

Complicações Relacionadas com a Anestesia Inalatória

Carmem Baptista dos Santos, TSA - SBA¹

Santos C B - Problems with inhalation anesthesia.

Decorridos mais de 140 anos de sua introdução por Morton, a anestesia inalatória permanece sendo a forma mais freqüentemente empregada pelos anestesistas de todo o mundo como aplicação de sua arte profissional.

O aparecimento das complicações das anestésias, em geral, está intimamente relacionado ao rigor da rotina do anestesista na escolha, preparo e verificação de testes de funcionamento do material, da monitorização, bem como a sua rapidez de raciocínio e conhecimento da especialidade. Contudo, a freqüência destes eventos é relativamente rara^{28,29}. Em termos estritos, as complicações e/ou morbidez dos anestésicos inalatórios variam numa progressão classificada como baixa, moderada e grave (Tabela I).

Ainda no que se refere a efeitos adversos ou complicações, a existência da poluição da sala de cirurgia associada ao interesse nas técnicas anestésicas totalmente venosas permitiu condições para uma análise crítica mais detalhada dos anestésicos. Sem dúvida, a facilidade de uso, de controle, segurança e a recuperação são os maiores atrativos da anestesia inalatória.

Esta revisão tem como finalidade considerar os principais efeitos dos agentes voláteis nos sistemas orgânicos, focalizando particularmente o perigo potencial de complicações, individualmente para cada agente.

Efeitos respiratórios

Os anestésicos inalatórios em geral provocam uma

diminuição na ventilação alveolar e um aumento da relação espaço-morto/volume corrente. Esta resposta depressora é desejável sempre que a respiração controlada é antecipada para obtenção e manutenção do plano anestésico.

Tabela I - Classificação de morbidez por anestesia (Lunn²⁸).

Baixa Sem sequelas Sem aumento do tempo de hospitalização	Cefaléias pós-procedimentos de curta duração: Náusea, enjôo, vômitos Lesões dentárias ou de lábios Perda de memória Lembrança parcial de eventos cirúrgicos Distúrbios do sono. Insônia Mialgias
Moderada Distúrbios graves com ou sem sequelas, incapacidade permanente. Aumento do tempo de hospitalização	Vômitos prolongados Cefaléia por raquianestesia Insuficiência hepatorenal Insuficiência renal Infecções pulmonares Infarto do miocárdio Distúrbios psicológicos Acidentes térmicos
Alta Sequela permanente Incapacidade física e mental	Danos neurológicos graves pós-anóxicos Freqüentemente morte

¹ Responsável pelo CET-SBA do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro

Correspondência para Carmem Baptista dos Santos
Av. Rui Barbosa, 10 -Ap. 1001- Flamengo
22250 - Rio de Janeiro - RJ

© 1991, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

No entanto, quando o paciente está respirando espontaneamente, a diminuição ou abolição das respostas ventilatórias ao aumento da concentração de CO₂ e a hipóxia passam a ser fatores de importância maior, principalmente quando associados à obstrução das vias aéreas, aumento de resistência ou mau funcionamento de uma ou ambas as válvulas direcionais do sistema de anestesia.

Dos anestésicos halogenados atualmente disponíveis na prática clínica, o halotano diminui a resposta à hipoxia em torno de 80% dos valores - controle do indivíduo acordado, quando se utiliza 0,5 Concentração Alveolar Mínima (CAM); e abole totalmente esta defesa, a 1.1 CAM. Até mesmo a níveis anestésicos considerados como "hipnóticos" ou "sedativos" (0.1 CAM) existe uma profunda diminuição da resposta à hipoxemia²⁴ (Figura 1), fato de importância a ser levado em consideração, principalmente durante a recuperação de uma anestesia com este agente.

O enflurano é o mais potente depressor respiratório. Concentração de 1 CAM, com oxigênio, eleva a PaCO₂ em 8 KPa (60 torr) no indivíduo em respiração espontânea não estimulado e a de 2 CAM provoca apnéia²⁵. O isoflurano produz uma depressão dose-dependente, levando a um aumento da PaCO₂, que é reduzida pela estimulação cirúrgica (Figura 2) e o uso associado de óxido nitroso¹².

O óxido nitroso não produz depressão respiratória em condições de uso clínico.

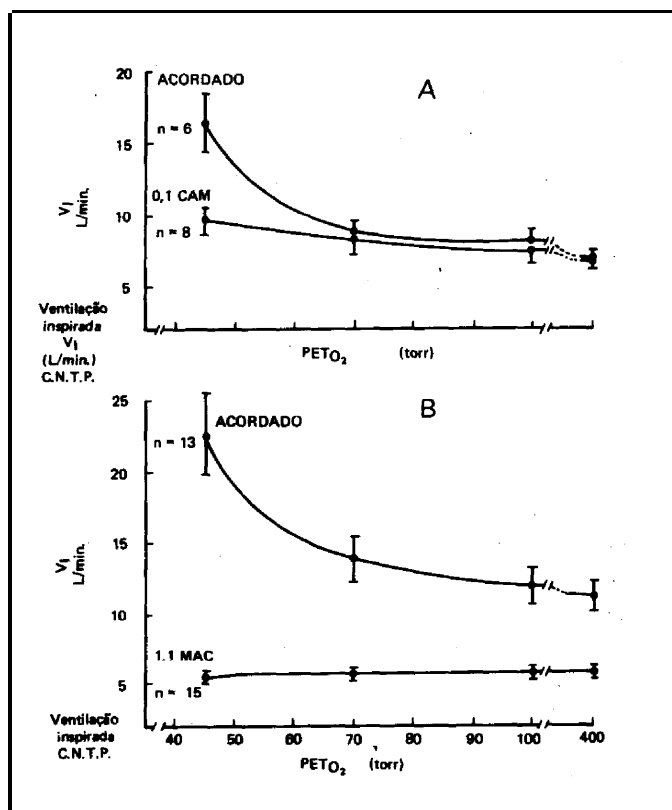


Fig. 1 Resposta ventilatória hipoxia em pacientes anestesiados com halotano. A - Resposta ventilatória muito diminuída com administração de doses hipnóticas (0,1 CAM). B - Resposta ventilatória ausente com a administração de 1,1 CAM²⁴.

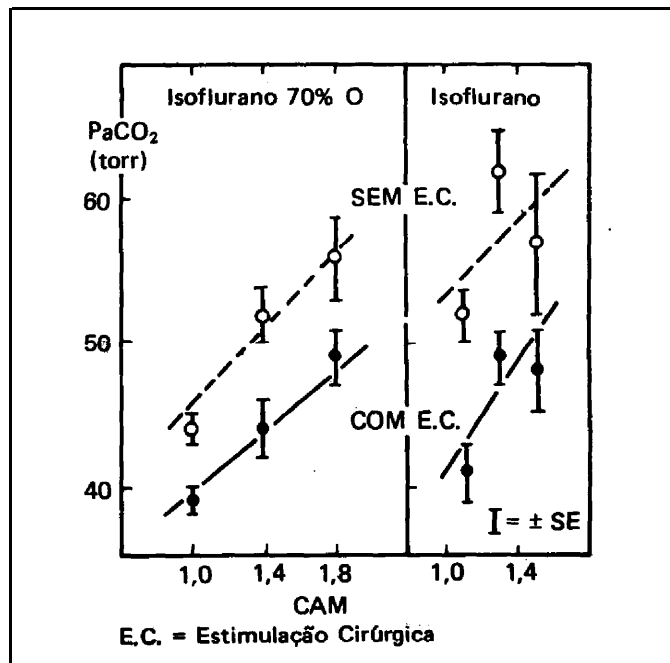


Fig. 2 Efeito da estimulação cirúrgica na depressão respiratória do isoflurano associado ou não ao N₂O¹².

Efeitos cardiocirculatórios

Todos os anestésicos *in vitro* produzem depressão anestésica dose-dependente. *In vivo*, os mecanismos homeostáticos desempenham papel fundamental que torna menos evidente esta depressão. As ações circulatórias dos anestésicos inalatórios são também modificadas por variáveis como a PaCO₂, patologias prévias, estresse cirúrgico, a presença de terapia específica, fatores que contribuem na escolha do anestésico e doses a serem administradas. A duração da anestesia e a ventilação também são fatores determinantes na profilaxia de complicações^{10,13,37}.

O halotano é o mais potente depressor do sistema cardiovascular, agindo diretamente sobre o miocárdio, musculatura lisa vascular, centros medulares, bloqueando também o sistema nervoso simpático^{5,13,17}. Diminui ainda a demanda miocárdica de oxigênio, mantendo o fluxo sanguíneo coronariano, tornando-se assim vantajoso seu efeito inotrópico negativo^{3,10,23}.

O enflurano produz efeitos semelhantes ao halotano.

Por seus efeitos de vasodilatação sistêmica e redução da pós-carga, o isoflurano seria o mais indicado nos casos de patologias coronarianas que levam à insuficiência congestiva. Entretanto, por suas pro-

priedades vasodilatadoras, pode resultar um “roubo coronário”, levando à isquemia miocárdica³⁶, fato demonstrado quando se emprega 1 CAM deste halogenado.

Assim, a presença de doença miocárdica aumenta a morbidade per e pós-anestésicas, o que leva à adoção, na atualidade, de um índice para avaliação das miocardiopatias como um todo, que se torna mais importante que a pesquisa de história de infarto do miocárdio, na previsão de complicações^{15, 46}. Assim, a presença de galope ou distensão da veia jugular, infarto do miocárdio, num prazo inferior a 180 alias, ritmos outros que não o sinusal, mais que 5 extrasístoles ventriculares em um minuto, idade superior a 70 anos, presença de valvulopatia, bem como estado clínico considerado grave, estabelecem o risco cirúrgico em quatro categorias¹⁵.

Outra complicação anestésica indicativa de hipóxia ou lesão miocárdica é a arritmia. A hipoxemia, na presença de um pequeno aumento da CAM (1.0 para 1.25) de halotano, pode ser rapidamente fatal, conforme demonstrado em experiência animal⁸. Atualmente existe uma tendência para indicação do isoflurano em pacientes asmáticos, que parece ter o mesmo efeito broncodilatador do halotano, sem o risco de arritmias ventriculares que se desenvolvem quando são empregados medicamentos beta-agonistas^{18, 42, 43}.

Os halogenados sensibilizam o miocárdio aos efeitos das catecolaminas, e esta complicação aparece em ordem de grandeza com o halotano mais que com o isoflurano e muito menos com o enflurano²². Assim, a infiltração submucosa de adrenalina produzirá extrasístoles ventriculares em 50% dos pacientes na dose de 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, 6,7 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ e 10,9 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ respectivamente para o halotano, isoflurano e enflurano (Tabela II), podendo ainda, com este último, ocorrer extrasístoles ocasionais em concentrações de 4 $\mu\text{g.kg}^{-1}$.

Tabela II - Doses máximas de adrenalina e extra-sístoles ventriculares

Halotano.....	2,1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Isoflurano.....	6,7 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Enflurano.....	10,9 $\mu\text{g.kg}^{-1}$

Na prática, a diluição de adrenalina deverá ser de 1 a 1,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ em 10 min ou 10 ml de solução de adrenalina 1.100.000 para um adulto de 70 kg e 30 ml da mesma solução como dose total no período de 1 hora

(<4 $\mu\text{g.kg}^{-1}$)²². Estas doses poderão ser duplicadas na diluição de 1.200.000, que darão um efeito vasoconstritor final idêntico ao da diluição anterior.

Efeitos sobre o sistema nervoso central

Todos os anestésicos inalatórios causam vasodilatação cerebral com aumento do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), aumentando o índice metabólico cerebral (IMC). Não está demonstrado se o aumento na fração FSC/ CMO_2 exerce algum efeito protetor ao cérebro durante a anestesia, porém há uma relação linear entre o aumento da fração e o plano de anestesia. O halotano produz grande aumento no FSC (20 a 25% de aumento a 1 CAM) e uma menor redução no consumo metabólico de O_2 (CMO_2) que o enflurano, que produz 10 a 25% de redução no CMO_2 a 1 CAM. No controle do fluxo sanguíneo cerebral, a auto-regulação é um mecanismo importante, sendo preservada com o emprego do isoflurano a 1 CAM e abolida com igual CAM de enflurano e halotano¹.

Com relação à pressão craniana (PIC) quando o halotano é empregado, aconselha-se um estado de hipocapnia através da instalação da hiperventilação antes da administração do anestésico². O isoflurano apresenta a vantagem de poder ser introduzido simultaneamente à hiperventilação, não ocasionando aumento na PIC e causando menos alterações no FSC e RVC, além da diminuição do IMC, o que pode ser responsável por uma possível ação protetora cerebral durante a hipóxia e isquemia³³.

Por fim, qualquer anestésico inalatório pode causar convulsão durante sua administração, muito embora sua ocorrência seja mais freqüente com éter ou em crianças hipertérmicas e adultos jovens cujas condições ambientais sejam úmidas e quentes.

Embora o aparecimento de convulsões seja demonstrado em EEG com concentrações superiores a 4 CAM de éter, o enflurano tem a propriedade de induzir atividade no EEG semelhante à crise epiléptica, em pacientes recebendo concentrações anestésicas normais. Isto ocorre quando se administra 1.5 CAM e este efeito parece estar relacionado com o grau de hipocapnia. A atividade elétrica pode ser acompanhada por contratura normal de grupos musculares ou ocasionalmente atividade tônico-clônica²¹. A história prévia de crises convulsivas parece não aumentar esta atividade convulsiva e não existem evidências de que possa produzir disfunção permanente do sistema nervoso central. Em caso de aparecimento de *contraturas* durante anestesia com halotano ou isoflurano é indicada sua substituição pelo enflurano²¹.

Efeitos renais

Os anestésicos inalatórios produzem uma depressão da função renal durante anestesia, demonstrada pela velocidade da filtração glomerular, fluxo plasmático renal e débito urinário diminuídos. Levam a modificações da auto-regulação da circulação renal. Estes efeitos em geral cessam duas a três horas após o término da anestesia muito embora em cirurgias prolongadas este tempo possa ser retardado. Os halogenados não são excretados pelos rins, tornando assim seu uso vantajoso nos pacientes portadores de alterações da função renal. Como desvantagem existe uma correção entre a biodegradação dos halogenados e liberação do íon flúor, que age como uma toxina, pois é um potente inibidor dos eventos metabólicos, interferindo com o transporte ativo do íon cloro na porção medular da alça de Henle e talvez no segmento descendente. Têm também uma ação vasodilatadora aumentando o fluxo sanguíneo da vasa recta e lavagem do soluto medular⁵⁰. A lesão de túbulos renais está presente quando o nível sérico de flúor é maior que $50 \mu\text{mol.L}^{-1}$ e parece ser este o mecanismo pelo qual o metoxiflurano pode provocar insuficiência renal de alto débito³², embora com uma incidência muito baixa (0,03% em 17.000 casos), o que muito contribuiu para seu desaparecimento comercial.

Todos os halogenados podem liberar íon flúor, mas em geral o fazem em quantidade muito menores que o metoxiflurano. Está comprovado que após a administração de 2.7 CAM.h^{-1} de enflurano em voluntários, os níveis séricos de íon flúor foram de $20 \mu\text{mol.L}^{-1}$ e com o halotano e isoflurano, os níveis séricos obtidos foram inferiores a $5 \mu\text{mol.L}^{-1}$ ^{19,31}, o que nos leva a supor que estes anestésicos seriam desprovidos de efeitos nefrotóxicos.

Drogas potencialmente nefrotóxicas devem ser evitadas quando da administração destes anestésicos, como, por exemplo, a tetraciclina e a gentamicina.

Efeitos imunológicos

Já em 1986 reconhecia-se que os agentes anestésicos poderiam afetar as respostas imunológicas de pacientes, quando foi demonstrado que o éter produzia leucocitose em poucas horas e permanecia durante várias semanas.

O sistema de defesa do organismo divide-se em duas partes: a primeira inclui mecanismos de resistência ou não-específicos, que existem para criar

um clima inimigo a bactérias ou vírus, em que estão incluídos os cílios do sistema respiratório, secreções bactericidas contidas na saliva, lágrima e muco e o efeito do ácido lático e lipídios no suor: a segunda consiste no sistema imunológico de respostas de linfócitos e macrófagos responsáveis pela identificação e destruição de organismos invasores.

Os anestésicos podem agir diretamente sobre o sistema imune ou podem ter os seus efeitos mediados por hormônios liberados no transcurso de uma anestesia. Quando existe liberação de catecolaminas, quer pelo ato anestésico, quer pelo estresse, existe um aumento na contagem de neutrófilos e leucócitos, bem como uma alteração na sua distribuição e mobilidade. Os esteróides diminuem a síntese tanto do ácido dextrorribonucleico (ADN) como do ácido ribonucleico (ARN) com depressão da fase de divisão mitótica. O ACTH deprime a fagocitose, que é acompanhada de neutrofilia.

Dos anestésicos halogenados, o que exerce maior ação protetora à agressão anestésico-cirúrgica é o halotano, que não eleva os níveis de corticosteroide e catecolaminas. O enflurano e o isoflurano diminuem os níveis plasmáticos de catecolaminas, mas não o de corticóides na presença de cirurgia.

A administração prolongada de óxido nitroso a 50% em mistura com oxigênio pode provocar leucopenia por inativação da vitamina B12 pelo óxido nitroso, que age inativando a enzima metionina sintetase com interrupção do metabolismo da metionina, o que ocasiona mudança na síntese do ADN. O metabolismo do ácido fólico também é afetado e podem aparecer complicações neurológicas que lembram doenças degenerativas da medula⁹. A leucopenia tem sido descrita também após a administração de anestésias com halotano, que, parece, age também bloqueado a divisão celular (c-mitose) e fases pós-síntese do ADN. Estes efeitos devem ser levados em consideração em pacientes que apresentam patologias ligadas a depressão da medula óssea.

Efeitos da difusão de óxido nitroso

O óxido nitroso é 36 vezes mais difusível que o nitrogênio, pois seus coeficientes de partilha são de 0,47 e 0,13, respectivamente. Por essa razão, a velocidade de difusão do óxido nitroso para dentro de qualquer espaço que contenha ar é maior que a do nitrogênio contido no gás para fora deste mesmo espaço. Como conseqüência, observa-se um aumento de volume de gases, caso o espaço seja

distensível ou de pressão, no caso de cavidades confinadas. A expansão do volume ou pressão está diretamente relacionada com a concentração inspirada de N_2O (Tabela III).

Tabela III- Expansão do volume aéreo após administração de óxido nitroso

Percentagem inspirada N_2O	Percentagem de aumento
3 3	1 50
5 0	2 00
7 5	4 00
7 0	5 00

Assim, este agente poderá expandir rapidamente lesões fechadas, como pneumotórax, pneumoperitônio, pneumopericárdio, ou embolia aérea, que possam ocorrer durante cirurgia cardíaca ou neurocirurgia, expandindo também o ar contido na cavidade intestinal. Em cirurgias do ouvido médio com implante de prótese durante miringoplastia seu emprego é relacionado à perda de audição e rotura da membrana timpânica no pós-operatório³⁵.

Hipóxia de difusão

A rápida difusão do óxido nitroso de corrente sanguínea para o alvéolo no final da anestesia pode reduzir a pressão alveolar de oxigênio e diluir o CO_2 alveolar, diminuindo o *drive* respiratório e também a ventilação³⁵, causando a hipóxia de difusão¹⁴. Para que estes efeitos existam há necessidade da liberação e entrada nos alvéolos de grandes quantidade de óxido nitroso. Isto em geral ocorre nos primeiros 5 a 10 minutos da recuperação, que podem coincidir com o tempo de maior depressão respiratória, o que indica a administração de oxigênio a 100% durante 5 a 10 minutos, particularmente nos, pacientes com patologia pulmonar ou quando a depressão respiratória é prevista (por exemplo, após anestesia venosa associada ao óxido nitroso).

Efeitos sobre o fígado

Desde a introdução do clorofórmio como anestésico em 1847⁴¹ são descritos casos de icterícia e insuficiência hepática após administração de anestésicos. Em 1912, foi sugerido pelo Comitê de

Anestesia da Associação Médica Americana o cancelamento do uso do clorofórmio devido à possibilidade de lesões hepáticas e colapso cardiovascular¹⁷ que, no entanto, continuou a ser empregado até 1957.

O halotano foi preparado por Suckling em 1952⁴⁶ e introduzido na prática clínica em 1956²³. Em 1963 foram publicados vários relatos clínicos de icterícia e necrose hepática pós-operatória^{6,27}. A controvérsia da "hepatite por halotano" e suas possíveis implicações médico-legais fez com que todas as pesquisas desenvolvidas tenham como objetivo a reprodução das lesões em laboratório em "modelos" experimentais, buscando assim uma relação direta entre causa e efeito, uma vez que é de amplo conhecimento a existência de vários fatores predisponentes, como a doença hepática, crônica, infecção virótica (hepatite A vírus e a citomegalovírus), septicemia, queimaduras graves, gravidez, deficiência nutritiva, uso concomitante de drogas, e ainda de fatores aditivos como hipóxia, hipercapnia e hipotensão, já que todas as técnicas anestésicas diminuem o fluxo sanguíneo hepático em algum grau e, quando associadas à manipulação cirúrgica que, por si, parece ser mais importante na diminuição desse fluxo sanguíneo, podem causar disfunção ou lesões hepáticas.

A determinação dos mecanismos pelos quais o halotano poderia mediar uma hepatotoxicidade foi objeto de inúmeras hipóteses errôneas, pois sempre foi impossível reproduzi-las experimentalmente. Inicialmente as descrições da patologia lembravam aquela descrita pelo clorofórmio, tendo sido associada analogamente, por seu comportamento, a uma hepatotoxina, até então somente comprovada pela formação de radicais livres $CC1_2$ e $CC1_3$, durante a metabolização do clorofórmio.

O "Estudo Nacional do Halotano" realizou uma avaliação retrospectiva, concluindo que a incidência de necrose hepática maciça pós-halotano é igual à incidência geral e muito menos que por ciclopropano³⁰.⁴⁷ Em 1972, Strunin e Simpson⁴⁴, em uma ampla revisão sobre os relatos existentes, concluíram que os dados existentes excluíam qualquer hipótese de ligação entre lesão hepática devida ao halotano, embora em circunstâncias raras esta estivesse associada a exposições repetidas de halotano^{4,49}. A incidência da lesão hepática do halotano, bem como sua etiologia e interação com outros fatores, por exemplo, a hipoxia^{39,40}, como explicação até o momento, não estão totalmente esclarecidas. A morte devido a insuficiência hepática aguda após exposição ao meio ambiente não tem sido relatada. No entanto, as múlti-

plas exposições, especialmente quando a curtos intervalos, parece aumentar este risco.

O mecanismo da resposta auto-imune com formação de anticorpos que reagem com o hepatócito (reação de superfície) parece ser explicação para o aumento do número e diminuição da latência da hepatite por halotano. O que não está esclarecido é se este anticorpo inicia a lesão hepatocelular ou se é ele a resultante final da lesão. Talvez as ligações covalentes de metabólitos do halotano produzam compostos capazes de induzir formação de anticorpos.

Existe ainda a suposição de um mecanismo que envolve a redução de um elétron da reação halotano-citocromo P 450, que leva à produção de Br e à formação de um radical reativo intermediário (radical livre), que posteriormente causa lesão hepatocelular direta³⁴.

Assim, as hipóteses dos metabólitos resultantes da via redutora do metabolismo do halotano (difluorocloroetileno e trifluorocloroetileno) ou os efeitos aditivos da hipoxia³⁹, bem como a diminuição da perfusão hepática³⁸, observados nos modelos reproduzidos em certas famílias de ratos^{15,34}, permanecem como possíveis fatores etiológicos da hepatite por halotano. Na espécie humana, sua incidência é relacionada à predisposição étnica e genética⁷. A reprodução, da necrose hepática recentemente, em dois outros modelos experimentais, em ratos, o da isoniazida e da triiodotironina, em condições de normoxigenação com halotano sugere que a hepatotoxicidade não é explicada somente pela via redutora do metabolismo.

Na profilaxia da ocorrência desta grave complicação tem sido sugerido evitar alguns fatores importantes, que são:

1. múltiplas exposições ao halotano, particularmente em períodos inferiores a quatro semanas;
2. ocorrência de febre inexplicável ou distúrbios hepáticos sem causa diagnosticada, após administração de halotano;
3. obesidade;
4. paciente (principalmente mulheres) com tendência a doenças específicas auto-imune;
5. hipoxemia;
6. estados de caquexia.

O metoxiflurano sintetizado em 1958 e empregado clinicamente a partir de 1960, embora não possua metabólitos associados à produção de hepatotoxicidade, é implicado na descrição de casos de hepatite que poderiam estar relacionados a uma ação imunológica indireta em que a lesão hepática se instalaria por interferência na circulação esplâncica²⁶. Seus efeitos, entretanto, parecem estar mais correlacionados a fatores extrínsecos (plano profundo de anestesia), tipo de cirurgia, doença hepática (preexistente) que ao próprio anestésico⁴⁵.

O enflurano, utilizado desde 1966, é ligado à descrição de relatos indicativos de hepatotoxicidade, questionáveis pela imprecisão de informações contidas, quer por omissão de informações (exposições prévias ao agente, tempo de exposição, hepatite a vírus, emprego de hepatotóxicos em potencial), ou por situações clínicas a que os pacientes foram expostos, tais como hipotensão, choque e cirurgias ligadas a disfunções hepáticas⁴⁵.

As pesquisas realizadas até aqui demonstram que o enflurano, bem como o isoflurano somente são associados a hepatotoxicidade em presença de hipoxia grave (FiO₂ igual ou inferior a 10%)¹⁶.

REFERÊNCIAS

1. Adams R W, Cucchiara R F, Gronert G A, Messik J M, Michenfelder J D - Isoflurane and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgical patients. *Anesthesiology* 1981; 54:97.
2. Mares R W, Gronert G A, Sundt T M, Michenfelders J D - Halothane, hypocapnia and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgical patients. *Anesthesiology* 1972; 37:510.
3. Bland J H, Lowenstein E - Halothane induced decreases in experimental myocardial ischemia in the non failing canine heart. *Anesthesiology* 1976; 45:287.
4. Bottinger L E, Dalen E, Hallen B - Halothane induced liver damage: An analysis of the material reported to the Swedish Adverse Drug Reaction Committee 1966-1973. *Acts Anaesth Stand* 1976; 20:40.
5. Brennan R W, Hunter A R, Johnstone M - Halothane: a clinical assessment. *Lancet* 1957:433.
6. Brody G L, Sweet R B - Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis. *Anesthesiology* 1963; 24:29.
7. Cousins M S, Gourlay J K et al - Genetics and halothane hepatitis. *Br Med J* 1981; 283:1334.
8. Cullen DJ, Egger E I II - The effects of halothane on respiratory and cardiovascular to hypoxia in dogs. A dose response study. *Anesthesiology* 1970; 33: 487.
9. Macon R, Lumb M, Perry J, Chanaviw J, Nunn J F. Selective inactivation of vitamin B₁₂ in rats by nitrous oxide. *Lancet* 1978; 2:1023.
10. Deutsch S, Linde H W, Dripps R D et al - Circulatory and respiratory actions of halothane in normal man. *Anesthesiology* 1962; 23:631.
11. Drummond J C, et al. Cerebral blood-flow autoregulation in cat during anesthesia with halothane and isoflurane. *Anesthesiology* 1983; 59: A305.

12. Eger E III, Dolan WM, Stevens WC et al - Surgical stimulation antagonizes the respiratory depression produced by Forane, *Anesthesiology* 1972; 36:544.
13. Eintrei C et al - Local application of Xenon 133 for measurement of regional cerebral flow (rcBF) during halothane, enflurane, and isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1985;63:391.
14. Fink BR - Diffusion anoxia. *Anesthesiology* 1955; 16:611.
15. Goldman L, Caldera DL, Nusbaunn SR - Multifactorial index of cardiac risk in non cardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977; 297:845.
16. Harper MH, Collins P, Johnson B et al - Hepatic injury following halothane, enflurane and isoflurane in rats. *Anesthesiology* 1982;56:14.
17. Henderson Y, Cullen TS, Martins ED et al - Report of Committee on Anesthesia of the American Medical Association. *JAMA* 1912; 58:1908.
18. Hirshman CA, Edelstein C et al - Mechanism of action of inhalational anesthesia on airways. *Anesthesiology* 1982; 56:107.
19. Hitt B A, Mazzei R I, Cousins M J - Metabolism of isoflurane in Fisher 344 rats and man. *Anesthesiology* 1974; 40:62.
20. Heft RH, Bunker JP, Goodman HF et al- Halothane hepatitis in three cases of closely related women. *N Engl J Meed* 1960; 304:1023.
21. Joas TC, Stevens WC, Egger EI - Electroencephalographic seizures activity in dogs during anesthesia. *Br J Anaesth* 1971; 43:739.
22. Johnson RR, Egger EI, Wilson CA - Comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane and halothane in man. *Anesth Analg* 1976; 55:709.
23. Johnstone M - The human cardiovascular response to fluothane anesthesia. *Br J Anaesth* 1956;28:392.
24. Knill RL, Gelb AW - Ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia during halothane sedation and anesthesia in man. *Anesthesiology* 1978; 49:244.
25. Knill RL, Mannimen PH, Clement JL- Ventilation and chemoreflexes during enflurane sedation and anesthesia in man. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26-5.
26. Libonati M, Malsh E, Price HL et al - Splanchnic circulation in man during methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1973;38:366.
27. Lindenbaun J, Leifer E - Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia. *N Engl & Med* 1963;268:525.
28. Lunn JN - Morbidity and mortality studies in "Anesthesia" - 1ª Ed. Walter S, Nino and Grahan Smith, Blackwell Scientific Publications, Boston: Melbourne, 1989;1:422.
29. Lunn J N - Epidemiology in Anesthesia. 1ª Ed. John N. Lunn. Edward Arnold Ltd, 1986
30. Maia J C, Gonçalves B. Exposição crônica aos anestésicos inalatórios. *Rev Bras Anest* 1976; 26:148.
31. Mazze RI, Calverley RK, Smith NT- Inorganic fluoride nephrotoxicity prolonged enflurane and halothane anesthesia volunteers. *Anesthesiology* 1977;46:265.
32. Mazze RI, Trudell JR, Cousins MJ - Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction: Clinical correlation in man. *Anesthesiology* 1971; 35:247.
33. Newberg LA, Felder JDM - Cerebral protection by isoflurane during hypoxaemia or ischemia. *Anesthesiology* 1983; 59:29.
34. Plummer JL, Beckwith AL J, Bastin F N et al - Free radical formation in vivo and hepatotoxicity due to anesthesia with halothane. *Anesthesiology* 1982; 57:160.
35. Rackow H, Salanitro E, Frumin MH - Dilution of alveolar gases during nitrous oxide excretion in man. *J Appl Physiol* 1961; 16:723.
36. Reiz S, Balfors E, Sorensen MB - Isoflurane - A powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1963;59:9.
37. Roisen MF, Horrigan RW, Frazer BA - Anesthetic doses blocking (stress) and cardiovascular responses to incision MAC-BAR. *Anesthesiology* 1981;54:390.
38. Ross WT Jr, Daggy BP - Hepatic blood flow in phenobarbital pretreated rats during halothane anesthesia and hypoxia. *Anesth Analg* 1981;60:306.
39. Shingu K, Egger EI, Johnson BH - Hypoxia may be more important than reductive metabolism in halothane induced hepatic injury. *Anesth Analg* 1982; 61:824.
40. Shingu K, Eger II, Johnson BH - Hypoxia per se can produce hepatic damage without death in rats. *Anesth Analg* 1982:820.
41. Simpson J Y- On a new anesthetic agent more of efficient than sulphuric ether. *Lancet* 1847; 2:549.
42. Stirt JA, Berger JM, Roc SD- Halothane induced cardiac arrhythmias following administration of aminophylline in experimental animals. *Anesth Analg* 1981;60:517.
43. Stirt JA, Berger JM, Sullivan SF - Lack of arrhythmogenicity of isoflurane following administration of aminophylline in dogs. *Anesth Analg* 1983; 62:568.
44. Strunin L, Simpson BR- Halothane in Britain today. *Br J Anaesth* 1972; 44:919.
45. Strunin L - The Liver and Anesthesia. Major Problems in Anesthesia. Ed. Mushin WW. London: WB Saunders 1977; 3:144-146.
46. Suckling CW- Some chemical and physical factors in the development of fluothane. *Br J Anaesth* 1957; 29:466.
47. Summary of National Halothane Study - Possible association between halothane anesthesia and for operative hepatic necrosis. *JAMA* 1966; 197:775.
48. Tahan S, Moffit RA, Taylor WF - Myocardial infarction after general anesthesia. *JAMA* 1972; 220:1451.
49. Walton B, Simpson BR, Strumin L et al - Unexplained hepatitis following halothane. *Br Med J* 1976; 1:1171.
50. Whitford GM, Taves DR - Fluoride induced diuresis: Renal tissue solute concentration, functional, hemodynamic and histology correlates in the rat. *Anesthesiology* 1973;39:416.