

Considerações Básicas sobre o Isoflurano

A.F. Carvalho, TSA¹ & S.R. Oliveira, TSA²

Carvalho A F, Oliveira S R — Basic considerations on isoflurane.

Isoflurane is a new non-flammable, non-explosive halogenated volatile anesthetic having a mild pungent ethereal odor and possessing superior stability, which may be used in all anesthetic systems. Its low blood/gas partition coefficient permits short induction time and rapid recovery from anesthesia. The MAC for isoflurane lies between that for halothane and that for enflurane. Isoflurane depresses ventilation, the degree of depression being less than that produced by halothane and by enflurane. Tidal volume is decreased and respiratory rate is increased. The outstanding characteristic of isoflurane related to the cardiovascular system is the stability of cardiac rhythm even in the presence of catecholamines in the clinical recommended dosis. It decreases systemic arterial pressure by reducing total peripheral resistance and increases cardiac rate. It decreases myocardial oxygen consumption but the "steal effect" may be present in coronary artery disease. Vasodilation produced by isoflurane increases cerebral blood flow and intracranial pressure. Isoflurane does not produce convulsive activity but there is a communication of seizure associated with induction of anesthesia. It depresses neuromuscular transmission and contraction of skeletal muscles and can produce adequate relaxation for surgical procedures, thus minimizing or eliminating the need for non-depolarizing muscle relaxants. Isoflurane also depresses uterine muscle and increases bleeding. Biotransformation of isoflurane is minimal, so its potential to provoke renal and hepatic damage is very low. Isoflurane does not have teratogenic, mutagenic nor carcinogenic properties and does not depress polymorphonuclear microbicidal leucocytes function.

Key - Words: ANESTHETIC: volatile, isoflurane; PHARMACOLOGY

Os anestésicos gerais inalatórios pertencem a diversos grupos químicos, desde orgânicos a inorgânicos. Vários éteres foram desenvolvidos com base nas propriedades anestésicas do éter etílico, porém, eram todos inflamáveis¹. A partir de 1950 a pesquisa de novos anestésicos voláteis se intensificou com vistas a três parâmetros principais: a) não inflamabilidade; b) estabilidade química e c) ausência de toxicidade. A adição de cloro a carbonos das moléculas dos éteres torna-os não inflamáveis, com

aumento da toxidez¹. A adição de flúor seria a alternativa ao cloro, porém constituía-se num processo químico muito caro² que só se tornou exequível com o desenvolvimento de alta tecnologia química para a purificação dos isótopos de urânio, com o fim de fabricar a bomba atômica, que envolve o flúor^{1, 2}. O halotano, metoxiflurano, enflurano e isoflurano foram, a partir daí, sintetizados^{1, 2}.

O isoflurano foi sintetizado por Ross Terrell em 1965, apenas dois anos após a síntese do enflurano, do qual é isômero. Sua introdução na clínica foi programada para 1975, o que não ocorreu por terem-lhe sido imputadas propriedades carcinogênicas, o que não foi confirmado, mas atrasou a sua liberação para uso clínico em seis anos¹⁻³.

Quimicamente o isoflurano é o éter 2-cloro-1, 1, 1-trifluoretil-difluormetílico e sua fórmula estrutural é $CF_3-CHCl-O-CHF_2$, com peso molecular = 184,5^{2, 4}.

1 Chefe do Serviço e Responsável pelo CET-SBA do Hospital Estadual Getúlio Vargas, Rio de Janeiro, RJ

2 Membro do CET-SBA

Correspondência para Alfredo Fernandes de Carvalho
Rua Francisco Medeiros, 43
21051 — Rio de Janeiro, RJ

Recebido em 11 de setembro de 1986
Aceito para publicação em 10 de janeiro de 1987
© 1987, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

O isoflurano tem grande estabilidade, não necessitando aditivo de preservação para a sua estocagem, na qual mantém a sua pureza por cinco anos¹ e, quando exposto à luz solar, por dois anos². É líquido incolor, mas pode colorir-se de amarelo laranja, cor que lhe é emprestada por um composto bifenólico oriundo das mechas de plástico de certos vaporizadores⁵. A excepcional estabilidade química do isoflurano lhe é conferida pelos três átomos de flúor do carbono etílico da molécula, que o tornam resistentes a reações químicas e biológicas e não se decompõe pela cal sodada^{1, 2}.

Propriedades físicas¹⁻⁴: o isoflurano tem ponto de ebulição de 48,5°C a 1 atmosfera de pressão (Halotano = 50,2°C; enflurano = 56,5°C) e a pressão de vapor a 20°C é de 31,85 kPa ou 239,5 mm Hg (halotano = 32,46 kPa ou 244,1 mm Hg; enflurano = 23,33 kPa ou 175 mm Hg). Embora sendo éter igual ao enflurano, estas propriedades aproximam fisicamente o isoflurano do halotano, que não é éter, podendo levar os menos avisados a usá-lo em vaporizadores específicos para o halotano, o que não é recomendado^{6, 7}.

O isoflurano não é inflamável nem explosivo nas concentrações clínicas usuais. Entretanto, enquanto a concentração liberada for alta, deve-se evitar o uso de cautérios, principalmente se o N₂O constitui gás diluente e o campo operatório exposto diretamente ao fluxo de gases (cirurgias do laringe, por exemplo)⁸. A concentração inflamável mínima do isoflurano veiculado em mistura de N₂O/O₂ (70:30) é de 7% (halotano = 4,75%; enflurano = 5,74%)⁸. No interior do vaporizador as concentrações são bem maiores do que as liberadas, sendo bem menores dependendo do fluxo diluente.

O coeficiente de partilha sangue/gás do isoflurano a 37°C é 1,4, o que o aproxima clinicamente do enflurano (= 1,9) e afasta-o do halotano (= 2,3). O coeficiente de partilha borracha/gás do isoflurano (= 6,2) é cerca de metade da do halotano (= 12) e pouco menor do que o do enflurano (= 7,4).

Estudos experimentais⁹ e clínicos¹⁰⁻¹³ indicam que a concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano carregado em O₂ varia de 1,20% a 1,71% em cães e em torno de 1,28% em seres humanos de 19 a 30 anos, decrescendo para 1,15% em pacientes entre 30 e 35 anos e acima de 55 anos, respectivamente. A CAM do isoflurano está a meia distância da CAM do halotano (= 0,75%) e a CAM do en-

flurano (= 1,65%). Se N₂O a 70% for adicionado, a CAM desce para 0,7%. Do ponto de vista prático¹³, a concentração pré-calculada do isoflurano liberada do vaporizador para indução de anestesia fica em torno de 2,63% e, para manutenção da anestesia, em torno de 1,16%, porém, na clínica essas concentrações podem ser menores.

O isoflurano é, atualmente, um anestésico de uso universal em qualquer sistema de anestesia, inclusive o método quantitativo¹⁴, com ampla indicação em pacientes de todas as faixas etárias e nas mais diversas condições clínicas^{1, 3, 4, 10, 12, 15, 16, 18, 19, 20, 26, 29, 33, 48, 52}.

Sendo pouco solúvel no sangue, é de se esperar indução e recuperação rápidas com o isoflurano. Entretanto, por ter odor pungente, a indução inalatória costuma ser mais lenta e menos suave do que com o halotano¹⁵⁻²¹, pelas seguintes razões: aumento das secreções, apnéia reflexa, tosse, laringospasmo e movimentos de excitação. A recuperação é mais rápida do que com o halotano pois esse anestésico se elimina em tempo quatro vezes menor do que o isoflurano¹⁹. Tem sido relatada maior incidência de tremores e de rigidez muscular^{15, 16}. Alguns anestesistas se queixam de cefaléia quando do uso do isoflurano.

Quanto aos efeitos psicológicos pós-anestésicos, o isoflurano produz alterações menores e menos duradouras do que o halotano²².

O isoflurano é potente depressor respiratório^{1, 3, 17}, aumentando a frequência respiratória e provocando queda no volume corrente^{1, 3, 15, 17}. Quanto ao índice respiratório (Alr), que pode ser definido como a relação entre a concentração do anestésico e parada respiratória, o isoflurano apresenta-o melhor (= 3,1, em ratos) do que o enflurano (= 1,8) e o halotano (= 2,3)²³. O isoflurano é broncodilatador¹⁷.

O isoflurano não deprime significativamente o miocárdio do ponto de vista clínico, embora possa haver hipotensão arterial, maior nos hipertensos, causada por diminuição da resistência vascular periférica (vasodilatação nos músculos esqueléticos e pele), que pode ser parcialmente compensada pelo aumento da frequência cardíaca^{1, 3, 4, 10, 12, 15, 17, 24-28}. O ritmo cardíaco costuma ser regular^{1, 3, 19, 21-30}. A compatibilidade com as catecolaminas é boa, cerca de três vezes maior do que a do halota-

no, porém, menor do que a do enflurano³¹⁻³³).

O índice cardíaco (AIC), que pode ser definido como a relação entre a concentração do anestésico e falência cardíaca, é melhor com o isoflurano (= 5,7, em ratos) do que com o enflurano (= 3,3) ou com o halotano (= 3)²³.

O isoflurano afeta o arco reflexo barorreceptor em todos os seus múltiplos segmentos, porém depressão significativa do seu componente cronotrópico só se manifesta em concentrações maiores³⁴.

O isoflurano aumenta o fluxo sangüíneo miocárdico³⁵ e coronariano¹², mas nos pacientes coronariopatas pode haver a chamada "perfusão luxuriosa"^{35, 36}, e diminui o consumo de O₂ pelo miocárdio^{1, 3, 25}.

O isoflurano não interfere com a curva de dissociação da hemoglobina³⁷.

O fluxo sangüíneo cerebral aumenta significativamente sob a ação do isoflurano³⁵ por diminuição da resistência vascular cerebral, com conseqüente aumento da pressão intracraniana, que pode ser contrabalançado por hiperventilação e hipocárbia^{1, 3, 38}.

Ao isoflurano não tem sido atribuída ação irritativa nervosa central no homem, conforme dados de eletroencefalografia^{1, 3, 4, 10}, mas há relato de crise convulsiva a repetição durante indução com esse anestésico, com o competente registro eletroencefalográfico³⁹.

Experimentalmente, há efeito protetor cerebral pelo isoflurano contra a hipóxia⁴⁰.

O isoflurano sofre biodegradação mínima no organismo, fato que o exclui da lista dos agentes hepatotóxicos e nefrotóxicos^{1, 3, 4, 17, 41-45}. A sua quase totalidade inalada é eliminada pelos pulmões^{1, 3}.

O isoflurano é potente relaxador da musculatura esquelética, potencializando, ainda, os efeitos dos relaxantes musculares não-despolarizantes^{1, 3, 4, 10, 15, 17, 27, 39}. Provoca, "in vitro", contratura induzida pela cafeína, tanto em pacientes susceptíveis à hipertermia maligna quanto normais, mas cerca de três vezes menos potente do que o halotano⁴⁹.

O isoflurano deprime o músculo de úteros grávidos e não grávidos^{1, 3, 46} e aumenta a perda sangüínea em abortamentos terapêuticos por sucção⁴⁷, irresponsiva a altas doses de ocitócicos. Em concentrações analgésicas⁴⁸, a perda sangüínea em cesarianas equipara-se à verificada com concentrações equipotentes de halotano e do enflurano, não deprimindo o feto.

Parece destituído de efeitos teratogênicos^{1, 3, 50}, mutagênico^{1, 3} ou carcinogênico^{1, 3, 4}, assim como não parece deprimir a função microbica dos polimorfonucleares⁵¹.

CONCLUSÃO

O isoflurano é um anestésico halogenado volátil, não inflamável nem explosivo, de grande estabilidade química, que pode ser usado em qualquer sistema de anestesia. O seu coeficiente de partilha sangue/gás permite curto tempo de indução, prejudicada pelo seu odor pungente, e rápida regressão. A sua CAM situa-se entre as CAMs do halotano e do enflurano.

O isoflurano tem efeito depressor sobre a ventilação, menor do que a provocada pelo halotano ou pelo enflurano, com diminuição do volume corrente mas com aumento da frequência respiratória.

Quanto ao aparelho cardiovascular, a principal característica do isoflurano é a grande estabilidade do ritmo cardíaco, mesmo em presença de catecolaminas nas doses recomendadas na clínica. Há queda da pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica e aumento da frequência cardíaca. A vasodilatação, que ocorre principalmente nos músculos esqueléticos e na pele, é a causa desta queda da pressão arterial, que pode ser maior nos pacientes hipertensos. Embora diminuindo o consumo de oxigênio pelo miocárdio, pode haver, nos coronariopatas, desvio de sangue de áreas isquêmicas para áreas de perfusão normal, o que se conhece como "perfusão luxuriosa".

A vasodilatação leva a aumento da circulação cerebral com conseqüente elevação da pressão intracraniana, que pode ser agravada por hipercárbia resultante de depressão respiratória não detectada ou não tratada. O isoflurano não parece ter ação excitante central nervosa no homem, mas há pelo menos um relato em que crises convulsivas a repetição foram observadas e registradas na indução das anestésias.

O isoflurano é potente relaxador da musculatura esquelética, o que diminui ou dispensa o uso de relaxantes neuromusculares não-despolarizantes no decorrer de anestésias que exijam muito ou pouco grau de relaxamento muscular, respectivamente. Da mesma forma, é depressor do músculo uterino, devendo ser evitado ou mesmo contra-indicado em pacientes obstétricas como anestésico único, por aumento da perda

sangüínea e à pouca responsividade uterina aos ocitócicos.

Praticamente não sofrendo qualquer espécie de biotransformação, o isoflurano não é hepatotóxico nem nefrotóxico. Também não lhe têm sido atribuídas propriedades teratogênicas,

Carvalho A F, Oliveira S R — Considerações básicas sobre o isoflurano.

O isoflurano é um anestésico volátil halogenado não inflamável nem explosivo que pode ser usado em qualquer sistema de anestesia. O seu coeficiente de partilha sangue/gás permite tempo curto de indução (embora o odor pungente seja uma desvantagem neste sentido) e rápida regressão da anestesia. A CAM do isoflurano fica a meia distância entre a do halotano e a do enflurano. Ele deprime a ventilação porém menos do que o halotano e o enflurano. Diminui o volume corrente e aumenta a frequência respiratória. A mais marcante característica do isoflurano em relação ao aparelho cardiovascular é a estabilidade conferida ao ritmo cardíaco, mesmo em presença de catecolaminas nas doses recomendadas para uso clínico. Ele diminui a pressão arterial sistêmica principalmente por reduzir a resistência periférica total e aumenta a frequência cardíaca. O isoflurano reduz o consumo de oxigênio pelo miocárdio mas a "perfusão luxuriosa" pode estar presente nos coronariopatas. A vasodilatação produzida pelo isoflurano aumenta o fluxo sangüíneo cerebral e a pressão intracraniana. O isoflurano não produz atividade convulsivante a nível cerebral mas há relato de caso em que crises convulsivas foram observadas na indução da anestesia. O isoflurano deprime a transmissão neuromuscular e a contratilidade da musculatura esquelética e produz relaxamento muscular adequado para os procedimentos cirúrgicos com uso mínimo ou nenhum de relaxantes não-despolarizantes. O isoflurano também deprime o miométrio podendo aumentar a perda sangüínea. A biotransformação do isoflurano é mínima de modo que o seu potencial para provocar dano renal ou hepático é muito baixo. O isoflurano não demonstrou possuir propriedades teratogênicas, mutagênicas ou carcinogênicas e não deprime a função microbicida dos leucócitos.

mutagênicas, carcinogênicas, nem depressoras dos polimorfonucleares.

Pela sua origem, pelas suas propriedades, pelo cuidado e pela seriedade com que foi cercado antes de sua liberação e pela aceitação universal que tem tido, podemos dizer que o isoflurano veio para ficar.

Carvalho A F, Oliveira S R — Consideraciones básicas sobre el isoflurano.

El isoflurano es un anestésico volátil halogenado no inflamable como tampoco explosivo que puede ser usado en cualquier sistema de anestesia. Su coeficiente de partición sangre/gas permite tiempo corto de inducción (no obstante el olor pungente sea una desventaja en este sentido) y rápida regresión de la anestesia. La CAM del isoflurano queda a media distancia entre la del halotano y el enflurano. Él deprime la ventilación, no obstante menos que el halotano y el enflurano. Disminuye el volumen corriente y aumenta la frecuencia respiratoria. La característica más marcante del isoflurano en relación al aparato cardiovascular es la estabilidad conferida al ritmo cardíaco, igualmente en presencia de catecolaminas en dosis recomendadas para uso clínico. Él disminuye la presión arterial sistémica principalmente por reducir la resistencia periférica total y aumenta la frecuencia cardíaca. El isoflurano reduce el consumo de oxígeno por el miocardio, mas la "perfusión lujuriosa" puede estar presente en los coronariopatas. La vasodilatación producida por el isoflurano aumenta el flujo sanguíneo cerebral y la presión intra-craniana. El isoflurano no produce actividad convulsivante a nivel cerebral, mas hay relatos en que crisis convulsivas fueron observadas en la inducción de la anestesia. El isoflurano deprime la transmisión neuromuscular y la contratilidad de la musculatura esquelética y produce relajamiento muscular adecuado para los procedimientos cirúrgicos con uso mínimo o ninguno de relajantes no-despolarizantes. También el isoflurano deprime el miometrio pudiendo aumentar la pérdida sanguínea. La biotransformación del isoflurano es mínima de forma que su potencial para provocar daño renal o hepático es muy bajo. El isoflurano no demostró poseer propiedades teratogênicas, mutagênicas o carcinogênicas y no deprime la función microbicida de los leucocitos.

Unitermos: ANESTÉSICO: volátil; isoflurano;
FARMACOLOGIA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wade J G, Stevens W C — Isoflurane: An anesthetic for the eighties? *Anesth Analg* 1981; 6: 666-682.
2. Vitcha J F — History of Forane — *Anesthesiology* 1971; 35: 4-7.
3. Eger II, E I — Isoflurane: A review. *Anesthesiology* 1981; 55: 559-576.
4. Forrest J B, Buffington C, Cahalan M K, Goldsmith C H, Levy W, Rehder K — A multi-centre clinical evaluation of isoflurane. *Can Anaesth Soc J* 1982; 2: 29, suppl S1.
5. Gandolfi A J, Weldon S T, Blitt C D — Production and characterization of impurities in isoflurane vaporizers. *Anesthesiology* 1983; 59: A 159.
6. Steffey E P — Isoflurane concentrations delivered by isoflurane and halothane specific vaporizers. *Anesthesiology* 1980; 53: S19.
7. Shih A, Wu W — Potential hazard in using halothane-specific vaporizers for isoflurane and vice-versa. *Anesthesiology* 1981; 55: A 115.
8. Leonard P F — The lower limits of flammability of halothane, enflurane and isoflurane. *Anesth Analg* 1975; 54: 238-240.
9. Koblin D D, Eger II, Johnson B H, Collins P, Harper M H, Terrell R C — Minimum alveolar concentrations and oil/gas partition coefficients of four anesthetic isomers. *Anesthesiology* 1981; 54: 314-317.
10. Dobkin A B, Byles P H, Ghanooni S, Valbuena D A — Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation anaesthetic: Forane (compound 469) $\text{CHF}_2\text{-O-CHClCF}_3$. *Can Anaesth Soc J* 1971; 18: 264-271.
11. Stevens W C, Dolan W M, Gibbons R T — Minimum alveolar concentrations (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages. *Anesthesiology* 1975; 42: 197-200.
12. Mallow J E, White R D, Cucchiara R F, Tarhan S — Hemodynamic effects of isoflurane and halothane in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1976; 55: 135-138.
13. Cahalan M K — Clinical evaluation of isoflurane — Dose requirements. *Can Anaesth Soc J* 1982; 2: 29, suppl. S11-S14.
14. Silva J M C, Naspolini Filho H, Vieira Z E G, Araújo J B C, Costa Filho A C, Bender P F M — Agentes inalatórios halogenados empregados pelo método quantitativo de anestesia. *Rev Bras Anest* 1985; 35: 267-274.
15. Homi J, Konchigeri H N, Eckenhoff J E, Linde H W — A new anesthetic agent — Forane: preliminary observations in man. *Anesth Analg (Cleve)* 1972; 51: 439-447.
16. Buffington C W — Clinical evaluation of isoflurane. Reflex actions during isoflurane anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1982; 29, suppl: 35-43.
17. Eger II, E I — The pharmacology of isoflurane. *Br J Anaesth* 1984; 56: 71, S-99 S.
18. Fischer D M, Robinson S, Brett C, Gregory G A, Perin G — Comparison of enflurane, halothane and isoflurane for outpatients pediatric anesthesia. *Anesthesiology* 1984; 61: A 427.
19. Wren W S, McShane A J, McCarthy J G, Lamont B J, Casey W F, Hannon V M — Isoflurane in paediatric anaesthesia. Induction and recovery from anaesthesia. *Anaesthesia* 1985; 40: 315-323.
20. Kingston H G G — Halothane and isoflurane anesthesia in pediatric outpatients. *Anaesth Analg* 1986; 65: 181-184.
21. Jones R M — Clinical comparison of inhalation anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1984; 56: 56 S-69 S.
22. Davidson L A, Steinhelber J C, Eger II, E I, Stevens W C — Psychological effects of halothane and isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1975; 43: 313-324.
23. Wofson B, Hetrick W D, Lake C L, Siker E S — Anesthetic indices — further data. *Anesthesiology* 1978; 48: 187-190.
24. Stevens W C, Cromwell T H, Halsey M J, Eger II, E I, Shakespeare T F, Bahlman S H — The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology* 1971; 35: 8-16.
25. Tarnow J, Bruckner J B, Eberlein H J, Hess W, Patschke D — Hemodynamics and myocardial oxygen consumption during isoflurane (Forane) anaesthesia in geriatric patients. *Br J Anaesth* 1976; 48: 669-675.
26. Linde H W, Oh S O, Homi J, Joshi C — Cardiovascular effects of isoflurane and halothane during controlled ventilation in older patients. *Anesth Analg* 1975; 54: 701-704.
27. Levy W J — Clinical anaesthesia with isoflurane. A review or the multicentre study. *Br J Anaesth* 1984; 56: 101S-112S.
28. Hess W, Arnold B, Schulte-Sasse U, Tarnow J — Comparison of isoflurane and halothane when used to control intraoperative hypertension in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesth Analg* 1982; 62: 15-20.
29. Wolf W J, Neal M B, Peterson M D — The hemodynamic and cardiovascular effects of isoflurane and halothane anesthesia in children. *Anesthesiology* 1986; 64: 328-333.
30. Levy W — Clinical evaluation of isoflurane. Cardiac arrhythmias. *Can Anaesth Soc J* 1982; 29, suppl. S28-S34.
31. Tucker W K, Rackstein A D, Munson E S — Comparison of arrhythmic dose of adrenaline, metaraminol, ephedrine and phenylephrine during isoflurane anaesthesia in dogs. *Br J Anaesth* 1974; 46: 392-396.
32. Johnston R R, Eger II, E I, Wilson C — A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane and halothane in man. *Anaesth Analg* 1976; 55: 709-712.
33. Nunn J F — Isoflurane as a routine anaesthetic in general surgical practice. *Br J Anaesth* 1985; 57: 461-475.
34. Seagard J L, Olegbe E O, Hopp F A, Bosnjak Z J, von Colditz J H, Kalbfleisch J H, Kamping J P — Effects of isoflurane on the baroreceptor reflex. *Anesthesiology* 1983; 59: 511-520.
35. Gelman S, Fowler K C, Smith L R — Regional blood flow during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesth Analg* 1984; 63: 557-565.
36. Moffitt E A, Sethna D A — The coronary and myocardial oxygenation in coronary artery disease. *Anesth Analg* 1986; 65: 395-410.
37. Lanza V, Mercadante S — Isoflurane and the oxyhemoglobin dissociation curve in humans. *Anesthesiology* 1986; 64: 413-415.
38. Adams R W, Cucchiara R F, Gronert G A, Messik J M, Michenfelder — Isoflurane and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgical patients. *Anesthesiology* 1981; 54: 97-99.
39. Poulton T J, Ellingson R J — Seizure associated with induction of anesthesia with isoflurane. *Anesthesiology* 1984; 61: 471-476.
40. Dobkin A B, Byles P H, Levy A A — Enflurane (Etrane) and isoflurane (Forane): A comparison with nine general anaesthetics during stress hypoxia (spontaneous breathing). *Can Anaesth Soc J* 1973; 20: 782-797.

41. Stevens W C, Eger II, EI, Joas T A, Cromwell T H, White A, Dolan W M — Comparative toxicity of isoflurane, halothane, fluroxene and diethylether in human volunteers. *Can Anaesth Soc J* 1973; 20: 357-368.
42. Dobkin A B, Kim D, Choi J K, Levy A A — Blood serum fluoride with enflurane (Ethrane[®]) and isoflurane (Forane[®]) anaesthesia during and following major abdominal surgery. *Can Anaesth Soc J* 1973; 20: 494-498.
43. Mazze R I, Cousins M J, Barr G G — Renal effects and metabolism of isoflurane in man. *Anesthesiology* 1974; 40: 536-542.
44. Greenstein L R, Hitt B A, Mazze R I — Metabolism in vitro of enflurane, isoflurane and methoxyflurane. *Anesthesiology* 1975; 42: 420-424.
45. Holaday D A, Fiserova-Bergerova V, Latta P I, Zumbiel M A — Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* 1975; 43: 325-332.
46. Munson E S, Embro W J — Enflurane, isoflurane and halothane and isolated human uterine muscle. *Anesthesiology* 1977; 46: 11-14.
47. Dolan W M, Eger II, EI, Margolis A J — Forane increases bleeding in therapeutic suction abortion. *Anesthesiology* 1972; 36: 96-97.
48. Warren T M, Datta S, Ostheimer G W, Naulty J S, Weiss J B, Morrison J A — Comparison of the maternal and neonatal effects of halothane, enflurane and isoflurane for cesarian section delivery. *Anesth Analg* 1986; 62: 516-520.
49. Britt B A, Endrenyl L, Frodis W, Scott E, Kalow W — Comparison of effects of several inhalation anaesthetic on caffeine-induced contractures of normal and malignant hyperthermic skeletal muscle. *Can Anaesth Soc J* 1980; 27: 12-15.
50. Mazze R I, Fujinaga M, Rice S A, Harris S B, Baden J M — Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane and enflurane in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 1986; 64: 339-344.
51. Welch W D — Effects of enflurane, isoflurane and nitrous oxide on microbicidal activity of human polymorphonuclear leucocytes. *Anesthesiology* 1984; 61: 188-192.
52. Friesen R H, Lichtor J L — Cardiovascular effects of inhalation induction with isoflurane in infants. *Anesth Analg* 1986; 62: 411-414.