pelo isoflurano. Não se deve esquecer porém de que, com a rápida eliminação do organismo, praticamente não há analgesia pós-operatória e isto constitui, na maioria dos casos, uma DESVANTAGEM da droga.

De maneira similar ao enflurano, o isoflurano não se oxida espontaneamente nem é decomposto pela luz ultravioleta ou pela cal sodada. Já o halotano sofre oxidação espontânea e decomposi-

¹ *Chefe do Serviço e Responsável pelo Serviço de Anestesia (CET-SBA) da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto, SP*

*Correspondência para José Roberto Nocite
Caixa Postal 707
14100 - Ribeirão Preto, SP*

*Recebido em 30 de agosto de 1986
Aceito para publicação em 10 de março de 1987
© 1987, Sociedade Brasileira de Anestesiologia*

ção pela luz ultravioleta e pela cal sodada, o que obriga o fabricante a adicionar-lhe um preservativo, o timol. A vaporização do halotano concentra o preservativo, podendo provocar danos funcionais no vaporizador. Por outro lado, a decomposição do halotano pela luz ultravioleta ou pela cal sodada pode originar quantidades mínimas de produtos tóxicos, que podem ter significado clínico quando o anestésico é utilizado em sistemas de baixo fluxo e/ou com reinalação⁶. A estabilidade fisicoquímica do isoflurano constitui assim uma VANTAGEM definida, pelo menos em relação ao halotano.

Biotransformação e toxicidade

A estabilidade fisicoquímica do isoflurano reflete-se na sua grande resistência à biodegradação. Apenas 0,17% do isoflurano inalado é recuperado sob a forma de metabólitos urinários, e isto corresponde a aproximadamente um décimo da taxa de metabolismo do enflurano e a um centésimo da do halotano^{7, 8, 9}.

Hitt e col.¹⁰ identificaram o íon fluoreto inorgânico e o ácido trifluoracético como produtos finais do metabolismo do isoflurano. Entretanto, a baixíssima taxa de biotransformação indica ausência de nefro e hepatotoxicidade por este anestésico. Estudos experimentais mostraram que a exposição prolongada do isoflurano não provoca lesão hepática nem quando precedida por tratamento com indutores enzimáticos como o fenobarbital, em contraste com o halotano que na mesma situação produz necrose hepática¹¹. A exposição prolongada ou repetida ao isoflurano não provoca também lesão renal em animais¹².

Estes dados experimentais têm sido confirmados na prática clínica: os baixos níveis séricos de fluoreto inorgânico e a ausência de complicações hepáticas após exposições múltiplas ao isoflurano atestam o reduzido potencial para nefro e hepatotoxicidade deste anestésico^{13, 14}.

O isoflurano não inativa a metionina-sintetase e não interfere na síntese de DNA, ao contrário do que ocorre com o óxido nítrico¹⁵. Resultados de estudos laboratoriais indicam que ele não é teratogênico nem carcinogênico^{1, 16}. Estes dados são importantes na medida em que sugerem que a exposição crônica ao isoflurano não acarreta problemas orgânicos em pessoal de salas cirúrgicas.

A resistência à biodegradação e o baixo potencial para toxicidade constituem sem dúvida VANTAGENS do isoflurano na prática clínica.

Sistema cardiovascular

A doença isquêmica do miocárdio é, isoladamente, a condição clínica que mais aumenta o risco de mortalidade e morbidade perioperatórias no paciente que se apresenta para uma anestesia¹⁷. O balanço entre o consumo de oxigênio pelo miocárdio e o suprimento de oxigênio para este órgão depende dos seguintes fatores^{14, 18, 19}.

Consumo de oxigênio

- 1 – Tensão na parede miocárdica durante a sístole (pós-carga)*
 - 1.1 – Pressão ventricular esquerda em final de diástole (pré-carga)*
 - 1.2 – Pressão aórtica diastólica*
 - 1.3 – Espessura da parede ventricular*
- 2 – Contratilidade miocárdica*
- 3 – Frequência cardíaca*

* *Diretamente proporcional*

Suprimento de oxigênio

- 4 – Fluxo sangüíneo coronariano*
 - 4.1 – Resistência vascular coronariana**
 - 4.2 – Pressão aórtica diastólica*
 - 4.3 – Pressão ventricular esquerda em final de diástole**
 - 4.4 – Tempo diastólico*
- 5 – Conteúdo de oxigênio do sangue arterial*
- 6 – Pressão intramural ventricular**

* *Diretamente proporcional*

** *Inversamente proporcional*

Vejamos como o isoflurano se comporta em relação a alguns destes fatores.

Contratilidade miocárdica

O isoflurano deprime a contratilidade do miocárdio de maneira dose-dependente. Esta depressão é menor do que a observada com outros agentes inalatórios como o halotano e o enflurano, e isto foi demonstrado tanto em animais de experimentação como no homem^{20, 21}. Este efeito do isoflurano e dos outros halogenados provoca redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio, razão pela qual o emprego de agentes depressores do miocárdio tem sido advogado durante a anestesia de pacientes com coronariopatia e função ventricular normal^{22, 23}.

Pressão arterial

O isoflurano diminui a pressão arterial sistêmica por redução da resistência vascular sistêmica, em contraste com o halotano e o enflurano, que diminuem a pressão arterial devido a redução primária do débito cardíaco^{1, 14}. A redução da resistência vascular sistêmica resulta em diminuição do trabalho miocárdico e conseqüentemente do consumo de oxigênio pelo órgão. Não se deve esquecer porém de que, havendo redução da pressão aórtica diastólica, o fluxo sanguíneo coronariano e portanto o suprimento de oxigênio para o miocárdio tendem a diminuir. Assim, o efeito dos anestésicos inalatórios sobre este parâmetro circulatório influencia o balanço entre consumo e suprimento de oxigênio de maneira complexa. De qualquer modo, já foi observado que a redução simultânea da pós-carga e da contratilidade miocárdica pode ser vantajosa e reverter isquemia preexistente²⁴, e isto pode ser obtido com o isoflurano.

Frequência cardíaca

O isoflurano associa-se mais freqüentemente a elevação da frequência cardíaca do que o halotano. Este efeito parece ser devido à menor depressão exercida pelo isoflurano sobre o barorreflexo^{25, 26}. A taquicardia reflexa observada durante a anestesia com isoflurano pode ser controlada pelo emprego de narcóticos na pré-medicação ou em pequenas doses durante a cirurgia²⁷.

A possibilidade de o paciente manter respostas hemodinâmicas adequadas a distúrbios circulatórios como hemorragia aguda é tida como VANTAGENS da anestesia com o isoflurano.

Em termos absolutos, a tendência para elevação da frequência cardíaca no paciente com isquemia do miocárdio é uma DESVANTAGEM, pois pode levar a aumento do consumo de oxigênio pelo órgão. Não se deve esquecer, porém, de que outros fatores podem atuar nesta categoria de paciente, que tornam improvável a elevação da frequência cardíaca: idade avançada, uso de bloqueadores beta-adrenérgicos, emprego de narcóticos, etc.

Resistência vascular coronariana

Diversos estudos evidenciaram que o isoflurano diminui a resistência vascular coronariana e aumenta o fluxo sanguíneo coronariano, tanto em

animais de laboratório como no homem^{28, 29}. Em termos genéricos, este efeito é VANTAJOSO pois pode proporcionar aumento do suprimento de oxigênio para o miocárdio como um todo. Não obstante, tem sido apontada a possibilidade de dilatação de apenas determinadas áreas do leito vascular coronariano pelo isoflurano, com redistribuição do fluxo sanguíneo e aparecimento de zonas isquêmicas no ventrículo³⁰. Se confirmado, este seria um efeito indesejável do anestésico.

Disritmias cardíacas

Disritmias cardíacas devidas seja a alteração do automatismo seja a fenômenos de reentrada, são muito mais raras com o isoflurano e o enflurano do que com o halotano^{14, 31}. São necessárias doses muito maiores de adrenalina subcutânea para provocar extra-sístoles ventriculares durante anestesia com isoflurano em relação ao halotano³². Isto constitui uma VANTAGEM definida do isoflurano, que pode ser utilizada em situações clínicas onde as concentrações plasmáticas de catecolaminas circulantes estão aumentadas, como na ressecção de feocromocitoma³³.

Sistema respiratório

Como outros anestésicos inalatórios, o isoflurano deprime a ventilação bem como a resposta ventilatória à hipercapnia e à hipóxia^{1, 34, 35, 36}. O enflurano parece ser o agente mais depressor e o halotano o menos depressor da ventilação, situando-se o isoflurano numa posição intermediária. Na realidade, o grau de depressão ventilatória com enflurano e isoflurano é de tal ordem que é difícil a obtenção de um nível de anestesia suficiente para permitir intubação traqueal sem o emprego de relaxantes musculares, a menos que a ventilação seja assistida¹⁴. Isto não deixa de ser uma DESVANTAGEM.

A administração de concentrações equipotentes de isoflurano produz efeitos diversos sobre a ventilação conforme o diluente seja o oxigênio puro ou uma mistura oxigênio/óxido nitroso. Com esta última, a depressão da ventilação expressa em termos de elevação da PaCO₂ é menos intensa, o que é explicado pela menor depressão ventilatória exercida pelo óxido nitroso³⁷. Este fato pode ser aproveitado na clínica com a obtenção de níveis adequados de anestesia pela associação isoflurano/óxido nitroso, sem depressão acentuada da ventilação.

O isoflurano, da mesma maneira que o halotano e o enflurano, reduz o tono broncomotor, produzindo broncodilatação e constituindo assim boa opção para a anestesia de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica³⁸. Na realidade, graças a seu efeito depressor cardiovascular menos intenso, o isoflurano é tido como particularmente VANTAJOSO em pacientes com doença respiratória e baixa reserva cardíaca³⁹.

Pressão intracraniana

A auto-regulação do fluxo sangüíneo cerebral é conservada durante a anestesia com isoflurano, o que não ocorre com o halotano e, em menor escala, com o enflurano^{40, 41}.

Não ocorrem alterações do fluxo sangüíneo cerebral em pacientes normocápnicos e normotensos, com a administração de concentrações próximas de 1,0 CAM de isoflurano; nas mesmas condições, o fluxo sangüíneo cerebral aumenta em 200 com o halotano e em 30 – 50% com o enflurano⁴¹.

O comportamento do isoflurano em relação ao fluxo sangüíneo cerebral é condizente com menores alterações de Pressão Intracraniana (PIC) quando comparado ao halotano e ao enflurano, e isto tem sido comprovado na prática clínica⁴².

O aumento da PIC durante a anestesia com halogenados pode ser minimizado pela hiperventilação pulmonar. Entretanto, com o isoflurano, ao contrário do que ocorre com o halotano, a hiperventilação não necessita ser instalada antes da administração do anestésico⁴³. Por outro lado, hiperventilação durante anestesia com enflurano impõe o risco de atividade convulsivante cerebral, que eleva o consumo de oxigênio bem como o fluxo sangüíneo cerebral.

Assim, o uso de isoflurano em situações onde é imperioso evitar elevação da PIC, parece ser uma VANTAGEM definida. Com os menores valores de PIC associados ao emprego do isoflurano, o edema cerebral é menos intenso. Isto foi comprovado experimentalmente por Drummond e cols.⁴⁴, que observaram não só menor edema cerebral com o isoflurano em relação ao halotano, como menor protrusão da superfície cerebral em resposta a episódios de hipertensão arterial, na vigência de anestesia pelo isoflurano.

INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS

Antagônistas de cálcio

Estas drogas influenciam a contratilidade mio-

cárdica, a resistência vascular sistêmica e a condução nodal A-V, de maneira variável. Assim, a nifedipina reduz intensamente a resistência vascular sistêmica e possui efeitos mínimos sobre os dois outros parâmetros. A administração de isoflurano a pacientes em uso deste antagonista de cálcio pode expô-los a redução excessiva da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial, sendo prudente portanto evitar esta associação¹⁴.

O verapamil deprime acentuadamente a contratilidade miocárdica e a condução intracardíaca, efeitos paralelos aos do halotano sobre o sistema cardiovascular; exerce porém efeito mínimo sobre a resistência vascular sistêmica. Assim, em pacientes que fazem uso crônico de verapamil, o isoflurano exibe uma margem de segurança bem maior em relação aos outros agentes inalatórios, uma vez que seu efeito depressor miocárdico é menos intenso e ele possui um efeito taquicardizante que pode manter a frequência cardíaca em níveis normais⁴⁵. Isto não deixa de ser uma VANTAGEM do isoflurano, tendo em vista que o verapamil é o antagonista de cálcio mais utilizado em nosso meio.

O diltiazem possui efeitos intermediários: menor depressão miocárdica que a do verapamil e menor redução da resistência vascular sistêmica que a da nifedipina. Sua associação com o isoflurano parece ser segura⁴⁶.

Bloqueadores beta-adrenérgicos

Pacientes encaminhados à anestesia fazem uso com certa frequência destas drogas para controlar distúrbios cardiovasculares, especialmente hipertensão arterial, angina pectoris e arritmias cardíacas. Por outro lado, há indicação para o uso delas no curso da anestesia, principalmente para controlar a frequência cardíaca e, mais raramente, a pressão arterial.

Os bloqueadores beta-adrenérgicos deprimem a contratilidade miocárdica e a condução A-V. Sua associação com o halotano pode causar efeitos aditivos, sendo mandatória a monitorização do ECG em pacientes expostos a esta interação farmacológica¹⁴. O isoflurano é mais compatível com o uso destas drogas, sendo de se esperar mínimo ou nenhum efeito sobre a função ventricular proveniente desta associação^{41, 47, 48}, o que deve ser considerada uma VANTAGEM do anestésico.

Bloqueadores neuromusculares

Como outros anestésicos halogenados, o isoflu-

rano deprime a transmissão neuromuscular e potencializa o efeito de bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes^{4, 49}. Assim, são necessárias menores doses destes fármacos para produzir determinado grau de relaxamento muscular. O isoflurano e o enflurano são duas a três vezes mais potentes que o halotano na potencialização do efeito bloqueador de pancurônio e d-tubocurarina^{1, 50}. Com relação ao vecurônio, o enflurano é o mais efetivo nesta potencialização, vindo a seguir o isoflurano e por último o halotano⁵¹.

Por outro lado, o isoflurano potencializa o efeito bloqueador neuromuscular da succinilcolina mais que o enflurano e o halotano, provavelmente devido ao aumento do fluxo sanguíneo muscular por ele proporcionado^{50, 52}. Com maior fluxo, a succinilcolina chega à junção neuromuscular mais rapidamente, diminuindo assim o tempo em que o relaxante fica exposto à degradação pela pseudocolinesterase plasmática.

A potencialização do efeito de bloqueadores neuromusculares pelo isoflurano tem importância clínica. A necessidade de menores doses pode reduzir a incidência e a intensidade de efeitos colaterais indesejáveis destas drogas. A necessidade de antagonistas (como a neostigmina) ao final da cirurgia pode diminuir e, com isso, os efeitos cardiovasculares adversos destes fármacos também ficam reduzidos. Com a rápida eliminação do isoflurano ao final da anestesia, desaparece grande parte do efeito relaxante, diminuindo assim o risco de paralisia muscular e hipoventilação na fase de recuperação pós-anestésica.

Assim, a potencialização do efeito dos bloqueadores neuromusculares pelo isoflurano constitui uma VANTAGEM na prática clínica.

CONCLUSÃO

Pelo exposto, pode-se concluir que o isoflurano apresenta um número de VANTAGENS e algumas

Nocite J R — Isoflurano, vantagens e desvantagens.

O isoflurano apresenta uma série de vantagens e algumas desvantagens em relação a outros anestésicos de uso corrente. É muito estável do ponto de vista físico-químico, excepcionalmente destituído de efeitos colaterais perigosos, e constitui boa escolha em pacientes de alto risco, principalmente

DESVANTAGENS, as quais estão sumarizadas no Quadro I.

Impor-se-á o isoflurano na prática clínica? Ele tem méritos para isso: grande estabilidade físico-química, mínimo potencial para toxicidade hepato-renal, baixa incidência de efeitos colaterais perigosos. Pacientes de maior risco (em especial neurocirúrgicos e cardiovasculares) parecem situar-se na área de boa indicação para o isoflurano. Não obstante, as diferenças com o halotano e o enflurano são algumas vezes tão sutis que só o tempo dirá se o anestesiológico vai adotá-lo preferencialmente em sua clínica ou não.

Quadro I — Isoflurano: sumário de vantagens e desvantagens

	Vantagem	Desvantagem
Propriedades físicoquímicas		
Baixo coef. partilha sangue/gás	+	
Odor pungente		+
Indução inalatória mais lenta		+
Grande estabilidade físicoquímica	+	
Biotransformação e toxicidade		
Resistência à biotransformação	+	
Ausência de nefro e hepatotoxicidade	+	
Não-teratogênico, não-carcinogênico	+	
Sistema cardiovascular		
Baixa depressão miocárdica	+	
Depressão mínima do barorreflexo	+	
↓ Resistência vascular coronariana	+	
Baixo potencial arritmogênico	+	
Sistema respiratório		
Depressão ventilatória		+
Redução do tono broncomotor	+	
Pressão intracraniana		
Preservação da auto-regulação do FSC*	+	
1,0 CAM não altera FSC*	+	
Alteração mínima da PIC**	+	
Interações farmacológicas		
Compatível com Verapamil e Diltiazem	+	
Compatível com Propranolol e outros	+	
Potencializa Bloqueadores neuromusculares	+	

* FSC = Fluxo sanguíneo cerebral

** PIC = Pressão intracraniana

Nocite J R — Isoflurano: ventajas y desventajas.

El isoflurano presenta una serie de ventajas y algunas desventajas en relación a otros anestésicos de uso corriente. Del punto de vista físico-químico es muy estable, excepcionalmente destituído de efectos colaterales peligrosos, constituye una buena preferencia en pacientes de alto riesgo, principalmente neurocirúrgicos y cardiovasculares.

neurocirúrgicos e cardiovasculares. Como desvantagens ele mostra odor levemente pungente, depressão ventilatória e tendência para elevação da frequência cardíaca que pode ser deletéria em pacientes com isquemia do miocárdio. Só o futuro poderá dizer se e como o anestesiológico substituirá outros agentes pelo isoflurano na prática clínica.

Como desventajas, él muestra un olor levemente pungente, depresión ventilatoria y tendencia para la elevación de la frecuencia cardíaca que puede ser deletéreo en pacientes con isquemia del miocardio. Sólo el futuro podrá decir si y como el anestesiológico substituirá otros agentes por el isoflurano en la práctica clínica.

Unitermos: ANESTÉSICOS: volátil, isoflurano;
FARMACOLOGIA; INTERAÇÃO
(DROGAS)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eger E I II — Isoflurane: a review. *Anesthesiology* 1981; 55: 559-576.
2. Stevens W C, Dolan W M, Gibbons R T, White A, Eger E I II, Miller R D, De Jong R H, Elashoff R M — Minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages. *Anesthesiology* 1975; 42: 197-200.
3. Cromwell T H, Eger E I II, Stevens W C, Dolan W M — Forane uptake, excretion and blood solubility in man. *Anesthesiology* 1971; 35: 401-408.
4. Pauca A L, Dripps R D — Clinical experience with isoflurane (Forane). *Br J Anaesth* 1973; 45: 697-703.
5. Davison L A, Steinhelber J C, Eger E I II, Stevens W C — Psychological effects of halothane and isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1975; 43: 313-324.
6. Sharp J H, Trudell J R, Cohen E N — Volatile metabolites and decomposition products of halothane in man. *Anesthesiology*, 1979; 50: 2-8.
7. Holaday D A, Fiserova-Birgerova V, Latto I P, Zumbiel M A — Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* 1975; 43: 325-332.
8. Chase R E, Holaday D A, Fiserova-Birgerova V, Saidman L J, Mack F E — The biotransformation of Ethrane in man. *Anesthesiology* 1971; 35: 262-267.
9. Rehder K, Forbes J, Alter H, Hessler O, Stier A — Halothane biotransformation in man: a quantitative study. *Anesthesiology* 1967; 28: 711-715.
10. Hitt B A, Mazze R I, Cousins M J, Edmunds H M, Barr G A, Trudell J R — Metabolism of isoflurane in Fischer 344 rats and man. *Anesthesiology* 1974; 40: 62-67.
11. Harper M H, Johnson B H, Collins P — Hepatic injury following halothane, enflurane, and isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology* 1980; 53: S 242.
12. Byles P H, Dobkin A B, Jones D B — Forane (Compound 469): 3. Comparative effects of prolonged anaesthesia on mature beagle dogs and young rhesus monkeys. *Can Anaesth Soc J* 1971; 18: 397-407.
13. Mazze R I, Cousins M J, Barr G A — Renal effects and metabolism of isoflurane in man. *Anesthesiology* 1974; 40: 536-542.
14. Jones R M — Clinical comparisons of inhalation anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1984; 56: 57S — 69S.
15. Koblin D D, Watson J E, Deady J E, Stokstad E L R, Eger E I II — Inactivation of methionine synthetase (MS) by nitrous oxide in mice. *Anesthesiology* 1981; 54: 318-324.
16. Baden J M, Kelley M, Wharton R S, Hitt B A, Simmon V F, Mazze R I — Mutagenicity of halogenated ether anesthetics. *Anesthesiology* 1977; 46: 346-350.
17. Prys-Roberts C — Vascular disease and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1981; 53: 673-674.
18. Nocite J R — Anestesia e consumo de oxigênio pelo miocárdio. *Rev Bras Anest* 1981; 31: 377-381.
19. Nocite J R — Anestesia no paciente com isquemia do miocárdio: narcóticos versus agentes inalatórios. *Rev Bras Anest* 1983; 33: 451-454.
20. Merin R G, Basch S — Are the myocardial function and metabolic effects of isoflurane really different from those of halothane and enflurane? *Anesthesiology* 1981; 55: 398-408.
21. Beaupré P N, Cahalan M K, Kremer P F, Lurz F W, Schiller N B, Hamilton W K — Isoflurane, halothane, and enflurane depress myocardial contractility in patients undergoing surgery. *Anesthesiology* 1983; 59: A59.
22. Hamilton W K — Do let the blood pressure drop and do use myocardial depressants. *Anesthesiology* 1976; 45: 273-274.
23. Waller J L, Kaplan J A — Anaesthesia for patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 1981; 53: 757-765.
24. Roizen M F, Hamilton W K, Sohn Y J — Treatment of stress-induced increases in pulmonary capillary wedge pressure using volatile anesthetics. *Anesthesiology* 1981; 55: 446-450.
25. Skovsted P, Sathavichaiikul S — The effects of isoflurane on arterial pressure, pulse rate, autonomic nervous activity, and barostatic reflexes. *Can Anaesth Soc J* 1977; 24: 304-314.
26. Seagard J L, Elegbe E O, Hopp F A, Bosnjak Z V, von Colditz J H, Kalbfisch J H, Kampine J P — Effects of isoflurane on the baroreceptor reflex. *Anesthesiology* 1983; 59: 511-520.
27. Cahalan M K, Lurz F W, Beaupré P N, Schwartz L A, Eger E I II — Narcotics alter the heart rate and blood pressure response to inhalational anesthetics. *Anesthesiology* 1983; 59: A 26.
28. Gelman G, Fowles K C, Smith L R — Regional blood flow during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesth Analg* 1984; 63: 557-565.
29. Reiz S, Balfors E, Sorensen M B, Ariola S, Friedman A, Truedson H — Isoflurane — a powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1983; 59: 91-97.
30. Moffitt E A, Barker R A, Glenn J J, Imrie D D, Del Campo C, Landymore R W, Kinley C E, Murphy D A — Myocardial metabolism and hemodynamic responses with isoflurane anesthesia for coronary arterial surgery. *Anesth Analg* 1986; 65: 53-61.

31. Johnston R R, Eger E I II, Wilson C — A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane and halothane in man. *Anesth Analg* 1976; 55: 709-712.
32. Dobkin A B, Byles P H, Ghanooni S, Valbuena D A — Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation anaesthetic. *Can Anaesth Soc J* 1971; 18: 264-271.
33. Suzukawa M, Michaels I A L, Ruzbarský J, Kopriva C, Kitahata L M — Use of isoflurane during resection of pheochromocytoma. *Anesth Analg* 1983; 62: 100-103.
34. Fourcade H E, Stevens W C, Larson C P, Cromwell T, Bahlman S H, Hickey R F, Halsey M J, Eger E I II — The ventilatory effects of Forane, a new inhaled anesthetic. *Anesthesiology* 1971; 35: 26-31.
35. Wade J G, Stevens W C — Isoflurane: an anesthetic for the eighties? *Anesth Analg* 1981; 60: 666-682.
36. Kieraszwewics H, Knill R L, Clement J L — Chemical regulation of ventilation during isoflurane sedation and anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1981; 28: 507-514.
37. Eger E I II, Dolan W M, Stevens W C, Miller R D, Way W L — Surgical stimulation antagonizes the respiratory depression produced by Forane. *Anesthesiology* 1972; 36: 544-549.
38. Rehder K, Mallow J E, Fibuch E E, Krabill D R, Sessler A D — Effects of isoflurane anesthesia and muscle paralysis on respiratory mechanics in normal man. *Anesthesiology* 1974; 41: 477-485.
39. Hirshman C A, Edelstein G, Peetz S, Wayne R, Downes H — Mechanism of action of inhalational anesthesia on airways. *Anesthesiology* 1982; 56: 107-112.
40. Drummond J C, Todd M M, Shapiro H M — Cerebral flow autoregulation in the cat during anesthesia with halothane and isoflurane. *Anesthesiology* 1983; 59: (Suppl 3 A): A 305.
41. Eger E I II — The pharmacology of isoflurane. *Br J Anaesth* 1984; 56 (Suppl 1): 71 S-99 S.
42. Artru A A — A comparison of the effects of isoflurane, enflurane, halothane, and fentanyl on cerebral blood volume and ICP. *Anesthesiology* 1982; 57 (Suppl 3 A): A 374.
43. Adams R W, Cucchiara R F, Gronert G A, Messick J M, Michenfelder J D — Isoflurane and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgical patients. *Anesthesiology* 1981; 54: 97-99.
44. Drummond J C, Todd M M, Toutant S M, Shapiro H M — Brain surface protrusion during enflurane, halothane, and isoflurane anesthesia in cats. *Anesthesiology* 1983; 59: 288-293.
45. Kapur P A, Flacke W E, Olewine S K — Comparison of effects of isoflurane versus enflurane on cardiovascular and catecholamine responses to verapamil in dogs. *Anesth Analg* 1982; 61: 193-197.
46. Kapur P A, Campos J H, Tippit S E — Influence of diltiazem on cardiovascular function and coronary hemodynamics during isoflurane anesthesia in the dog: correlation with plasma diltiazem levels. *Anesth Analg* 1986; 65: 81-87.
47. Lowenstein E — Beta-adrenergic blockers. In *Drug Interactions in Anesthesia* (Editors N Ty Smith, RD Miller, AN Corbascio), Philadelphia, Lea & Febiger, 1981; 83-101.
48. Horan B F, Prys-Roberts C, Roberts J G, Bennett M J, Foex P — Haemodynamic responses to isoflurane anaesthesia and hypovolaemia in the dog and their modification by propranolol. *Br J Anaesth* 1977; 49: 1179-1188.
49. Miller R D, Eger E I II, Way W L, Stevens W C, Dolan W M — Comparative neuromuscular effects of Forane and halothane alone and in combination with d-tubocurarine in man. *Anesthesiology* 1971; 35: 38-42.
50. Fogdall R P, Miller R D — Neuromuscular effects of enflurane, alone and combined with d-tubocurarine, pancuronium, and succinylcholine in man. *Anesthesiology* 1975; 42: 173-178.
51. Rupp S M, Miller R D, Gencarelli P H — Vecuronium-induced neuromuscular blockade during enflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1984; 60: 102-108.
52. Miller R D, Way W L, Dolan W M — Comparative neuromuscular effects of pancuronium, gallamine, and succinylcholine during Forane and halothane anesthesia in man. *Anesthesiology* 1971; 35: 509-514.

AVALIAÇÃO DUPLAMENTE CEGA DE UM CREME DE LIDOCAÍNA E PRILOCAÍNA (EMLA) EM CRIANÇAS. EFEITO SOBRE A DOR ASSOCIADA À PUNÇÃO VENOSA

A mistura de lidocaína e prilocaína em partes iguais forma um creme oleoso à temperatura superior a 16°C. É a chamada mistura eutética. Uma emulsão em óleo e água dessa mistura foi testada previamente em adultos e agora é experimentada em crianças.

Foram estudadas 60 crianças de ambos os sexos (idade entre 4 e 8 anos), distribuídas em dois grupos de 30 de acordo com a solução usada: creme de lidocaína + prilocaína (25:25 mg/ml) e placebo.

As crianças foram sedadas com diazepínicos por via oral. Sessenta minutos antes da punção venosa foi aplicada sobre a veia escolhida a solução EMLA ou placebo. No momento da punção o local era pesquisado para detectar-se reações locais. A intensidade de dor à punção venosa foi testada pelo anestesista (por método duplamente cego) e pela paciente usando uma escala visual de dor ausente, leve, moderada e intensa, composta de duas partes: intensidade de dor e expressão facial. Os resultados foram analisados estatisticamente.

O creme EMLA mostrou-se superior ao placebo pela avaliação do anestesista e da criança (na escala de intensidade); a avaliação da criança foi mais favorável que a do anestesista. Na escala de expressão verbal não houve diferença significativa entre os dois cremes. Nem todas as crianças conseguiram fazer a avaliação.

(Double-blind evaluation of a lignocaine-prilocaine cream (EMLA) in children. Effect on the pain associated with venous cannulation. Maunuksela EL & Korpela R. Brit J Anesth, 1986; 58: 242-245.

COMENTÁRIO. *Como todo estudo envolvendo sensação dolorosa, uma boa porcentagem de pacientes tiveram alívio da dor pelo placebo; outra porcentagem não teve alívio algum com a mistura anestésica. Porém os resultados mostram que a mistura de lidocaína prilocaína (EMLA = mistura eutética de anestésicos locais) produz efeito favorável sobre a dor desencadeada por punção, ou canulização venosa (Cremonesi E).*