

**AGENTE DE INALAÇÃO: ETRANE-COMPOSTO 347-
(CFH₂-o-CF₂-CHFC1)***

Considerações preliminares()**

DR. RENATO CORRÊA RIBEIRO, E.A.
DR. MILTON MARQUES DA LUZ, E.A.
DR.^a GILDA MORAES LABRUNIE, E.A.
DR. JACOB CUKIER, E.A.
DR. NATAN TREIGER, E.A.
DR. NUNO PINHEIRO DE ANDRADE

AP 2333
Vinte e seis pacientes adultas submetidas à operações ginecológicas, foram anestesiadas com Etrane, um nêvo e potente anestésico volátil halogenado não explosivo, menos solúvel no sangue que o halotano, tendo sido usado um aparelho Fluotec especialmente recalibrado. A indução e o despertar são rápidos com satisfatória analgesia e mínima incidência de vômitos no pós-operatório imediato.

Os exames pré-operatórios foram repetidos 24 horas depois da anestesia e constaram de: exame clínico, de urina com dosagem de cloretos e fosfatos, bioquímica e elementos figurados do sangue. Gasometria sanguínea arterial (para verificação da PaO₂, PaCO₂, do pH e Excesso de Base) e ECG foram realizados antes, durante (monitoragem contínua), 15 minutos após o término e 24 horas depois da anestesia.

Os achados laboratoriais foram: leucocitose com aumento de núcleos em bastão e segmentados, tendência para hiperglicemia, tendência para aumento de potássio e das transaminases (dentro dos níveis normais) e alterações transitórias do ECG e dos gases arteriais com tendência à normalização 24 horas depois da anestesia.

Durante a anestesia, o pulso se manteve estável assim como a pressão arterial, podendo ocorrer baixas relacionadas com a profundidade do plano de anestesia rapidamente reversíveis

(*) ETHRANE — Abbott.

(**) Trabalho realizado na Seção de Anestesia do Hospital Central do Instituto de Assistencial do Servidor do Estado da Guanabara (IASSEG) — Rio de Janeiro.

com a superficialização; a pressão arterial, tal como ocorre com o metoxifluorano é parâmetro importante para contróle do plano de anestesia.

A depressão respiratória se manifesta com aumento da freqüência e diminuição do volume minuto, tal como ocorre com o halotano, porém em menor intensidade.

As pupilas permanecem retraídas e os globos oculares permanecem centrados.

Não reduz em muito o fluxo urinário.

Estas observações preliminares fazem crêr tratar-se de um agente anestésico cujas características de indução, potência anestésica, contróle de planos de anestesia, e recuperação, o situam, em termos de comparação, entre o halotano e o metoxifluorano.

Em 1963, J.C. Krantz ⁽¹⁾, segundo A.B. Dobkin testou o líquido halogenado, composto 347, cuja composição química é 2 cloro-1,1,2 trifluoro etil difluorometil éter $\text{CHF}_2\text{-o-CF}_2\text{-CHFC1}$. Este composto foi desenvolvido por Ross Terrell e é atualmente chamado Etrane, 1,1,2-trifluoro-2-cloroetil difluorometil éter. Foi ainda Krantz que encontrou sua potente ação anestésica, em animais, e a não explosividade, em concentrações anestésicas. Virtue, R.W. e outros, citado por Dobkin ⁽¹⁾, confirmou suas propriedades anestésicas em animais e homens mas encontrou incompatibilidade com a adrenalina e durante a anestesia profunda, identificou sinais de excitação neuromuscular ⁽³⁾.

As seguintes ações nos foram fornecidas pelo Laboratório proprietário do agente: depressiva progressão na queda da pressão arterial que se acentua com a profundidade do plano de anestesia; ausência de irritabilidade do miocárdio, a menos que, quando associado com adrenalina; aumento da freqüência respiratória com moderada depressão do volume corrente; pequena estimulação das secreções salivares, bem como, do tcnco bronco-motor; produz moderado relaxamento muscular, e planos de anestesia, semelhantes aos produzidos pelo metoxifluorano e dietiléter ^(1,2).

A qualificação que se segue, é a conhecida para o agente Etrane: peso molecular 184; ponto de ebulição 56°5C; densidade de vapor 6,4; pressão de vapor (20°C) 180; cheiro agradável etéreo; não inflamável (concentração menor que 5%); estável à luz, cal sodada e metais; não requisita estabilizador; coeficiente de solubilidade: gás/água 0,78, gás/sangue 1,91, gás/óleo 98,5, todos a 37°C; potência hipnótica (éter dietílico 1): 3; concentração de vapor para anestesia: indução 2-5(%); manutenção: 2-4(%); concentração sanguínea durante a anestesia: 15-25(mg%).

MATERIAL E MÉTODOS

Vinte e seis pacientes do sexo feminino foram submetidas à anestesia geral, pelo Etrane, sendo tôdas de estado físico igual a 1 (ASA), cujas idades variaram entre 28 e 58 anos, sendo vinte submetidas à laparotomia ginecológica, e seis, à operações de reconstrução perineais.

Exames pré-operatórios — 24 horas antes da operação, foram colhidas amostras de urina para se medir volume de 24 horas, observar a cor, o aspecto, a reação, peso específico, pH, dosagem de cloretos e fosfatos, pesquisa de albumina, hemoglobina, glicose, acetona, ácidos biliares, urobilina e exame microscópico do sedimento.

Foram colhidas amostras de sangue venoso para contagem de eritocitos, hemoglobina e hematócritos; hemograma de Shilling, dosagem da glicose uréica e creatinina; tempo de protrombina, dosagem do sódio, potássio, cloro, cálcio, fósforo e transaminases (oxalacética e pirúvica); todos êsses exames foram repetidos 24 horas depois da operação.

Gasometria Sanguínea — o sangue arterial para gasometria foi colhido antes, durante quinze minutos após o término, e 24 horas depois da operação, sendo a dosagem feita em aparelho "Micro Astrupp Radiometer", tendo sido pesquisados os valores da PaO_2 , PaCO_2 , pH e Excesso de Base.

Tôdas as pacientes foram submetidas à cateterismo vesical, com sonda de Foley, para se medir a diurese horária.

A temperatura real foi obtida por eletrodo de termômetro elétrico.

Para a medida do volume minuto respiratório utilizou-se o ventilômetro de Wright.

O diafragma de um estetoscópio bi-auricular foi adaptado na região precordial; a pressão arterial foi tomada pelo método auscultatório e o pulso radial pelo método palpatório, em cada 5 minutos. A monitoragem contínua foi feita com osciloscópio com registrador para ECG (derivação II), sendo os registros quase que simultâneos com as colheitas do sangue arterial para gasometria, isto é, antes, durante, quinze minutos após o término e 24 horas depois da operação. O ECG feito 24 horas depois contém tôdas as derivações, as precordiais, inclusive.

Pré-anestésico — foram usadas doses variadas de Meperidina, Diazepam, Prometazina (Via I.M.) e Pentobarbital (Via oral), em associações de dois ou isoladamente, uma hora

antes da operação sendo a Atropina administrada estando a paciente já na S.O. e por via venosa (0,5 a 1,0 mg).

O Etrane foi vaporizado em vaporizador Fluotec especialmente recalibrado contendo numeração no dial que permitiu atingir concentrações de até 5%, podendo-se usar um vaporizador Fluotec comum, (Tab. I).

TABELA I

ESCALA DE CORREÇÃO DO FLUOTEC PARA O USO COM ETRANE

| Dial do Fluotec | Etrane Vaporizando |
|--------------------|-----------------------|
| 0 | 0 |
| 0,5 | 0,375% |
| 1,0 | 0,750% |
| 1,5 | 1,125% |
| 2,0 | 1,500% |
| 2,5 | 1,875% |
| 3,0 | 2,250% |
| 3,5 | 2,625% |
| 4,0 | 3,000% |

O vaporizador foi colocado fora do circuito.

A indução nas pacientes submetidas à laparotomia foi feita com tiobarbiturato (300 a 500 mg E.V.), succinilcolina (1 mg/kg de peso corporal, E.V. (seguidos de O_2 a 100% e entubação oro-traqueal; quando necessário, o relaxamento muscular foi potencializado com o uso de galamina ou dialilner-toxiferina. Prostigmine foi usado quando se fez necessário para reverter a ação desses relaxantes.

A manutenção com Etrane em concentração nunca superior a 2,5% foi feita em O_2 (puro ou em mistura de O_2/N_2O a 50%) usando-se sistema com reinalação parcial ou sem reinalação; a ventilação foi controlada (manual ou mecânica) ou assistida.

A indução nas pacientes submetidas à cirurgia-perineal foi feita com Etrane sob máscara em O_2 (puro ou em mistura O_2/N_2O a 60%) e nesses casos, a concentração chegou a 5%, e ainda assim, alguns casos requereram doses suplementares de tiobarbiturato para ultrapassar a fase de excitação, sendo a manutenção conseguida em concentrações nunca superiores a 4%, sob ventilação espontânea em sistema com reinalação total.

Tôdas as pacientes receberam infusão venosa de solução glicosada a 5%, e transfusão de sangue quando se fez necessária.

RESULTADOS

Após indução com tiopental-succinilcolina-entubação traqueal-galamina (ou dialil-nor-toxiferina) a paciente é rapidamente levada à plano profundo com Etrane em concentrações de 0,5 a 2,0, em mistura de O_2/N_2O a 50%.

A indução sob máscara é rápida pois o coeficiente de solubilidade (λ) sangue/gás 1,91 indica que o Etrane é pouco solúvel no sangue (halotano — = 2,40); dura em média de 5 a 7 minutos em concentrações abaixo de 3%, podendo ser acelerada com adição de 100 mg de tiopental e.v., aumentando-se a concentração até 5% ou acrescentando-se N_2O a 60%, podendo a manutenção ser feita com o agente, de 2 a 4% em mistura de O_2/N_2O a 60%.

Durante a anestesia, o Etrane não induz a aumento das secreções da árvore tráqueo-brônquica. A pele é seca, quente e a coloração das extremidades indica bom enchimento capilar. As pupilas se mantêm contraídas e respondem bem ao reflexo foto-motor; globos oculares fixos e centrados. Em alguns casos observou-se aumento do sangramento operatório (pele, celular subcutâneo e musculatura) o qual cessou com o aumento da concentração do agente. A administração deve ser contínua para que o paciente não apresente sinais de superficialização o que ocorre rapidamente com a supressão do anestésico. Em alguns casos foram indicadas interrupções breves em virtude de quedas súbitas da pressão arterial, sendo que esta última, rapidamente se eleva quando se administram cardiovasculares são semelhantes aos obtidos quando se administram Halotano ou metoxifluorano, embora não se tenha observado bradicardia acentuada. O ritmo cardíaco se apresenta estável durante toda a anestesia. A diurese horária foi sempre superior a 40 ml.

O Etrane confere bom grau de relaxamento em plano profundo, porém, acompanhado de baixa acentuada da pressão arterial. A queda tensional é sinal de aumento da profundidade da anestesia (3).

O uso concomitante com os relaxantes musculares mencionados não apresentou quaisquer alterações nos traçados eletrocardiográficos.

Embora mencionado por outros autores (2,3), não foram observados tremores musculares ou quaisquer outros sinais de irritabilidade neuro-muscular.

A temperatura real não apresentou queda superior a $0,8^{\circ}C$.

A recuperação é rápida, tão logo cesse a administração do anestésico, e a analgesia pós-operatória é satisfatória, semelhante à resultante quando se emprega o metoxifluo-

rano. Duas pacientes vomitaram uma vez e tôdas tiveram seus valôres de tensão arterial iguais às iniciais, em média, 40 minutos após o término da anestesia.

DADOS LABORATORIAIS

Exame de urina — além da presença de vários leucócitos no exame microscópico do sedimento, não foram observadas outras alterações.

Gasometria Sanguínea — os valôres pré-operatórios demonstraram ligeira baixa da PaO_2 , provavelmente decorrentes dos efeitos respiratórios da medicação pré-anestésica. Durante a anestesia houve aumento da PaO_2 e queda da $PaPCO_2$, de correntes da hiperventilação; ligeira queda do pH e o Excesso de Base com ligeira tendência para a acidose, provavelmente decorrentes da inadequada ventilação e (ou) da inadequada saturação de O_2 pela adição de N_2O . Após o término da anestesia houve tendência para a normalização das PaO_2 e $PaCO_2$, com os pacientes respirando espontaneamente; o pH apresentou-se mais baixo e houve maior tendência para acidose conforme os valôres do Excesso de Base. Vinte e quatro horas depois somente as pacientes laparotomizadas apresentaram baixa moderada da PaO_2 , fato habitualmente observado em pacientes que sofreram cirurgias abdominais (1).

Bioquímica e elementos figurados do sangue — leucocitose acentuada, ligeiro aumento de núcleos segmentados e núcleos em bastão; ligeira baixa de linfócitos, e, baixa de eosinófilos naquelas pacientes em que os valôres pré-operatórios estavam bastante elevados. Os valôres da série vermelha são mais difíceis de apreciação devido às perdas e reposições sanguíneas decorrentes do ato cirúrgico. Uréia, creatinina e tempo de protrombina sem alterações sensíveis. Da mesma forma para os achados das dosagens do cálcio, fósforo, sódio e cloro. Observou-se discreta tendência para o aumento do potássio, porém sem ultrapassar a faixa da normalidade. Houve ligeira tendência para aumento das transaminases, porém, também, dentro dos valôres normais. Houve tendência para hiperglicemia (cêrca de 20% dos valôres pré-operatórios) na maioria das pacientes, porém, nenhuma alcançou cifra superior a 120 mg%.

Eletrocardiograma — durante a anestesia apenas uma paciente apresentou alteração no traçado com diminuição do PR não relacionado com alterações de ritmo. Outra paciente apresentou ritmo nodal no ECG pré-operatório, que persistiu durante tôda a anestesia até o dia seguinte, sem qualquer outra alteração. Finalmente, 4 pacientes apresentaram dis-

túrbio de repolarização ventricular 24 horas depois, provavelmente decorrentes de baixa da PaO_2 ou da pressão arterial. Entretanto, não houve manifestação clínica que acompanhasse os achados dos traçados.

DISCUSSAO

Indução e recuperação — por ser pouco solúvel no sangue o Etrane aumenta rapidamente sua concentração alveolar, propiciando um rápido aumento de sua tensão alveolar e cerebral, conferindo ao paciente uma indução rápida. Quando a administração cessa, a superficialização é imediata.

De cheiro agradável e não irritante, permite aumentar-se rapidamente as concentrações sem produzir reflexos das vias aéreas ou tosse, porém, à medida que se aprofunda o plano de anestesia, observa-se aumento gradual de depressão respiratória. Pode-se efetuar ventilação controlada sem qualquer reação tráqueo-brônquica à hiperventilação. Durante a fase de recuperação o volume minuto tende à normalidade em curto prazo. Não estimula aumento das secreções tráqueo-brônquicas.

A analgesia pós-operatória é satisfatória e semelhante à do metoxifluorano sem diminuição do volume minuto como ocorre com este último agente.

O relaxamento muscular é semelhante ao obtido com o metoxifluorano, porém, acompanhado de baixa acentuada da pressão arterial.

Aparelho cardiovascular — quando se usa o agente isoladamente ou em mistura com N_2O observa-se notável estabilidade do pulso e da pressão arterial. A queda da pressão arterial é indicativo de superdosagem, e constitui dado relevante para se controlar o plano de anestesia, tal como ocorre com o metoxifluorano. Ao contrário do que ocorre com o halotano, a bradicardia não é parâmetro obrigatório indicativo de plano profundo. A pressão arterial quando baixa por superdosagem tende rapidamente à normalidade pela supressão do agente. As alterações assinaladas no ECG parecem ser comuns a todos os anestésicos halogenados ⁽¹⁾. As alterações observadas durante a anestesia voltam ao normal em média 40 minutos após o término da anestesia.

Efeitos gerais — A leucocitose e aumento de núcleos segmentados e em bastões observadas com o uso do Etrane ocorreram após grandes intervenções e após o uso de anestésicos potentes ⁽¹⁾.

A temperatura corporal pouco se altera não tendo se observado baixas superiores a $0,8^{\circ}C$ (retal), e as pacientes

não apresentaram calafrios semelhantes aos que ocorrem após halotano e metoxifluorano.

Das alterações do metabolismo chama a atenção uma tendência para hiperglicemia, ação semelhante a do éter dietílico.

No pós-operatório a incidência de vômitos foi mínima e não se observaram tremores musculares.

Como termos de comparação com outros halogenados, a indução e a recuperação são mais rápidas que com o metoxifluorano; em plano profundo induz à hipotensão tal como o metoxifluorano; não apresenta arritmias do tipo do halotano quando em plano profundo; relaxamento muscular semelhante ao metoxifluorano, porém, com baixa acentuada da pressão arterial. Os efeitos cardiovasculares são rapidamente reversíveis com a supressão do agente, o que ocorre com o metoxifluorano. A analgesia pós-operatória é satisfatória e semelhante a do metoxifluorano, porém, sem a depressão respiratória que acompanha este último no pós-operatório imediato. Segundo os fabricantes, é incompatível com a adrenalina. As nossas observações serão empregadas com o prosseguimento do estudo deste agente anestésico para fixar a sua validade para outros grupos de especialidades cirúrgicas e tipos de pacientes.

SUMMARY

ETHRANE: A PRELIMINARY REPORT

Twenty six female adult patients undergo gynaecological surgery were anesthetized with a new, potent, non-explosive fluorinated volatile agent, Ethrane, a little less soluble in blood than halotane; a specially recalibrated Fluotec vaporizer was used. Induction and arousal are quick with good analgesic effect and very small incidence of vomiting in the postoperative period.

Urinary and blood analysis were performed 24 hours before and after anesthesia: common urinalysis with chloride and phosphate values; blood serum values with cell count; blood gases for PaCO_2 , PaO_2 , pH and Base Excess count, taken before, during the anesthetic act, 15 minutes after the end, and 24 hours after anesthesia. A cardiac oscilloscope was used for continuous monitoring and ECG registers were performed simultaneously with the collection of blood samples for gasometry.

Laboratory data: leukocytosis with a raise of the polymorphonuclearneutrocyts, a tendency to hyperglycemia, a slight tendency to a raise of the S.G.O.T., and S.G.P.T., and hyperpotassemia, but, within the normal limits; transient abnormal values for blood gases and some ECG changes were recorded but were not persistent 24 hours later.

During anesthesia the radial pulse is stable and low values of blood pressure were directly related to the depth of plane and were quickly reversed when the anesthetic was stopped; as it happens with metoxyfluorane, the blood pressure is a good sign of depth of plane of anesthesia.

Respiratory depression is manifested by a raise of rate and lowering of the minute volume, as it is seen with halotane, less intensely however.

The pupils remain contracted and the eyeballs are fixed and in normal position. The urinary flow is not much reduced.

These primary notes demonstrate that Ethrane is an anesthetic agent that by its potency, induction time and arousal, and, precise vital signs of anesthesia, can be placed between halotane and metoxyflourane to be compared with.

REFERENCIAS

1. Dobkin A B, Heinrich R G, Israel J S, Levy A A, Neville J F Jr and Ounkasem K — Clinical and laboratory Evaluation of a New Inhalation Agent: Compound 347 ($\text{CHF}_2\text{-O-CF}_2\text{-CHFCl}$). *Anesthesiology* 29:275-287 (March) 1968.
2. Virtue R M, Lund L O, Phelps M, Vogel H K, Beck-Witt H and Heron M — Difluoromethyl 1.1.2 — trifluoro-2-chlorethyl Ether as an Anaesthetic Agent: Results with Dogs and a Preliminary Note on Observations with Man. *Canad. Anaesth Soc J* 13:233-241 1966.
3. Dobkin A B, Nishioka K, Gengaje D B, Kim D S, Evers W and Israel J S — Ethrane (Compound 347) Anesthesia: A Clinical and Laboratory Review of 700 Cases. *Anesth Analg* 48:494, 1969.