

## Novos Anestésicos Inalatórios\*

José Roberto Nocite, TSA<sup>1</sup>

Nocite JR - *New Inhalation Anesthetics*

Key Words: ANESTHETICS, Volatile; ANESTHETIC TECHNIQUES, General: Inhalational

A introdução do halotano (um hidrocarboneto fluo-  
Arado) na prática clínica e posteriormente dos  
éteres metil-etil halogenados, constituiu sem dúvida  
um marco no desenvolvimento da anestesia. Esta  
nova geração de anestésicos inalatórios exhibe sobre  
seus antecessores duas importantes vantagens: 1-  
ausência de inflamabilidade; 2- toxicidade orgânica  
mínima ou ausente. Em 1981 o isoflurano foi liberado  
para uso clínico, apresentando as seguintes caracte-  
rísticas desejáveis, graças às quais logo se impôs  
como o agente inalatório mais utilizado em muitos  
países: não-inflamável, resistência à biodegradação,  
ausência de hepato/nefrotoxicidade, depressão cardio-  
respiratória mínima<sup>1,2</sup>.

Não obstante, a busca do anestésico inalatório  
"ideal" continuou. Entre as propriedades deste agen-  
te, figuram<sup>3,4</sup>:

- 1- Não deve formar misturas inflamáveis ou explo-  
sivas com ar, oxigênio ou óxido nitroso.
- 2- Deve possuir estabilidade molecular intrínseca,  
não sendo decomposto pela luz ou pela cal so-  
dada, nem exigir a adição de preservativos para  
seu armazenamento.
- 3- Deve ser relativamente potente, permitindo o em-  
prego de altas concentrações de oxigênio.
- 4- Deve possuir baixa solubilidade sangüínea, de

- modo a proporcionar indução e reversão rápidas.
- 5- Não deve ter odor desagradável nem ser irritante  
para as vias aéreas, permitindo suave indução da  
anestesia.
  - 6- Não deve sofrer biotransformação nem apresentar  
toxicidade específica para órgãos, mesmo quando  
ocorrer exposição crônica a baixas concentrações  
como nas salas cirúrgicas.
  - 7- Mínima depressão cardiovascular e respiratória.
  - 8- Efeitos sobre o Sistema Nervoso Central pron-  
tamente reversíveis, associando algum grau de  
analgesia a hipnose; ausência de efeitos exci-  
tatórios sobre o Sistema Nervoso Central.
  - 9- Não deve sensibilizar o miocárdio às catecolami-  
nas nem apresentar interações adversas com ou-  
tros fármacos.

A atribuição de valores relativos a estas proprie-  
dades leva invariavelmente à seguinte escala de  
aproximação do anestésico "ideal" para os agentes  
atualmente disponíveis: isoflurano enflurano ha-  
lota-no. Entretanto, pela simples enumeração destas  
propriedades ideais, é fácil concluir que, embora os  
halogenados de uso clínico atual sejam satisfatórios,  
eles ainda estão longe do anestésico inalatório  
"ideal". O desenvolvimento do SEVOFLURANO e do  
DESFLURANO constituiu mais um passo na busca  
deste agente.

### Características Físicoquímicas

Na Figura 1 estão representadas as fórmulas  
estruturais dos agentes halogenados. No Quadro 1  
podem ser observadas as características físicoquími-  
cas do sevoflurano e do desflurano, juntamente com  
as do isoflurano, enflurano e halotano para compara-  
ção<sup>3,5</sup>.

\* Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto - SP

<sup>1</sup> Editor associado da Rev Bras Anest e Responsável pelo CET-SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto

Correspondência para José Roberto Nocite  
Caixa Postal 707  
14025-270 Ribeirão Preto - SP

Apresentado em 26 de março de 1992  
Aceito para publicação em 02 de julho de 1992

© 1992, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

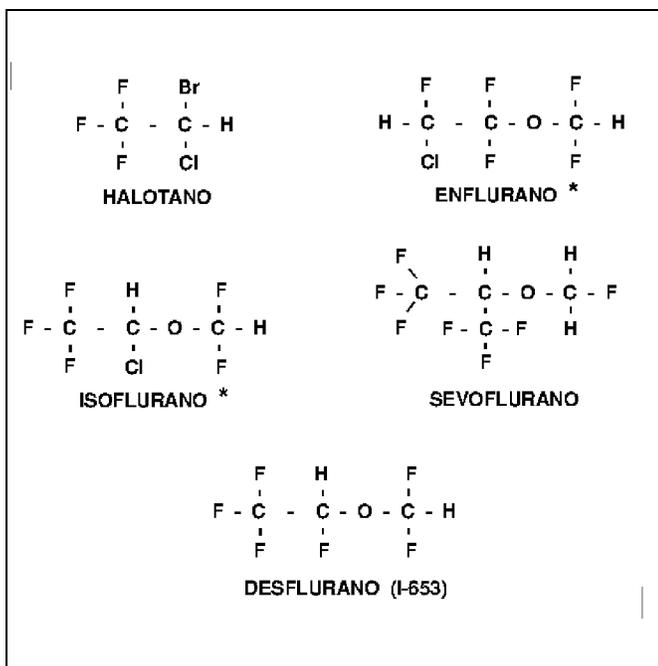


Fig 1 - Fórmulas estruturais de anestésicos halogenados.

\* Isoflurano e Enflurano são isômeros.

### 1- Ponto de Ebulição

O desflurano possui pressão de vapor próxima de 1 atm à temperatura da sala cirúrgica; seu ponto de ebulição é muito baixo (23,5°C) de tal modo que ele não pode ser administrado através de vaporizadores comuns, como os demais halogenados. O método pelo qual o desflurano tem sido administrado com segurança é o da vaporização por medição direta<sup>3</sup>, no qual um vaporizador com aquecimento elétrico é mantido à temperatura de 23 - 25°C e os fluxômetros são calibrados para débito de vapor em ml.min<sup>-1</sup>. Para manter uma concentração inspirada estável de desflurano, é necessário que o vaporizador seja pressurizado a 1 atm e disponha do sistema de

aquecimento elétrico para a temperatura acima. Se ocorre falha no dispositivo elétrico, a temperatura do desflurano líquido cai gradualmente à medida que o anestésico vaporiza, do que resulta imediatamente uma queda na concentração inspirada. Alguns autores consideram prudente ter à mão um vaporizador capaz de administrar outro anestésico imediatamente, sempre que se empregar o desflurano<sup>1</sup>.

O sevoflurano possui pressão de vapor e ponto de ebulição semelhantes aos dos outros agentes voláteis e pode ser administrado através de vaporizadores comuns.

### 2. Estabilidade com a Cal Sodada.

A degradação do anestésico pela cal sodada está relacionada com sua estabilidade molecular: moléculas instáveis podem formar compostos tóxicos tanto "in vitro" como "in vivo". A escala de estabilidade molecular destes agentes parece ser a seguinte<sup>6,7</sup>: desflurano > isoflurano > enflurano > halotano > sevoflurano. O desflurano é extremamente resistente à degradação, observação que coincide com sua grande estabilidade molecular. O sevoflurano é decomposto pela cal sodada mas a extensão desta degradação só é considerável em temperaturas acima de 65°C, bem acima das que ocorrem em situações clínicas. O problema existe também com outros inalatórios (inclusive o halotano) nestas temperaturas "experimentais". Embora tenham sido detectados cinco produtos de degradação do sevoflurano em condições experimentais, apenas um deles alcança níveis mensuráveis no circuito anestésico. Os estudos até aqui realizados indicam que estes produtos não têm importância clínica. A extensão da degradação do sevoflurano pela cal sodada aumenta com a temperatura<sup>7</sup> e isto pode ter importância econômica uma vez que em circuitos "aquecidos" em administrações prolongadas há maior consumo do halogenado. Estes achados tornam questionável o emprego do

Quadro I - Características Físioquímicas de Anestésicos Halogenados.

	Desflurano	Sevoflurano	Isoflurano	Enflurano	Halotano
Peso Molecular	168,0	200,0	184,5	184,5	197,4
Ponto de Ebulição (°C)	23,5	58,5	48,5	56,5	50,2
Pressão de Vapor a 20 °C (mmHg)	664,0	160,0	238,0	175,0	241,0
Coeficientes de Partilha	Sangue/Gás	0,42	0,60	1,40	1,91
		Óleo/Gás	19,0	53,4	90,8
Estabilizador Químico	Não	Não	Não	Não	Timol
Estabilidade com a Cal Sodada	Estável	Instável	Estável	Estável	Estável
C.A.M. em O <sub>2</sub> (Valores Médios)	6,0%	2,0%	1,15%	1,68%	0,77%

sevoflurano em sistemas com reabsorção de gás carbônico pela cal sodada<sup>8</sup>.

### 3. Coeficiente de Partilha Sangue/Gás

O coeficiente de partilha sangue/gás do desflurano (0,42) é inferior ao do próprio óxido nítrico (0,46) e o do sevoflurano (0,60) é inferior aos dos demais halogenados. Ambos têm solubilidade sangüínea excepcionalmente baixa, do que resultam captação e eliminação muito rápidas. Como consequência, a velocidade com que a concentração alveolar FA (e portanto a cerebral) de ambos os agentes se eleva em relação à concentração inspirada FI é alta. Da mesma forma que o é a velocidade de queda da concentração alveolar FA (e portanto a cerebral) após a interrupção da administração. O desflurano, além da baixa solubilidade sangüínea, é o halogenado que exibe menores valores para os coeficientes de partilha tecido/sangue relativos ao cérebro, coração, rim, fígado, músculo e gorduras<sup>9</sup>. Tudo isto resulta numa velocidade de elevação de FA/FI da ordem de 0,82 após 10 min de exposição ao desflurano, valor mais alto entre os halogenados e que coincide praticamente com o observado para o óxido nítrico<sup>3</sup>. A velocidade de elevação de FA/FI com o sevoflurano é significativamente maior que a observada com o iso-flurano ou o halotano, embora menor que a do óxido nítrico.

### 4. Coeficiente de Partilha Óleo/Gás: Relação com Potência Anestésica

Os coeficientes de partilha óleo/gás do desflurano e do sevoflurano são respectivamente 19,0 e 53,4, inferiores aos dos demais halogenados. Há uma relação entre solubilidade lipídica e potência anestésica, de tal modo que o produto da Concentração Alveolar Mínima (CAM) pelo coeficiente de partilha óleo/gás é semelhante para todos os agentes com algumas exceções<sup>11</sup>. E realmente os valores da CAM para o desflurano e o sevoflurano são superiores aos já conhecidos para isoflurano, enflurano e halotano. A CAM do sevoflurano determinada em estudo realizado no Japão (1,71%) é ligeiramente inferior à obtida em estudo realizado nos EUA (2,05%)<sup>12,13</sup>. A adição de 63% de óxido nítrico reduz a CAM do sevoflurano para 0,66%.

A CAM do desflurano no homem é da ordem de 6,0 - 6,3%<sup>14,15</sup>. Ela é maior em pacientes pediátricos, atingindo o valor mais elevado (9,92%) na idade de 6-12 meses<sup>16</sup>. A administração prévia de 3 µg.kg<sup>-1</sup> de fentanil por via venosa reduz significativamente a CAM do desflurano em adultos para 2,6%<sup>15</sup>. Estudo

recente mostrou que mesmo em adultos há diferenças quanto à CAM de acordo com a idade. Na faixa etária de 18-30 anos ela é da ordem de 7,25% e na de 31-65 anos ela é da ordem de 6,0%; a adição de 60% de óxido nítrico reduz estes valores respectivamente para 4,0 e 2,83%<sup>17</sup>. O desflurano é o menos potente dos agentes inalatórios em uso. De qualquer modo, porém, sua potência anestésica é suficiente para que ele possa ser utilizado com altas concentrações de oxigênio (superiores a 90%). Sendo estável em presença da cal sodada, deverá constituir boa opção para uso em sistemas de baixo fluxo. Outra vantagem do desflurano é seu baixo coeficiente de partilha borracha/gás, o menor entre os halogenados. Estudos sobre os coeficientes de partilha destes agentes para os componentes do circuito anestésico (máscaras, bolsas, foles, traquéias) mostraram que eles decrescem na seguinte ordem: halotano > iso-flurano > sevoflurano > desflurano<sup>18</sup>. A baixa absorção do desflurano pelos componentes do circuito não altera as características da indução e da recuperação da anestesia com este agente.

### Biotransformação e Efeitos Hepatorrenais

O desflurano possui notável estabilidade molecular, resistindo à biotransformação. Sua taxa de metabolismo, da ordem de 0,02%, é cerca de um décimo da do isoflurano<sup>19</sup>. Se com o isoflurano os riscos de nefro e hepatotoxicidade foram virtualmente eliminados, com o desflurano eles são nulos. Estudos experimentais não detectaram nenhum aumento nas concentrações plasmática e urinária de íon fluoreto em relação aos valores controle, após exposição prolongada ao desflurano<sup>20,21</sup>. Resultados semelhantes foram obtidos em estudos clínicos realizados em voluntários e em pacientes cirúrgicos<sup>19,22</sup>. Foram detectados níveis mínimos de ácido trifluoroacético no sangue e na urina de voluntários expostos a 7,35 horas-CAM de desflurano: estes níveis são um décimo do que os encontrados após exposição ao isoflurano, em doses equipotentes<sup>19</sup>. A estabilidade do desflurano sugere toxicidade orgânica mínima ou nula com este agente. De fato, estudos preliminares em voluntários não acusaram nenhuma alteração das funções hepática e renal após exposição ao desflurano<sup>23</sup>. Esta ausência de toxicidade foi observada também num modelo experimental em que os animais foram submetidos a anestésias repetidas e a hipoxia combinada com indução enzimática<sup>24,25</sup>.

O sevoflurano sofre biotransformação da ordem de 2-3% da quantidade captada, taxa semelhante à observada com o enflurano<sup>26</sup>. Seu metabolismo é aumentado pelo pré-tratamento com indutores enzi-

máticos como o fenobarbital, o etanol e a isoniazida<sup>27-29</sup>. Alguns estudos experimentais apontaram tanto concentrações plasmáticas de íon flureto próximas dos níveis nefrotóxicos como evidências bioquímicas e histológicas de hepatotoxicidade com o sevoflurano<sup>30,31</sup>. Não obstante, outros estudos experimentais mostraram que os efeitos do sevoflurano sobre a função hepática são similares aos do isoflurano, e muito menores que os do halotano<sup>32</sup>. Observações em voluntários não evidenciaram alterações nas funções hepática e renal após exposição ao sevoflurano<sup>26</sup>. Embora sejam necessários estudos mais detalhados, a evidência atual sugere que ele é um anestésico seguro.

### Efeitos Respiratórios

Todos os anestésicos inalatórios potentes deprimem a respiração de maneira dose-dependente, do que resulta elevação da  $P_aCO_2$ . A frequência respiratória tende a aumentar, mantendo o volume respiratório relativamente inalterado. O desflurano e o sevoflurano comportam-se de maneira similar aos outros agentes inalatórios. Em concentrações próximas de 1,0 CAM ambos provocam elevação moderada (da ordem de 20%) da  $P_aCO_2$ , seguida de aumento da frequência respiratória e mínima diminuição do volume respiratório<sup>26,33,34</sup>.

O sevoflurano tem odor agradável, permitindo suave indução da anestesia<sup>35</sup>. O relaxamento muscular por ele produzido é suficiente para permitir intubação sem auxílio de bloqueadores neuromusculares<sup>36</sup>.

Estudos em adultos voluntários indicaram que o desflurano não tem odor pungente e não irrita as vias aéreas<sup>33</sup>. Entretanto, estudos posteriores em pacientes pediátricos concluíram que o anestésico é irritante para as vias aéreas nesta faixa etária, sendo a indução acompanhada por apreciável incidência de tosse, apnéia, laringoespasma e dessaturação do sangue arterial<sup>37,38</sup>, o que não o recomenda para indução inalatória em crianças. O tempo médio decorrido entre o início da administração e a intubação traqueal foi de 4,6 min<sup>37</sup>. De modo similar ao que ocorre com outros agentes voláteis, o desflurano deprime função neuromuscular e potencializa o efeito bloqueador, tanto do pancurônio como da succinilcolina, em grau semelhante ao do isoflurano<sup>39</sup>. Assim, no paciente mantido sob respiração espontânea durante anestesia, pode haver necessidade de assistência periódica à respiração.

### Efeitos Cardiovasculares

Embora sejam semelhantes aos do isoflurano, há algumas características próprias.

O sevoflurano provoca diminuição dose-dependente da contratilidade miocárdica e da pressão arterial em animais de experimentação<sup>40,41</sup>. Na clínica, a queda da pressão arterial parece ser menor do que a observada com o isoflurano e a frequência cardíaca permanece inalterada ou diminui ligeiramente<sup>26</sup>.

O desflurano também diminui a pressão arterial e a contratilidade miocárdica de maneira dose-dependente<sup>42</sup>. Em voluntários expostos a concentrações anestésicas, observou-se pequena redução da pressão arterial (maior para a diastólica em relação à sistólica), mantendo-se a frequência cardíaca, o produto  $FC \times PAS$ , o débito cardíaco e a fração de ejeção ventricular sistólica praticamente inalterados<sup>33,43</sup>. A adição de 60% de óxido nítrico ao desflurano não provoca maior depressão circulatória do que a observada com o halogenado isoladamente, em níveis de CAM similares<sup>44</sup>. A mesma estabilidade hemodinâmica observada em adultos também ocorre em crianças durante anestesia pelo desflurano<sup>37</sup>.

Sevoflurano e desflurano não parecem sensibilizar o miocárdio ao efeito arritmogênico da adrenalina, assemelhando-se neste particular ao isoflurano<sup>33,45,46</sup>.

### Conclusões e Perspectivas

O sevoflurano já se encontra em uso clínico no Japão há algum tempo. O desflurano acha-se em fase de investigação clínica em alguns centros dos EUA e do Reino Unido.

Estarão eles mais perto do anestésico inalatório "ideal" do que o isoflurano e o enflurano? É uma questão de difícil resposta no momento.

Ambos possuem baixo coeficiente de partilha sangue/gás, o que proporciona elevação e queda rápidas da concentração alveolar em relação à inspirada, tornando-os atrativos em anestesia ambulatorial.

Ambos proporcionam boa estabilidade hemodinâmica e não são mais depressores da respiração do que os voláteis de uso corrente. Nenhum dos dois tem odor pungente, propriedade que dificulta a indução inalatória com o isoflurano. Neste particular, o sevoflurano parece ser superior ao desflurano, que provoca irritação das vias aéreas em pacientes pediátricos, fato não observado com o primeiro.

O desflurano apresenta a vantagem da extraordinária estabilidade molecular, que o torna isento de degradação pela cal sodada e praticamente resis-

te à biotransformação; a toxicidade orgânica é, assim, extremamente improvável. Apresenta a desvantagem, porém, de exigir modificação no equipamento de vaporização de uso corrente para ser administrado ao paciente.

O sevoflurano possui menor estabilidade molecular, do que resulta um grau de biotransformação semelhante ao do enflurano. Assim, embora os estudos em animais e no homem até o momento indiquem o contrário, existe o potencial para toxicidade orgânica, pelo menos em determinados pacientes. Sua instabilidade em presença de cal sodada torna discutível seu uso em sistemas com absorção de gás carbônico. Não obstante, ele pode ser administrado através de equipamento convencional de vaporização, o que constitui sem dúvida uma vantagem sob

o aspecto comercial.

Sevoflurano e desflurano serão dispendiosos, seguramente mais caros do que qualquer dos outros halogenados de uso corrente, e isto poderá constituir uma limitação a seu uso tanto em países pobres como naqueles desprovidos de vontade política para investir na aquisição de avanços tecnológicos em Medicina.

Nocite JR - Novos Anestésicos Inalatórios

Unitermos: ANESTÉSICOS, Geral: halogenados;  
TÉCNICA ANESTÉSICA, Geral:  
inalatória

## REFERÊNCIAS

01. Lerman J - Desflurane: the dawn of a new era? (Editorial). *Can J Anaesth* 1991; 38: 954-957 .
02. Wade JG, Stevens WC - Isoflurane: an anesthetic for the eighties? *Anesth Analg* 1981; 60: 666-682.
03. Jones RM - Desflurane and sevoflurane: inhalation anaesthetics for this decade? *Br J Anaesth* 1990; 65: 527-536.
04. Heijke S, Smith G - Quest for the ideal anaesthetic agent. *Br J Anaesth* 1990; 64: 3-6.
05. Stevens WC, Kingston HGG - Inhalation Anesthesia. In *Clinical Anesthesia* (Eds PG Barash, BF Cullen, RK Stoelting), Philadelphia, J B Lippincott Co 1989; 293-321.
06. Eger EI, II, Strum DP - The adsorption and degradation of isoflurane and I-653 by dry soda lime at various temperatures. *Anesth Analg* 1987; 66: 1312-1315.
07. Strum DP, Johnson BH, Eger EI, II - Stability of sevoflurane in soda lime. *Anesthesiology* 1987; 67: 779-781.
08. Eger EI, II - Stability of I-653 in soda lime. *Anesth Analg* 1987; 66: 983-985.
09. Yasuda N, Targ AG, Eger EI, II - Solubility of I-653, sevoflurane; isoflurane and halothane in human tissue. *Anesth Analg* 1989; 69: 370-373.
10. Kazama T, Ikeda K - Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog. *Anesthesiology* 1988; 68: 435-437.
11. Eger EI, II - Anesthetic potency and lipid solubility; a reply. *Anesth Analg* 1990; 70: 118-119.
12. Katoh T, Ikeda K - The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 1987; 66: 301-303.
13. Scheller MS, Partridge BL, Saidman LJ - MAC of sevoflurane in humans and the New Zealand white rabbit. *Anesthesiology* 1987; 67: A 373.
14. Rampil IJ, Zwass M, Lockhart S, Eger EI, II, Johnson BH, Yasuda N, Weiskopf RB - MAC of I-653 in surgical patients. *Anesthesiology* 1989; 71: A 269.
15. Sebel PS, Glass PSA, Fletcher JE, Murphy MR, Gallagher C, Quill T - Reduction of the MAC of desflurane with fentanyl. *Anesthesiology* 1992; 76: 52-59.
16. Taylor RH, Lerman J - Minimum alveolar concentration of desflurane and hemodynamic responses in neonates; infants; and children. *Anesthesiology* 1991; 75: 975-979.
17. Rampil IJ, Lockhart SH, Zwass MS, Peterson N, Yasuda N, Eger EI, II, Weiskopf RB, Damask MC - Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: minimum alveolar concentration. *Anesthesiology* 1991; 74: 429-433.
18. Targ AG, Yasuda N, Eger EI, II - Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane and halothane in plastics and rubber composing a conventional anesthetic circuit. *Anesth Analg* 1989; 69: 218-225.
19. Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, Weiskopf RB, Rampil IJ, Waskell L, Eger EI, II - Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth Analg* 1991; 73: 180-185.

20. Koblin DD, Eger EI, II, Johnson BH, Konopa K, Waskell L - I-653 resists degradation in rats. *Anesth Analg* 1988; 67: 534-538.
21. Koblin DD, Weiskopf RB, Holmes MA, Konopa K, Rampil IJ, Eger EI, II, Waskell L - Metabolism of I-653 and isoflurane in swine. *Anesth Analg* 1989; 68: 147-149.
22. Smiley RM, Ornstein E, Pantuck EJ, Pantuck CB, Matteo RS - Metabolism of desflurane and isoflurane to fluoride ion in surgical patients. *Can J Anaesth* 1991; 38: 965-968.
23. Jones RM, Koblin DD, Casman JN, Eger EI, II, Johnson BH, Damask MC - Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane (I-653). *Br J Anaesth* 1990; 64: 482-487.
24. Eger EI, II, Johnson BH, Ferrell LD - Comparison of the toxicity of I-653 and isoflurane in rats: a test of the effect of repeated anesthesia and use of dry soda-lime. *Anesth Analg* 1987; 66: 1230-1233.
25. Eger EI, II, Johnson BH, Strum DP, Ferrell LD - Studies of the toxicity of I-653, halothane and isoflurane in enzyme-induced hypoxic rats. *Anesth Analg* 1987; 66: 1227-1229.
26. Holaday DA, Smith FR - Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 1981; 54: 100-106.
27. Martis L, Synch S, Napoli MD, Woods EF - Biotransformation of sevoflurane in dogs and rats. *Anesth Analg* 1981; 60: 186-191.
28. Rice SA, Dooley JR, Mazze RI - Metabolism by rat hepatic microsomes of fluorinated ether anesthetics following ethanol consumption. *Anesthesiology* 1983; 58: 237-241.
29. Rice SA, Sbordone L, Mazze RI - Metabolism by rat microsomes of fluorinated anesthetics following isoniazid administration. *Anesthesiology* 1980; 53: 489-495.
30. Cook TL, Beppu WJ, Hitt BA, Kosek JC, Mazze RI - Renal effects and metabolism of sevoflurane in Fischer 344 rats. *Anesthesiology* 1975; 43: 70-77.
31. Lind RC, Ghantous HN, Gandolfi AJ, Brown Jr BR - Sevoflurane biotransformation and hepatotoxicity in the guinea pig. *Anesthesiology* 1989; 71: A 310.
32. Strum DP, Eger EI, II, Johnson BH, Steffey EP, Ferrell LD - Toxicity of sevoflurane in rats. *Anesth Analg* 1987; 66: 769-773.
33. Jones RM, Cashman JN, Mant TGK - Clinical impressions and cardiorespiratory effects of a new fluorinated inhalation anaesthetic, desflurane (I-653), in volunteers. *Br J Anaesth* 1990; 64: 11-15.
34. Doi M, Ikeda K - Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1987; 66: 241-244.
35. Kikuchi H, Morio M, Fujii K - Clinical evaluation and metabolism of sevoflurane in patients. *Hiroshima J Med Sci* 1987; 36: 93-103.
36. Katoh T, Ikeda K - The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 1987; 66: 301-303
37. Taylor RH, Lerman J - Induction, maintenance and recovery characteristics of desflurane in infants and children. *Can J Anaesth* 1992; 39: 6-13.
38. Welborn L, Zwass M, Cote C - Comparison of desflurane and halothane anesthesia in pediatric ambulatory patients. *Anesth Analg* 1991; 72: S 320.
39. Caldwell JE, Laster MJ, Magorian T, Heier T, Yasuda N, Lynam DP, Eger EI, II, Weiskopf RB - The neuromuscular effects of desflurane, alone and combined with pancuronium or succinylcholine in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 412-418.
40. Davis PJ, Thomas EL, Goldstein MC, Canose J, Gorchesky MS, Roeber CM, Motoyama EK - Effect of sevoflurane on circulation in newborn piglets. *Anesthesiology* 1989; 71: A 1030.
41. Wouters P, Doursout MF, Florence B, Merin RG, Chelly JE - Hemodynamic effects of sevoflurane in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1989; 71: A 508.
42. Weiskopf RB, Holmes MA, Rampil IJ, Johnson BH, Yasuda N, Targ AG, Eger EI, II - Cardiovascular safety and actions of high concentrations of I-653 and isoflurane in swine. *Anesthesiology* 1989; 70: 793-798.
43. Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger EI, II, Yasuda N, Rampil IJ, Ionescu P, Lockhart SH, Johnson BH, Freire B, Kelley S - Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesth Analg* 1991; 73: 143-156.
44. Cahalan MK, Weiskopf RB, Eger EI, II, Yasuda N, Ionescu P, Rampil IJ, Lockhart SH, Freire B, Peterson NA - Hemodynamic effects of desflurane/nitrous oxide anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1991; 73: 157-164.
45. Doi M, Ikeda K - Sevoflurane anesthesia with adenosine triphosphate for resection of pheochromocytoma. *Anesthesiology* 1989; 70: 360-363.
46. Weiskopf RB, Eger EI, II, Holmes MA, Rampil IJ, Johnson BH, Yasuda N, Targ AG - 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.