

ANTONIO VANDERLEI ORTENZI

AÇÃO DO ENFLUORANO SOBRE A PRESSÃO
INTRACRANIANA DE CÃES HIPERVENTILADOS

*Tese de Doutorado apresentada à
Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas*

- 1976 -

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

REITOR:

Prof. Dr. Zeferino Vaz

COORDENADOR GERAL DA UNICAMP:

Prof. Dr. Paulo Gomes Romeo

COORDENADOR GERAL DAS FACULDADES:

Prof. Dr. Rogério Cezar de Cerqueira Leite

DIRETOR DA FACULDADE:

Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti

DIRETOR ASSOCIADO:

Prof. Dr. John Cook Lane

CHEFES DOS DEPARTAMENTOS E PROFESSORES TITULARES:

Prof. Dr. Armando de Aguiar Pupo

Prof. Dr. Aureliano Baptista da Fonseca

Prof. Dr. Bernardo Beiguelman

Prof. Dr. Gottfried Köberle

Prof. Dr. Eduardo Lane

Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti

Prof. Dr. José Lopes de Faria

Prof. Dr. José Martins Filho

Prof. Dr. Luiz Sérgio Leonardi

Prof. Dr. Manildo Fãvero

Prof. Dr. Manuel Pereira

Prof. Dr. Nubor Orlando Facure

Prof. Dr. Oswaldo Vital Brazil

Profa. Dra. Rachel Villela Fãvero

Prof. Dr. Silvío dos Santos Carvalhal

Prof. Dr. Vicente Amato Neto

PROFESSORES EMÉRITOS:

Prof. Dr. Antonio Augusto de Almeida

Prof. Dr. Gabriel Oliveira da Silva Porto

NOTA: A Faculdade não aprova, nem reprova as opiniões exaradas nas teses que lhe são apresentadas.

Aos meus pais,

ã minha esposa Jacy,

aos meus filhos

Andrêia, Adriana e Luciano

A G R A D E C I M E N T O S

A todos que de alguma forma contribuíram e, em particular:

ao Prof. Dr. Álvaro Guilherme de Bizerril Eugênio, a quem devo grande parte de minha formação científica, pela orientação constantemente recebida, desde o início de minha carreira universitária, pelas facilidades propiciadas para a consecução deste trabalho, pelo estímulo, pelo apoio incondicional,

à Profa. Dra. Eugesse Cremonesi, possuidora de profundos conhecimentos e experiência em anestesia para neurocirurgia, pelos ensinamentos a cada instante ministrados - com desprendimento, pelas sugestões, críticas e correções feitas desde o planejamento até a apresentação final desta tese;

ao Prof. Dr. Irimar de Paula Posso, cuja amizade sincera posso usufruir, pelas idéias oferecidas, pelas revisões do texto, pela valiosa, paciente e constante colaboração;

ao Prof. Dr. Aquiles Eugênio Piedrabuena, pela atenção e interesse no tratamento estatístico dos dados obtidos;

ao Prof. Carlos Aquino Pereira, pela cuidadosa e paciente revisão gramatical;

à Sra. Ilda de Jesus Rodrigues, pela indispensável colaboração na parte experimental;

às Srtas. Mercedes Ikuko Ueda, Vilma Ikehara

Yabeku e Marta Janete Veiga dos Santos, pelo auxílio nas determinações laboratoriais;

ã colega Glória Maria Braga Potério, pela su gestão do tema;

aos demais colegas integrantes da Disciplina de Anestesiologia desta Faculdade, pelo espírito de colaboração;

aos funcionários da biblioteca, pela solitude no atendimento;

aos colegas Wladimir Alfer, Frederico P. Behmer, Cecília Gimenez, Valdir Amaral Júnior e aos demais componentes do Serviço de Anestesia dos Hospitais Beneficência Portuguesa e Coração de Jesus, pela compreensão e solidariedade;

aos meus pais, pelo incentivo constante;

ã minha esposa e aos meus filhos, pela horas ausentes de sua companhia;

ã "Abbott Laboratórios do Brasil Ltda"., que comercializa o enflorano sob o nome Etrane, representada pelo sr. M. A. Despinoy e pelo colega Sérgio Bricarello, pelo apoio irrestrito, por parte da bibliografia e pelo auxílio financeiro;

ã "Oftec Industria de Aparelhos para Anestesia Ltda.", pelo vaporizador Vaporane gentilmente cedido;

ã srta. Magali Maria Cabrera, pelo serviço da tilográfico.

Í N D I C E

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Pressão intracraniana	1
1.2. Pressão intracraniana e ventilação	2
1.3. Pressão intracraniana e anestésicos inalatórios	4
2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	8
3. MATERIAL E MÉTODO	9
3.1. Animais utilizados	9
3.2. Preparo do animal	9
3.3. Grupos experimentais	10
3.4. Determinações laboratoriais -.....	12
3.5. Tratamento estatístico	13
3.6. Símbolos empregados	15
4. RESULTADOS	16
4.1. Pressão intracraniana média	16
4.2. Pressão arterial média	16
4.3. Potencial hidrogeniônico	17
4.4. Pressão parcial do gás carbônico no sangue arterial. 17	
4.5. Pressão parcial do oxigênio no sangue arterial	18
5. DISCUSSÃO	36
5.1. Da metodologia	36
5.2. Dos resultados	37
6. CONCLUSÕES	43
7. RESUMO	44
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

1. INTRODUÇÃO

A anestesia para craniotomias deve proporcionar as melhores condições possíveis para a exposição do campo cirúrgico, facilitando a tarefa do cirurgião sem, contudo, induzir alterações graves ou irreversíveis no organismo do paciente. Para tanto, é necessário um adequado conhecimento dos fatores fisiológicos e patológicos que atuam sobre a pressão intracraniana e sobre o sangramento do encéfalo, porquanto o aumento destes, juntamente com o edema encefálico, constituem problema de fundamental importância nessas intervenções (CREMONESI, 1968).

1.1. Pressão intracraniana (PIC)

O crânio é uma caixa semi-fechada, rígida, não distensível, cujo conteúdo é constituído pelos volumes de massa encefálica, líquido cefalo-raquiano e sangue. Sendo estes componentes praticamente incompressíveis, uma alteração do volume de um deles requer alteração recíproca de um ou dos dois outros para que a PIC permaneça constante. É a doutrina de Monro-Kellie modificada por Burrows (LANGFITT, 1968).

A massa encefálica pode aumentar por diminuição da pressão osmótica do plasma, pelo crescimento de tecido tumoral, pela presença de abscesso, hematoma ou edema encefálico. Ela pode diminuir pela terapia desidratante,

por meio de substâncias hipertônicas em relação ao plasma e pelos corticoesteróides (CREMONESI, 1968).

O líquido cefalo-raquiano(LCR) tem seu volume mantido, em condições normais, pelo balanço entre a sua secreção e a sua absorção (PLUM & SIESJÖ, 1975). Uma produção diminuída é relatada em cães submetidos a alcalose respiratória ou metabólica (OPPELT e col., 1963) e pela ação do pentobarbital (MICHAEL e col., 1972).

O volume sanguíneo cerebral(VSC) mantém uma relação não linear com o fluxo sanguíneo cerebral (.. GRUBB e col., 1974). De acordo com POSSO (1975), este varia com a pressão de perfusão, a resistência cérebro-vascular, a pressão arterial, a pressão venosa, a pressão do LCR, a pressão parcial do gás carbônico no sangue arterial (Pa_{CO_2}), a pressão parcial do oxigênio no sangue arterial (Pa_{O_2}), o hematócrito, a viscosidade do sangue, a temperatura corpórea, o débito cardíaco, o sono, a atividade mental e a ação dos anestésicos e drogas diversas.

1.2. Pressão intracraniana e ventilação

Acreditava-se que o aumento da PIC durante a anestesia para neurocirurgia fosse devido a técnicas anestésicas deficitárias. Estas induziam hipercâmbia, hipoxia e elevação da pressão venosa cerebral por tosse ou esforço. Entretanto, vários trabalhos surgiram mostrando a sua alteração por anestésicos, drogas auxiliares e tipo de ventilação (SHAPIRO & AIDINIS, 1975).

Dentre os vários aspectos da neuroaneste

sia, merecem maior realce, por seu efeito discutido sobre a PIC, a ventilação e os anestésicos voláteis.

A ventilação espontânea no paciente anestesiado facilita a retenção de gás carbônico e a congestão vascular tornando a cirurgia mais difícil e podendo elevar a PIC (SHAPIRO & AIDINIS, 1975). Estes e outros autores (JENNETT e col., 1969; MICHENFELDER e col., 1969) utilizam a ventilação controlada mesmo nos pacientes submetidos a cirurgia sobre a fossa posterior.

A hiperventilação reduz a PIC (MICHENFELDER e col., 1969), o mesmo ocorrendo quando esta está elevada por retenção de gás carbônico (SØNDEGAARD, 1969), por intubação ou por administração de protóxido de azoto (N_2O) em pacientes portadores de lesões intracranianas (HENRIKSEN & JØRGENSEN, 1973). A hiperventilação modifica o efeito dos anestésicos voláteis sobre a PIC (JENNETT e col., 1969). Alterações do VSC podem estar envolvidas no mecanismo deste fenômeno uma vez que em cães (ROSOMOFF, 1963) e em macacos (GRUBB e col., 1974) a hipercapnia o aumenta e a hipocapnia o diminui. A diminuição da PIC em cães, obtida por hiperventilação que mantenha a Pa_{CO_2} em níveis próximos a 20 mmHg, é pequena e transitória porque a diminuição de VSC é contrabalançada por aumento do volume do LCR. Pouca ou nenhuma alteração foi observada quando o pH e a Pa_{CO_2} eram normais antes do início da hiperventilação (ROSOMOFF, 1963).

Em pacientes anestesiados, BOZZA e col., (1961) não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os valores da PIC observados em normo e hiperventilação.

Entre os efeitos potencialmente deletérios da hiperventilação podem ser citados a diminuição do débito cardíaco (MORGAN e col., 1967; STOYKA & SCHUTZ, 1974), diminuição da pressão parcial do oxigênio (MICHENFELDER e col., 1966), desvio da curva de dissociação da hemoglobina para a esquerda, vasoconstrição e provável hipoxia cerebrais (SUGIOKA & DAVIS, 1960; MICHENFELDER e col., 1969). Entretanto, ALBERTI e col. (1975) observaram em cães submetidos a alcalose respiratória durante 30 minutos que, apesar da diminuição significativa do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), o metabolismo oxidativo cerebral permanecia inalterado e que a produção cerebral aumentada de lactato não se prendia necessariamente a hipoxia tecidual. Para HARP & WOLLMAN (1973) um indivíduo normal parece poder tolerar uma hiperventilação que mantenha a Pa_{CO_2} em níveis próximos de 20 mmHg durante várias horas, sem sofrer descompensação metabólica cerebral.

A ventilação controlada com fase expiratória-negativa foi recomendada por CREMONESI (1968) com a finalidade de reduzir a PIC e o edema cerebral.

1.3. Pressão intracraniana e anestésicos inalatórios

Em condições normais, a compensação para um aumento do VSC se faz por um deslocamento do LCR cerebral para o espaço sub-aracnóide espinal. Este mecanismo está, em parte, já utilizado no paciente portador de um tumor cerebral e sendo o crânio uma caixa não distensível, peque-

nos aumentos adicionais do VSC poderão induzir grandes aumentos da PIC (SHAPIRO, 1975; SHAPIRO & AIDINIS, 1975). Todos os anestésicos inalatórios induzem vasodilatação, que poderia elevar o FSC. Dessa maneira, alterações da PIC - provocadas pelos anestésicos voláteis devem-se, provavelmente, à vasodilatação cerebral e aumento do VSC (SMITH & WOLLMAN, 1972).

O protóxido de azoto a 66%, em portadores de lesões intracranianas respirando espontaneamente, produz aumento da PIC que é contrabalançado pela hiperventilação (HENRIKSEN & JÖRGENSEN, 1973).

O protóxido de azoto a 70% não altera o FSC (WOLLMAN e col., 1965).

O halotano vaporizado em oxigênio, em condições de normocapnia, aumenta a PIC de cães (GALINDO & ... BALDWIN, 1963) e de seres humanos (SØNDERGAARD, 1961; MARX e col., 1962). Associado com protóxido de azoto-oxigênio- (N_2O-O_2), ele também a aumenta em cães e seres humanos - (McDOWALL e col., 1966), proporcionalmente à concentração (MARX e col., 1962) e em maior intensidade nos portadores de lesões expansivas intracranianas. Esse aumento persiste mesmo quando os doentes são hiperventilados (JENNETT e col., 1969), sendo abolido ou minimizado com a inalação - do agente após um prévio período de hiperventilação (MARX e col., 1962; McDOWALL e col., 1966; JENNETT e col., 1969; ADAMS e col., 1972).

O halotano a 1,2% em oxigênio aumenta o FSC- (WOLLMAN e col., 1964).

O metoxifluorano a 0,5% em associação com N_2O-O_2 administrado, em normocapnia, a pacientes com dinâmica normal do LCR produz resultados variáveis sobre a PIC, que aumenta significativamente com a inalação do agente a 1,5%. Ocorre também aumento significativo da PIC de portadores de lesões expansivas intracranianas, em normocapnia ou discreta hipocapnia, com a inalação do metoxifluorano a 0,5 ou 1,5% (FITCH e col., 1969b), sendo o aumento maior do que nos casos sem estas lesões (JENNETT e col., 1969).

O tricloroetileno a 0,9% em associação com N_2O-O_2 aumenta, em normocapnia, a PIC de pacientes com lesões expansivas intracranianas de modo mais acentuado do que naqueles sem estas lesões (JENNETT e col., 1969).

O enflurano a 1% em associação com N_2O-O_2 aumenta a PIC de cães mantidos em normocapnia (LÖTTER e col., 1974; ERASMUS, 1976). Com hiperventilação os resultados são conflitantes: MICHENFELDER & CUCCHIARA (1974) em cães e McLESKEY e col. (1974) no ser humano não observaram aumento, enquanto SHAPIRO (1975) e STULLKEN JR. & SOKOLL (1975) relataram elevação da PIC.

O enflurano em concentrações de 0,85 a 3,2% em oxigênio não alterou o FSC de voluntários mas produziu vasodilatação cerebral (WOLLMAN e col., 1969). REINHOLD e col. (1974) observaram em pacientes mantidos em normocapnia que a adição de enflurano a uma anestesia já estabelecida com N_2O-O_2 produzia uma diminuição do FSC. Em cães mantidos em normocapnia, MICHENFELDER & CUCCHIARA (1974)

observaram elevação progressiva do FSC com a elevação da concentração inspirada de enflurano associado ao N_2O-O_2 , apesar da progressiva diminuição da pressão arterial.

Com a finalidade de se discriminar entre efeitos diretos do enflurano e halotano e respostas devidas ao mecanismo de auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral MURPHY e col. (1974) estudaram estes aspectos em homens cuja pressão arterial foi mantida nos níveis de controle às custas de infusão de fração protéica do plasma ou fenilefrina, que não altera o FSC. Ao nível de 0,6-CAM (CAM= concentração alveolar mínima), não houve diferença estatisticamente significativa mas, ao de 1,1 e 1,6-CAM, houve vasodilatação cerebral e aumento do FSC acentuados. Para estes autores, estas alterações se devem à perda da auto-regulação do FSC seguindo este passivamente as alterações da pressão arterial.

Em cabras, MILETICH e col. (1976) observaram uma abolição da auto-regulação do FSC ao nível de 1 CAM de halotano ou enflurano, sendo parcialmente restaurada ao nível de 0,5 CAM.

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

O enflurano tem sido indicado como agente-anestésico para neurocirurgia por vários autores (SIANI e col., 1974; McLESKEY e col., 1974; REINHOLD e col., 1974). Entretanto, o seu efeito sobre a PIC ainda é discutido, alguns autores descrevendo um aumento (LÖTTER e col., 1974; SHAPIRO (1975); STULLKEN JR. & SOKOLL, 1975; ERASMUS, 1976), outros não relatando alteração (MICHENFELDER & CUCCHIARA, 1974; McLESKEY e col. 1974). O enflurano induz vasodilatação encefálica (MICHENFELDER & CUCCHIARA, 1974; MURPHY e col., 1974); contudo resta saber se este efeito determina aumento do FSC e da PIC e se poderia ser contrabalançado por hiperventilação ou iniciada antes da administração do enflurano ou concomitantemente a esta.

Sabe-se que o FSC interfere mais intensamente com a PIC se esta for inicialmente alta (RYDER e col., 1952). Com base neste conceito, se o aumento da PIC desencadeado por um anestésico for conseqüente à intensificação do FSC, uma redução prévia deste, e conseqüentemente da PIC, por meio de hiperventilação deverá minimizar o efeito do agente. Este fato foi observado com o halotano- (McDOWALL e col., 1966; MARX e col., 1962; JENNETT e col., 1969; ADAMS e col., 1972).

O objetivo do presente estudo é verificar a variação da PIC de cães hiperventilados e submetidos à inalação do enflurano ou concomitantemente ou 15 minutos após o início da hiperventilação.

3 . M A T E R I A L E M É T O D O

3.1. Animais utilizados

Foram utilizados 30 cães de ambos os sexos, sem raça ou idade definida, com peso variando entre 6 e 13 quilogramas.

3.2. Preparo do animal

A experimentação foi executada do modo abaixo especificado:

- a) anestesia com pentobarbital sódico na dose de 30 mg/kg de peso corpóreo injetado em uma veia cefálica;
- b) colocação do animal em decúbito lateral - direito numa peça de madeira para tal fim construída;
- c) intubação orotraqueal sob visão direta - com sonda Rusch de diâmetro adequado e provida de balonete - que foi insuflado;
- d) dissecação e cateterização de artéria femoral para medida da pressão arterial média (PAM) e colheita de amostras de sangue;
- e) dissecação e cateterização de veia femoral para administração de drogas;
- f) punção da cisterna magna com agulha de tamanho 50 x 12, marca BD, fabricada por "Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas, S.A.", provida de mandril, procurando-se evitar

perda de LCR, para medida da pressão intracraniana média (P_{ICM}) e desprezando-se os animais em que a punção não tenha sido conseguida nas primeiras três tentativas bem como aqueles nos quais houve saída de sangue;

g) conexão do cateter arterial, através de torneira de três vias e tubo plástico preenchido totalmente com uma solução de cloreto de sódio a 0,09% contendo 50 unidades de heparina para cada mililitro, com um transdutor "SAN-EI-E092" e deste com um amplificador "SAN-EI 1206" do polígrafo "SAN-EI 142-8", previamente calibrado, fabricado pela firma "San-Ei Instrument, Co., Ltd.";

h) conexão da agulha colocada na cisterna magna, através de um tubo plástico totalmente preenchido com solução de cloreto de sódio a 0,09%, com um transdutor "SAN-EI E093" e deste com um amplificador "SAN-EI 1212", do mesmo polígrafo.

3.3. Grupos experimentais

Os animais foram divididos em 3 grupos, conforme adiante especificados.

Grupo A (Controle)

Compunha-se de 10 cães com peso variando entre 7 e 12 kg.

Neste grupo, após o preparo e a adaptação do animal ao polígrafo, conforme descrito anteriormente e estando o cão respirando espontaneamente ar ambiente, procedia-se a um registro de controle (momento M_0) da PAM e da P_{ICM}, e

colhia-se uma amostra de sangue arterial. Logo a seguir, injetava-se, por via endovenosa, o relaxante muscular brometo de pancurônio, na dose de 0,1 mg/kg, e instalava-se a ventilação controlada mecânica com um mesmo Respirador Universal de Takaoka modelo 600, fabricado pela firma "K.Takaoka Industria e Comércio de Aparelhos Cirúrgicos". O fluxo utilizado foi de 0,6 litros de oxigênio para cada quilograma de peso do cão e a frequência respiratória, entre 15 e 20 movimentos por minuto. Isto provia uma ventilação bem acima da calculada pelo no mograma de KLEINMAN & RADFORD JR. (1964).

Decorridos 15 (M_{15}), 30 (M_{30}), 45 (M_{45}) e 60 minutos (M_{60}) do início da ventilação artificial, procedia-se ao registro da PAM e PíCM, e à colheita de amostra de sangue arterial.

Uma infusão endovenosa lenta (25 a 30 microgotas por minuto) de solução contendo pentobarbital sódico a 0,1 % e cloreto de sódio a 0,09 % era iniciada, após a colheita da amostra M_{15} , e mantida até o final da experiência.

Os valores de PAM e PíCM foram calculados a partir do ponto mais alto das variações respiratórias observadas nos registros destes parâmetros.

Grupo B

Compunha-se de 10 cães com peso variando entre 8 e 12 kg.

Os animais deste grupo, além dos procedimentos descritos para o grupo A, receberam enflorano por via i-

nalatória, na concentração de 1 % em oxigênio. Esta era obtida pela passagem do fluxo de oxigênio por um vaporizador Vaporane, fabricado pela firma "Oftec Industria de Aparelhos para Anestesia Ltda"., com compensação para variações de fluxo, temperatura e pressão. A administração do anestésico inalatório era iniciada imediatamente após M_{15} e suspensa imediatamente após M_{45} , ou seja, era precedida por um período de 15 minutos de hiperventilação.

Grupo C

Compunha-se de 10 cães com peso variando entre 6 e 13 kg.

Os animais deste grupo, além dos procedimentos descritos para o grupo A, receberam enflurano a 1 %, como no grupo B, porém a sua administração era iniciada imediatamente após M_0 , simultaneamente com a hiperventilação, e suspensa imediatamente após M_{30} .

3.4. Determinações laboratoriais

As amostras de sangue arterial foram colhidas anaerobicamente, através da torneira de três vias, com seringas plásticas cujo espaço morto fora previamente preenchido com heparina, e assim guardadas em temperatura ao redor de 4°C. Nessas amostras de sangue foram determinados os valores do potencial hidrogeniônico (pH), da pressão parcial do gás carbônico no sangue arterial (Pa_{CO_2}) e da pressão parcial do oxigênio no sangue arterial (Pa_{O_2}) nas primeiras três horas após a colhei-

ta. O aparelho utilizado foi o "IL Model 313 Automatic pH/Blood Gas Analyser", fabricado por "Instrumentation Laboratory Inc., Boston, U.S.A."

Os animais cuja Pa_{CO_2} não se manteve abaixo de 30 mmHg com a ventilação controlada, foram desprezados.

3.5. - Tratamento estatístico

A planificação das etapas deste trabalho envolveu delineamento estatístico e as provas das hipóteses estatísticas seguiram roteiro padronizado.

Formulou-se a hipótese estatística de nulidade de diferenças e foi especificado o nível de significância de 0,05 para as tomadas de decisões.

A região crítica foi determinada antecipadamente através de tabelas de "F" e "q" (PIMENTEL GOMES, 1963).

Escolheu-se um modelo de análise de variância com cinco tratamentos (momentos) e dez repetições (indivíduos). Esta análise foi feita em cada grupo e para cada parâmetro estudado.

Calculado o resultado estatístico, ele foi confrontado com a região crítica. Foi aceita a hipótese de nulidade, quando o resultado estatístico obtido foi menor do que o valor crítico da tabela (PIMENTEL GOMES, 1963) para graus de liberdade e nível de significância adotados. Nestes casos, as comparações foram consideradas não significantes.

Rejeitou-se a hipótese de nulidade quando o resultado estatístico obtido foi igual ou maior do que o valor -

crítico da tabela para os graus de significância adotados. Nestes casos, as diferenças foram consideradas significantes. Utilizou-se o recurso do asterisco para salientar tal evento.

Nos casos em que foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre momentos de um mesmo grupo, foram testados os contrastes entre as médias pelo teste de Tukey (PIMENTEL GOMES, 1963), calculando-se o $\Delta_{0,05}$ (valor mínimo para que a diferença entre duas médias seja estatisticamente significativa ao nível de 0,05).

3.6. - Símbolos empregados

- PAM = pressão arterial média
 PICM = pressão intracraniana média
 pH = potencial hidrogênico do sangue arterial
 Pa_{CO_2} = pressão parcial do gás carbônico no sangue arterial
 Pa_{O_2} = pressão parcial do oxigênio no sangue arterial
 M_0 = momento do registro e colheita de sangue , estando o animal respirando espontaneamente ar ambiente
 M_{15} = momento do registro e colheita de sangue - após 15 minutos de hiperventilação
 M_{30} = idem após 30 minutos
 M_{45} = ibidem após 45 minutos
 M_{60} = ibidem após 60 minutos
 PIC = pressão intracraniana
 LCR = líquido céfalo-raquiano
 VSC = volume sanguíneo cerebral
 FSC = fluxo sanguíneo cerebral
 N_2O = protoxido de azoto
 O_2 = oxigênio
 $\Delta_{0,05}$ = valor mínimo para que a diferença entre duas médias seja estatisticamente significativa ao nível de 0,05

4. R E S U L T A D O S

A variação, em cada grupo nos vários momentos, das médias dos valores de PICM, PAM, pH, Pa_{CO_2} e Pa_{O_2} pode ser vista nos gráficos 1, 2 e 3.

4.1. Pressão intracraniana média

Os valores individuais e as médias da PICM estão apresentados na tabela I. A análise estatística pode ser vista nas tabelas I-a e I-b.

Nos três grupos não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos valores obtidos nos vários momentos.

Houve variação individual, que foi estatisticamente significativa, para os cães dos três grupos.

4.2. Pressão arterial média

Os valores individuais e as médias da PAM estão apresentados na tabela II. A análise estatística pode ser vista nas tabelas II-a e II-b e o teste de Tukey, a diante destas.

No grupo A, a PAM mostrou uma tendência à diminuição, sendo estatisticamente significativa a diferença entre M_0 e M_{60} .

No grupo B, houve diferença estatisticamente significativa entre M_{15} e M_{45} , mas não entre M_{15} , M_{30} e M_{60} , bem como entre M_{30} , M_{45} e M_{60} .

No grupo C, houve diminuição significativa entre M_0 e os demais momentos, não havendo diferença significativa entre os momentos sucessivos.

Houve variação individual, que foi estatisticamente significativa, para os cães dos três grupos.

4.3. Potencial hidrogeniônico

Os valores individuais e as médias do pH estão apresentados na tabela III. A análise estatística - pode ser vista nas tabelas III-a e III-b e o teste de Tukey, adiante destas.

Nos três grupos o pH se elevou de uma maneira estatisticamente significativa entre M_0 e M_{15} , mantendo-se estável nos demais momentos.

Houve variação individual, que foi estatisticamente significativa, para os cães dos três grupos.

4.4. Pressão parcial do gás carbônico no sangue arterial

Os valores individuais e as médias da Pa_{CO_2} estão apresentados na tabela IV. A análise estatística pode ser vista nas tabelas IV-a e IV-b e o teste de Tukey, adiante destas.

Nos três grupos a Pa_{CO_2} diminuiu de uma maneira estatisticamente significativa entre M_0 e M_{15} , mantendo-se estável nos demais momentos.

Houve variação individual nos três grupos, entretanto só foi estatisticamente significativa para os cães dos grupos B e C.

4.5. Pressão parcial do oxigênio no sangue arterial

Os valores individuais e as médias da Pa_{O_2} estão apresentados na tabela V. A análise estatística po de ser vista nas tabelas V-a e V-b e o teste de Tukey, a diante destas.

Nos três grupos a Pa_{O_2} se elevou de uma ma neira estatisticamente significativa entre M_0 e M_{15} , manten-do-se estável nos demais momentos.

Houve variação individual, que foi estatisticamente significativa, para os cães dos três grupos.

TABELA I - Valores individuais e médias da pressão intracraniana média (PICM), em mmH₂O, nos cães dos grupos A, B e C em ventilação espontânea (M₀) e após 15, 30, 45 e 60 minutos de hiperventilação (respectivamente M₁₅, M₃₀, M₄₅ e M₆₀). Grupo A controle; grupo B- enflorano administrado 15 minutos após o início da hiperventilação; grupo C - enflorano administrado simultaneamente com o início da hiperventilação.

Cães	GRUPO A					GRUPO B					GRUPO C				
	M ₀	M ₁₅	M ₃₀	M ₄₅	M ₆₀	M ₀	M ₁₅	M ₃₀	M ₄₅	M ₆₀	M ₀	M ₁₅	M ₃₀	M ₄₅	M ₆₀
1	164	92	71	71	71	112	112	125	112	112	70	79	76	76	73
2	171	171	171	178	171	121	78	78	75	60	91	108	102	120	141
3	62	68	68	81	87	83	90	100	100	100	61	64	88	82	82
4	90	93	96	109	115	78	78	128	131	128	175	50	43	43	37
5	162	156	150	162	162	72	90	81	81	81	57	48	51	48	45
6	43	56	66	79	66	121	114	114	100	100	29	47	49	49	49
7	96	130	133	136	136	200	157	157	185	171	109	96	90	90	90
8	34	32	29	37	37	93	110	106	106	113	218	193	187	187	187
9	171	57	42	57	71	128	171	157	142	164	175	175	175	162	162
10	93	90	93	93	93	21	19	21	21	17	107	57	53	64	71
MEDIA	108,6	94,5	91,9	100,3	101,2	102,9	101,9	106,7	105,3	104,6	109,2	91,7	91,4	92,1	93,7

TABELA II - Valores individuais e médias da pressão arterial média(PAM), em mmHg, nos cães dos grupos A,B e C em ventilação espontânea (M_0) e após 15,30,45 e 60 minutos de hiperventilação (respectivamente M_{15} , M_{30} , M_{45} e M_{60}).Grupo A - controle; grupo B - enflurano administrado 15 minutos após o início da hiperventilação; grupo C - enflurano administrado simultaneamente com o início da hiperventilação.

Cão	GRUPO A					GRUPO B					GRUPO C				
	M_0	M_{15}	M_{30}	M_{45}	M_{60}	M_0	M_{15}	M_{30}	M_{45}	M_{60}	M_0	M_{15}	M_{30}	M_{45}	M_{60}
1	46	38	30	27	27	200	200	200	195	200	240	205	200	190	180
2	47	36	41	36	40	55	45	35	30	40	200	150	145	140	140
3	20	18	18	18	15	180	140	125	110	130	215	178	147	147	142
4	120	116	120	129	120	63	53	43	31	34	250	70	75	90	65
5	100	100	104	104	104	128	107	85	75	92	170	110	120	120	120
6	36	42	34	28	30	185	128	121	114	128	194	177	177	177	177
7	171	135	150	164	157	51	27	23	23	25	79	50	50	50	50
8	94	105	100	100	94	237	231	212	200	212	190	136	136	131	127
9	188	133	122	127	127	200	175	143	125	125	109	72	59	54	50
10	250	237	233	225	233	66	46	30	30	35	140	80	65	60	55
MÉDIA	107,2	96,0	95,2	95,8	94,7	136,5	115,2	101,7	93,3	102,1	178,7	122,8	117,4	115,9	110,6

TABELA III - Valores individuais e médias do potencial hidrogênico(pH) nos cães dos grupos A, B e C em ventilação espontânea (M_0) e após 15, 30, 45 e 60 minutos de hiperventilação (respectivamente M_{15} , M_{30} , M_{45} , M_{60}). Grupo A- controle; grupo B- enflorano administrado 15 minutos após o início da hiperventilação; grupo C- enflorano administrado simultaneamente com o início da hiperventilação.

Cão	GRUPO A					GRUPO B					GRUPO C				
	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
	0	15	30	45	60	0	15	30	45	60	0	15	30	45	60
1	7,32	7,54	7,51	7,52	7,52	7,38	7,60	7,58	7,55	7,58	7,32	7,49	7,52	7,51	7,48
2	7,42	7,53	7,51	7,51	7,48	7,30	7,50	7,55	7,59	7,54	7,33	7,51	7,55	7,52	7,47
3	7,32	7,57	7,56	7,58	7,61	7,24	7,51	7,58	7,58	7,58	7,32	7,50	7,55	7,58	7,58
4	7,38	7,56	7,55	7,48	7,58	7,38	7,51	7,48	7,49	7,45	7,34	7,53	7,56	7,63	7,61
5	7,30	7,60	7,65	7,67	7,63	7,35	7,65	7,66	7,64	7,50	7,34	7,49	7,52	7,52	7,53
6	7,24	7,50	7,50	7,50	7,47	7,27	7,42	7,46	7,46	7,46	7,34	7,51	7,52	7,52	7,53
7	7,38	7,62	7,64	7,65	7,66	7,34	7,60	7,59	7,58	7,55	7,35	7,62	7,63	7,64	7,67
8	7,14	7,44	7,47	7,45	7,43	7,34	7,51	7,53	7,55	7,53	7,34	7,53	7,62	7,64	7,70
9	7,19	7,45	7,56	7,52	7,55	7,34	7,61	7,67	7,66	7,68	7,27	7,47	7,51	7,51	7,51
10	7,24	7,50	7,53	7,50	7,48	7,40	7,57	7,57	7,57	7,53	7,28	7,68	7,72	7,77	7,76
MEDIA	7,29	7,53	7,54	7,53	7,54	7,33	7,54	7,56	7,56	7,54	7,32	7,53	7,57	7,58	7,58

TABELA IV - Valores individuais e médias da pressão parcial do gás carbônico no sangue arterial (PaCO_2), em mmHg, nos cães dos grupos A, B e C em ventilação espontânea (M_0) e após 15, 30, 45 e 60 minutos de hiperventilação (respectivamente M_{15} , M_{30} , M_{45} , M_{60}). Grupo A- controle; grupo B- enfluo-rano administrado 15 minutos após o início da hiperventilação; grupo C- enfluo-rano administrado simultaneamente com o início da hiperventilação.

Cão	GRUPO A					GRUPO B					GRUPO C				
	M_0	M_{15}	M_{30}	M_{45}	M_{60}	M_0	M_{15}	M_{30}	M_{45}	M_{60}	M_0	M_{15}	M_{30}	M_{45}	M_{60}
1	39,0	23,5	23,5	23,5	23,5	37,0	20,5	20,5	22,5	22,5	29,5	23,5	23,0	21,0	22,0
2	35,5	27,0	25,0	25,5	28,5	51,0	25,0	24,0	22,0	24,0	34,5	22,5	23,5	19,5	24,5
3	38,0	20,0	21,5	19,5	19,0	48,0	20,0	16,0	17,5	15,5	43,0	27,0	25,0	23,0	22,0
4	38,5	24,5	24,0	27,0	21,0	40,0	26,0	27,0	25,5	29,5	42,0	20,0	18,0	15,0	17,0
5	53,0	20,0	18,0	17,0	17,5	39,0	19,0	18,0	17,0	27,0	33,0	21,0	18,5	18,0	19,0
6	38,5	21,5	22,0	21,5	21,5	48,5	29,0	24,5	23,5	25,0	39,0	19,5	21,5	22,0	21,5
7	40,0	20,5	19,5	19,1	18,5	52,0	23,5	26,0	25,5	27,5	34,5	17,0	16,0	16,0	16,0
8	50,5	26,5	25,0	24,5	24,0	38,0	22,5	23,0	20,0	19,0	40,5	23,0	19,5	18,0	16,5
9	51,0	20,0	15,0	17,0	17,0	44,0	23,0	21,5	18,5	19,0	43,0	22,0	19,0	18,0	18,5
10	40,0	19,0	17,0	18,0	19,5	38,0	23,0	23,0	22,0	22,5	45,0	15,5	13,0	10,0	10,0
MEDIA	42,4	22,2	21,0	21,2	21,0	43,5	23,1	22,3	21,4	23,1	38,4	21,1	19,7	18,0	18,7

TABELA V - Valores individuais e médias da pressão parcial do oxigênio no sangue arterial (PaO_2), em mmHg, nos cães dos grupos A, B e C em ventilação espontânea (M_0) e após 15, 30, 45 e 60 minutos de hiperventilação (respectivamente M_{15} , M_{30} , M_{45} , M_{60}). Grupo A- controle; grupo B- enflurano administrado 15 minutos após o início da hiperventilação; grupo C - enflurano-administrado simultaneamente com o início da hiperventilação.

Cão	GRUPO A					GRUPO B					GRUPO C				
	M ₀	M ₁₅	M ₃₀	M ₄₅	M ₆₀	M ₀	M ₁₅	M ₃₀	M ₄₅	M ₆₀	M ₀	M ₁₅	M ₃₀	M ₄₅	M ₆₀
1	51,0	380,0	355,0	395,0	365,0	62,0	410,0	430,0	430,0	430,0	56,0	390,0	365,0	395,0	390,0
2	69,0	325,0	315,0	300,0	285,0	40,0	320,0	290,0	370,0	350,0	57,0	385,0	285,0	375,0	290,0
3	73,0	405,0	400,0	450,0	440,0	45,0	290,0	370,0	370,0	390,0	60,0	320,0	340,0	400,0	430,0
4	68,0	425,0	375,0	405,0	420,0	33,0	370,0	360,0	350,0	330,0	58,0	360,0	335,0	405,0	365,0
5	46,0	440,0	450,0	465,0	435,0	46,0	360,0	370,0	360,0	310,0	84,0	420,0	435,0	435,0	350,0
6	58,0	350,0	395,0	405,0	390,0	54,0	425,0	415,0	420,0	430,0	47,0	330,0	310,0	355,0	360,0
7	44,0	350,0	370,0	400,0	390,0	41,0	375,0	390,0	410,0	395,0	57,0	375,0	370,0	390,0	360,0
8	44,0	285,0	305,0	370,0	350,0	47,0	310,0	250,0	350,0	330,0	42,0	370,0	390,0	380,0	400,0
9	30,0	420,0	440,0	440,0	430,0	55,0	345,0	370,0	360,0	380,0	48,0	250,0	310,0	275,0	330,0
10	57,0	415,0	405,0	445,0	420,0	70,5	415,0	400,0	445,0	400,0	43,0	270,0	270,0	280,0	425,0
MÉDIA	54,0	379,5	381,0	407,5	392,5	49,3	362,0	364,5	386,5	374,5	55,2	347,0	341,0	369,0	370,0

TABELA I-a - Análise de variância referente à tabela I

causas de variação		graus de liberdade	soma de quadrados	quadrado médio	F
g r u p o	momentos	4	1 689,00	422,2500	0,813
	indivíduos	9	81 902,50	9100,2778	17,540 *
	resíduo	36	18 677,00	518,8055	-
A	total	49	102 268,50	-	-
g r u p o	momentos	4	145,68	36,4200	0,149
	indivíduos	9	77 925,28	8 658,3644	25,440 *
	resíduo	36	8 795,12	244,3089	-
B	total	49	86 866,08	-	-
g r u p o	momentos	4	2 336,68	584,1700	1,224
	indivíduos	9	112 000,18	12 444,4644	26,081 *
	resíduos	36	17 176,92	477,1367	-
C	total	49	131 513,78	-	-

* = significante ao nível de 0,05

TABELA I-b - Valores da média geral, do desvio padrão e do coeficiente de variação referentes às tabelas I e I-a

grupo	média geral	desvio padrão	coeficiente de variação (%)
A	99,30	22,77	22,94
B	104,28	15,63	14,98
C	95,62	21,84	22,84

TABELA II-a - Análise de variância referente à tabela II

causas de variação		graus de liberdade	soma de quadrados	quadrado médio	F
g r u p o	momentos	4	1 119,68	279,9200	2,738*
	indivíduos	9	212 650,58	23 627,8422	231,121*
	resíduo	36	3 680,32	102,2311	-
A	total	49	217 450,58	-	-
g r u p o	momentos	4	11 391,92	2 847,9800	24,300*
	indivíduos	9	216 223,92	24 024,0000	204,987*
	resíduo	36	4 219,28	117,2022	-
B	total	49	231 835,12	-	-
g r u p o	momentos	4	31 532,28	7 883,0700	19,083*
	indivíduos	9	110 592,08	12 288,0089	29,746*
	resíduo	36	14 871,32	413,0927	-
C	total	49	156 995,68	-	-

* = significante ao nível de 0,05

TABELA II-b - Valores da média geral, do desvio padrão e do coeficiente de variação referentes às tabelas II e II-a

grupo	média geral	desvio padrão	coeficiente de variação (%)
A	97,78	10,11	10,34
B	109,76	10,82	9,86
C	129,08	20,32	15,75

A aplicação do teste de Tukey às médias dos valores da PAM e o $\Delta_{0,05}$ para cada grupo estão apresentados abaixo. As médias sublinhadas por linhas duplas cheias não apresentam diferença significativa entre si, o mesmo ocorrendo com aquelas sublinhadas por linhas duplas interrompidas.

a) grupo A : $\Delta_{0,05} = 12,9$

M_0	M_{15}	M_{30}	M_{45}	M_{60}
<u>107,2</u>	<u>96,0</u>	<u>95,2</u>	<u>95,8</u>	94,7
	=====	=====	=====	=====

b) grupo B : $\Delta_{0,05} = 13,9$

M_0	M_{15}	M_{30}	M_{45}	M_{60}
136,5	<u>115,2</u>	<u>101,7</u>	93,3	<u>102,1</u>
		=====	=====	=====

c) grupo C : $\Delta_{0,05} = 26,0$

M_0	M_{15}	M_{30}	M_{45}	M_{60}
178,7	<u>122,8</u>	<u>117,4</u>	<u>115,9</u>	<u>110,6</u>

TABELA III-a - Análise de variância referente à tabela III

causas de variação		graus de liberdade	soma de quadrados	quadrado médio	F	
g r u p o	momentos	4	0,487498	0,121874	68,147	*
	indivíduos	9	0,171618	0,019068	10,662	*
	resíduo	36	0,064382	0,001788	-	
A	total	49	0,723498	-	-	
g r u p o	momentos	4	0,398108	0,099527	55,914	*
	indivíduos	9	0,114928	0,012770	7,174	*
	resíduo	36	0,064092	0,001780	-	
B	total	49	0,577128	-	-	
g r u p o	momentos	4	0,496628	0,124157	61,770	*
	indivíduos	9	0,167728	0,018636	9,272	*
	resíduo	36	0,072372	0,002010	-	
C	total	49	0,736728	-	-	

* = significante ao nível de 0,05

TABELA III-b - Valores da média geral, do desvio padrão e do coeficiente de variação referentes às tabelas III e III-a.

grupo	média geral	desvio padrão	coeficiente de variação (%)
A	7,490	0,042	0,56
B	7,511	0,042	0,58
C	7,518	0,044	0,60

A aplicação do teste de Tukey às médias dos valores do pH e o $\Delta_{0,05}$ para cada grupo estão apresentados abaixo. As médias sublinhadas por linhas duplas cheias não apresentam diferença significativa entre si.

a) grupo A : $\Delta_{0,05} = 0,05$

M_0	M_{15}	M_{30}	M_{45}	M_{60}
7,29	<u>7,53</u>	<u>7,54</u>	<u>7,53</u>	<u>7,54</u>

b) grupo B : $\Delta_{0,05} = 0,05$

M_0	M_{15}	M_{30}	M_{45}	M_{60}
7,33	<u>7,54</u>	<u>7,56</u>	<u>7,56</u>	<u>7,54</u>

c) grupo C : $\Delta_{0,05} = 0,05$

M_0	M_{15}	M_{30}	M_{45}	M_{60}
7,32	<u>7,53</u>	<u>7,57</u>	<u>7,58</u>	<u>7,58</u>

TABELA IV-a - Análise de variância referente à tabela IV

causas de variação		graus de liberdade	soma de quadrados	quadrado médio	F	
g r u p o	momentos	4	3541,602	885,4007	37,837	*
	indivíduos	9	252,028	28,0032	1,197	
	resíduo	36	842,405	23,4001	-	
A	total	49	4636,036	-	-	
g r u p o	momentos	4	3561,380	890,3450	84,233	*
	indivíduos	9	372,680	41,4089	3,917	*
	resíduo	36	380,520	10,5700	-	
B	total	49	4314,580	-	-	
g r u p o	momentos	4	2944,720	736,1800	61,608	*
	indivíduos	9	314,545	34,9494	2,925	*
	resíduo	36	430,180	11,9494	-	
C	total	49	3689,445	-	-	

* = significante ao nível de 0,05

TABELA IV-b - Valores da média geral, do desvio padrão e do coeficiente de variação referentes às tabelas IV e IV-a.

grupo	média geral	desvio padrão	coeficiente de variação (%)
A	25,59	4,83	18,90
B	26,72	3,25	12,17
C	23,19	3,45	14,91

A aplicação do teste de Tukey às médias dos valores da Pa_{CO_2} e o $\Delta_{0,05}$ para cada grupo estão apresentados abaixo. As médias sublinhadas por linhas duplas cheias não apresentam diferença significativa entre si.

a) grupo A : $\Delta_{0,05} = 6,2$

M_0	M_{15}	M_{30}	M_{45}	M_{60}
42,4	<u>22,2</u>	<u>21,0</u>	<u>21,2</u>	<u>21,0</u>

b) grupo B : $\Delta_{0,05} = 4,1$

M_0	M_{15}	M_{30}	M_{45}	M_{60}
43,5	<u>23,1</u>	<u>22,3</u>	<u>21,4</u>	<u>23,1</u>

c) grupo C : $\Delta_{0,05} = 4,4$

M_0	M_{15}	M_{30}	M_{45}	M_{60}
38,4	<u>21,1</u>	<u>19,7</u>	<u>18,0</u>	<u>18,7</u>

TABELA V-a - Análise de variância referente à tabela V

causas de variação		graus de liberdade	soma de quadrados	quadrado médio	F
g r u p o	momentos	4	908 877,00 0	227 219,2500	295,199*
	indivíduos	9	59 083,700	6 564,8555	8,529*
	resíduo	36	27 709,800	769,7166	-
A	total	49	995 670,50 0	-	-
g r u p o	momentos	4	835 905,880	208 976,4700	291,976*
	indivíduos	9	49 962,205	5 551,3561	7,756*
	resíduo	36	25 766,320	715,7311	-
B	total	49	911 634,405	-	-
g r u p o	momentos	4	734 146,720	183 536,6800	136,241*
	indivíduos	9	43 452,320	4 828,0355	3,583*
	resíduo	36	48 497,280	1 347,1466	-
C	total	49	826 096,320	-	-

* = significativa ao nível de 0,05

TABELA V-b - Valores da média geral, do desvio padrão e do coeficiente de variação referentes às tabelas V e V-a.

grupo	média geral	desvio padrão	coeficiente de variação (%)
A	322,90	27,74	8,59
B	307,37	26,75	8,70
C	296,44	36,70	12,38

A aplicação do teste de Tukey às médias dos valores da Pa_{0_2} e o $\Delta_{0,05}$ para cada grupo estão apresentados abaixo. As médias sublinhadas por linhas duplas cheias não apresentam diferença significativa entre si.

a) grupo A : $\Delta_{0,05} = 35,6$

M_0	M_{15}	M_{30}	M_{45}	M_{60}
54,0	<u>379,5</u>	<u>381,0</u>	<u>407,5</u>	<u>392,5</u>

b) grupo B : $\Delta_{0,05} = 34,3$

M_0	M_{15}	M_{30}	M_{45}	M_{60}
49,3	<u>362,0</u>	<u>364,5</u>	<u>386,5</u>	<u>374,5</u>

c) grupo C : $\Delta_{0,05} = 47,1$

M_0	M_{15}	M_{30}	M_{45}	M_{60}
55,2	<u>347,0</u>	<u>341,0</u>	<u>369,0</u>	<u>370,0</u>

GRÁFICO 1 - Variação das médias de pressão intracraniana média (PICM), pressão arterial média (PAM), potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial do gás carbônico no sangue arterial (PaCO_2) e pressão parcial do oxigênio no sangue arterial (PaO_2) nos cães do grupo A (controle) em ventilação espontânea (M_0) e após 15, 30, 45 e 60 minutos de hiperventilação - (respectivamente M_{15} , M_{30} , M_{45} e M_{60}).

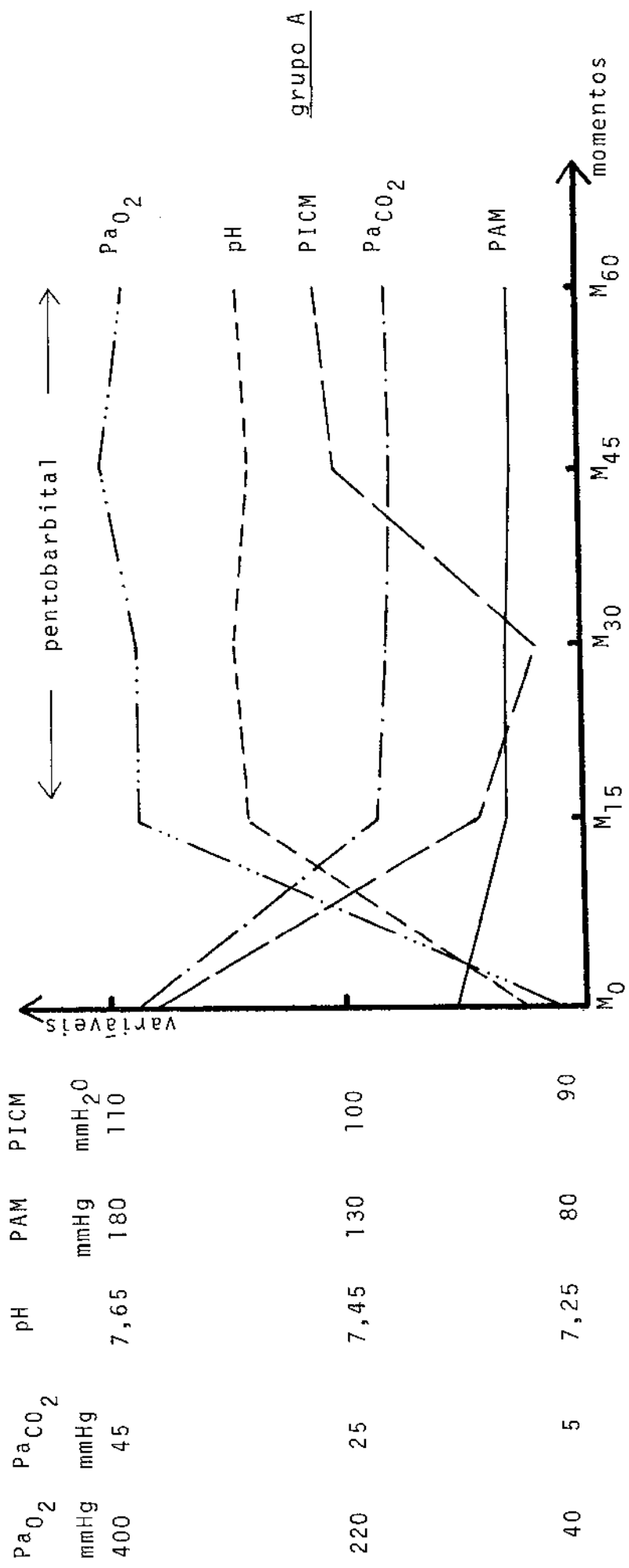


GRÁFICO 2 - Variação das médias de pressão intracraniana média (PICM), pressão arterial média (PAM), potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial do gás carbônico no sangue arterial (PaCO_2) e pressão parcial do oxigênio no sangue arterial (PaO_2) nos cães do grupo B (enflurano administrado 15 minutos após o início da hiperventilação) em ventilação espontânea (M_0) e após 15, 30, 45 e 60 minutos de hiperventilação (respectivamente M_{15} , M_{30} , M_{45} e M_{60}).

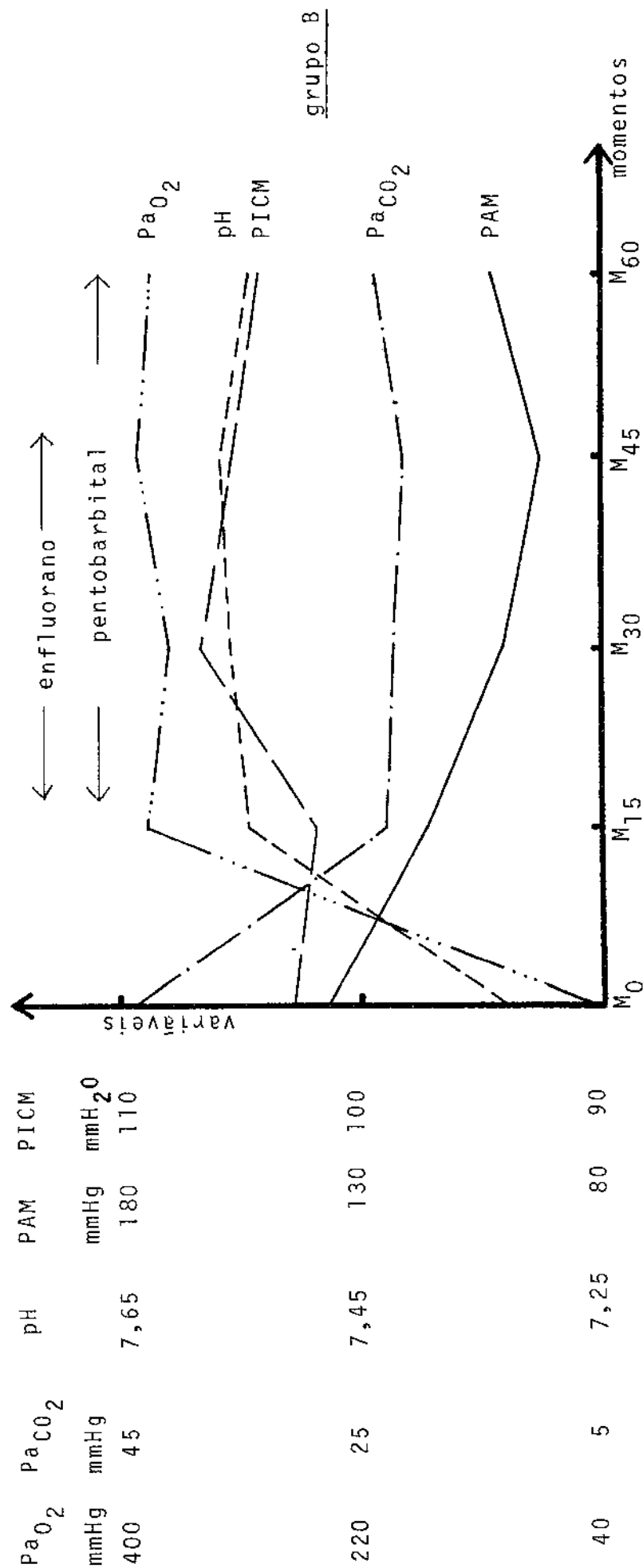
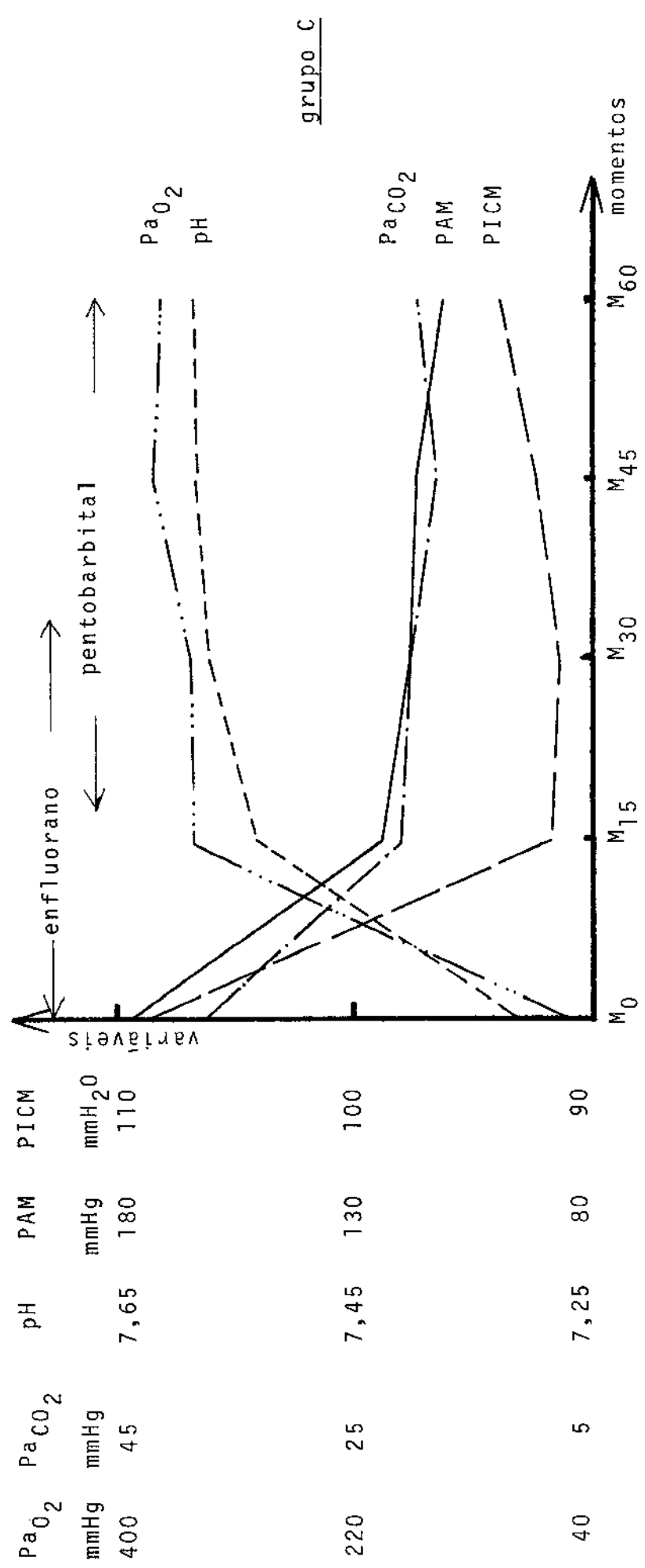


GRÁFICO 3 - Variação das médias de pressão intracraniana média (PICM), pressão arterial média (PAM), potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial do gás carbônico no sangue arterial (PaCO_2) e pressão parcial do oxigênio no sangue arterial (PaO_2) nos cães do grupo C (enflurano administrado simultaneamente com o início da hiperventilação) em ventilação espontânea (M_0) e após 15, 30, 45 e 60 minutos de hiperventilação (respectivamente M_{15} , M_{30} , M_{45} e M_{60}).



5. DISCUSSÃO

5.1. Da metodologia

O cão foi o animal escolhido para estas experiências por ser de obtenção e manipulação fáceis, além de ter um sistema nervoso central altamente desenvolvido que responde aos anestésicos de modo bastante semelhante ao homem. O decúbito lateral foi adotado por lhe ser a posição - mais natural (KRANTZ JR. & CASCORBI, 1969; HOLLAND, 1973).

A medida da PIC de cães através de punção da cisterna magna já foi utilizada em outros estudos (UEYAMA & LOEHNING, 1963; McDOWALL e col., 1966; COHEN e col., 1973; CREMONESI e col., 1973; CREMONESI & POSSO, 1974; - STOYKA & SCHUTZ, 1974; ALBERTI e col., 1975; ERASMUS, 1976).

A anestesia de cães com pentobarbital sódico e o relaxamento muscular com brometo de pancurônio para estudos de PIC também já foram utilizados em outros estudos (LÖTTER e col., 1974; ALBERTI e col., 1975; ERASMUS, 1976).

A anestesia de cães com pentobarbital sódico na dose de 30 mg/kg de peso corpóreo, seguida de incrementos posteriores, se necessários, é recomendada por CHENOWETH & VAN DYKE (1969). O gotejamento contínuo deste barbitúrico iniciado após M_{15} foi feito para se prevenir eventuais alterações da PIC devidas a um despertar pre

coce dos animais do grupo A (controle) ou daqueles dos grupos B e C após a suspensão da administração do enfluorano.

O grupo A foi estudado com a finalidade - de se observarem possíveis variações relativas ao método utilizado e não ao enflorano administrado nos demais - grupos.

A determinação inicial dos parâmetros foi feita em M_0 com ventilação espontânea para que seus valores pudessem ser comparados com aqueles obtidos nos mesmos animais durante uma hiperventilação que mantivesse a Pa_{CO_2} abaixo de 30 mmHg.

5.2. Dos resultados

Em nenhum grupo houve variação estatisticamente significativa da PICM. Entretanto, observando-se as variações individuais, pode-se notar que em alguns a animais a PICM baixou, em outros ela subiu, e em vários - deles (cães de números 3, 4, 6, 7, 8 e 10 do grupo A; 3, 4, 5, 8 e 9 do grupo B; 1, 2, 3 e 6 do grupo C) o valor-final era mais alto que o inicial, chegando até 54% o aumento (cão número 2 do grupo C). Nos casos em que houve queda, esta não parece ter sido relacionada com o valor-inicial, pois alguns animais (cães de números 2 e 5 do grupo A; 8 e 9 do grupo C) com este valor relativamente-mais alto não tiveram queda acentuada após o início da hiperventilação.

As variações individuais da PICM não puderam ser relacionadas com as variações da PAM. Esta, entre M_0 e M_{15} , só não diminuiu nos cães de números 6 e 8 do grupo A. Além disso, o valor final da PAM, exceto no cão nº 5 do grupo A, foi sempre igual ou menor que o inicial, fato não observado com a PICM.

Por outro lado, naqueles animais cuja PICM se elevou não foi possível relacionar o aumento com a ... Pa_{CO_2} . Esta diminuiu em todos os casos incluídos neste estudo. Aqueles nos quais ela não permaneceu abaixo de 30 mmHg, com o tipo de ventilação controlada utilizada, não foram considerados. Quando houve diminuição da PICM, isto também não pôde ser relacionado com a diminuição da Pa_{CO_2} uma vez que alguns cães com este parâmetro elevado em M_0 (cães de números 5 e 8 do grupo A; 6 do grupo B) não tiveram queda acentuada da PICM.

As variações individuais da PICM também parecem não ter tido relação com pH ou com a Pa_{CO_2} pois estes parâmetros sofreram elevação em todos os casos após M_0 , o que nem sempre ocorreu com a PICM.

Assim, alguns (cães de números 3, 4, 5 e 10 do grupo A, 1 e 10 do grupo B e 5 do grupo C) dos animais nos quais a Pa_{O_2} sofreu um aumento relativamente maior entre M_0 e M_{15} , apresentaram variações relativamente menores da PICM. O mesmo não ocorreu com os cães de números 9 do grupo A e 6 do grupo B. Entretanto, alguns nos quais a Pa_{O_2} sofreu um aumento relativamente menor (cães de número 2 e 8 do grupo A, 8 do grupo B e 9 do grupo C),

também apresentaram variações relativamente menores da PICM.

Em relação ao pH, alguns (cães de números 5 do grupo A, 1 do grupo B e 10 do grupo C) dos animais - em que este parâmetro sofreu um aumento relativamente maior entre M_0 e M_{15} , apresentaram variações relativamente menores de PICM. O mesmo não ocorreu com os cães de números 7 do grupo A e 5, 7 e 9 do grupo B.

A diminuição significativa da PAM entre M_0 e M_{15} nos grupo A e B, antes da inalação do enflurano e do início do gotejamento da solução de pentobarbital sódico, pode ser explicada pela diminuição do débito cardíaco devido às alterações hemodinâmicas produzidas pela fase - inspiratória positiva do respirador utilizado, fato já demonstrado em cães por MORGAN e col. (1957) e STOYKA & SCHUTZ (1974).

No mesmo intervalo de tempo, a PAM também diminuiu significativamente no grupo C. Neste houve inalação do enflurano cujo efeito hipotensor (MICHENFELDER & CUCCHIARA, 1974; LÖTTER, 1974; SHAPIRO & AIDINIS, 1975) - deve ter-se somado ao da hiperventilação pois aqui a diminuição percentual da média dos valores obtidos foi de 31% sendo de 15% no grupo B e de 10% no grupo A.

No grupo B, a diferença entre a média dos valores obtidos de PAM em M_{15} e a obtida em M_{45} , após inalação do enflurano durante 30 minutos, foi estatisticamente significativa. Fato semelhante ocorreu no grupo C: a média em M_0 é diferente de uma maneira significativa da obtida em M_{30} . Entretanto, 15 minutos após a suspensão do agente inalatório já não havia diferença significativa entre a média em M_{15} e a média em M_{60} no grupo B mas ainda

havia entre a média em M_0 e a média em M_{45} no grupo C.

Variações individuais também foram observadas com outras técnicas e agentes anestésicos (FITCH e col., 1969 a,b).

UEYAMA & LOEHNING (1963), submetendo cães a hiperventilação, observaram que a diminuição da PIC era temporária e retornava aos valores iniciais dentro de 60 minutos, ultrapassando-os na maioria dos casos. Este fato também foi observado no presente estudo.

ROSOMOFF (1963) fez um estudo em cães anestesiados com pentobarbital na dose de 30 mg/kg de peso corpóreo, submetidos a ventilação controlada mecânica, utilizando oxigênio na concentração de 100% em um respirador automático de pressão positiva e negativa de modo a obter Pa_{CO_2} média de 20 mmHg e pH de 7,59. Nestas condições, bastante semelhantes às do presente estudo, demonstrou que a PIC e o volume do tecido cerebral não são afetados pela hiperventilação mantida durante 30 minutos se a Pa_{CO_2} for normal antes do início da ventilação. Isto se devia a uma diminuição do volume sanguíneo cerebral, compensada por apropriado aumento do volume do LCR. Este relato, entretanto, está em desacordo com as observações de OPPELT e col. (1963) sobre uma diminuição da produção de LCR em cães mantidos em alcalose respiratória.

A ausência de diminuição significativa da PICM pela hiperventilação observada no presente estudo, poderia ser explicada pela modificação da mecânica respiratória devida a ventilação controlada levando a um aumento da pressão intratorácica média, diminuição do retorno ve

noso e elevação da pressão venosa central (MORGAN e col., 1967). Uma elevação da PIC foi observada à medida que se induzia hipocapnia por aumentos sucessivos do volume corrente em cães (STOYKA & SCHUTZ, 1974) e em pacientes (MUCHADA e col., 1974). Diante do exposto, talvez o volume corrente utilizado no presente estudo tenha sido inadequado e devesse ser diminuído e a frequência respiratória aumentada, de modo a manter o volume minuto respiratório. Entretanto, BOZZA e col. (1961) também não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os valores de PIC de pacientes mantidos em normo ou hiperventilação.

O respirador utilizado fornece uma relação entre os tempos de inspiração e de expiração de um para um. Talvez uma relação menor, com um tempo expiratório maior, fosse mais adequada. CREMONESI (1968) recomenda a manutenção de pressão inspiratória pequena e curta, em relação à expiratória, para reduzir a PIC.

MICHENFELDER & CUCCHIARA (1974), em cães inalando enflurano na concentração de 2,2% (fim da expiração) em N_2O-O_2 , também não observaram alteração significativa da PIC quando a Pa_{CO_2} média era reduzida para 30 mmHg, apesar da variação do FSC.

LEBOWITZ e col. (1972) observaram, em pacientes, que o enflurano produz um estado de excitação do sistema nervoso central traduzido por movimentos musculares e fenômenos de excitação elétrica no eletroencefalograma que se relacionavam diretamente com a concentração do anestésico e inversamente com a Pa_{CO_2} .

Estes fenômenos foram estudados em cães a nestesiados com enflorano em oxigênio e mantidos com u ma Pa_{CO_2} em níveis próximos de 20 mmHg, podendo ser pro vocados pelo ruído de bater palmas (JOAS e col., 1973) . Todos estes animais sobreviveram, ao contrário daqueles- que apresentaram tais fenômenos durante a anestesia com éter divinílico ou dietílico.

Episódios de hipertonia afetando os m^úsclu los esqueléticos também foram observados em pacientes du rante a anestesia com halotano (SMITH e col., 1966; - CONWAY & HOFFMAN, 1967).

No presente estudo não foram vistos movi- mentos musculares, uma vez que os animais foram curarizados.

Os resultados ora obtidos para a ação do enflorano sobre a PIC não necessariamente podem ser - transferidos para o ser humano. Os níveis de Pa_{CO_2} manti dos durante a hiperventilação dos cães não são rotineira mente usados em anestesia para procedimentos neurocirúr gicos. Ademais, em tais condições este agente anestésico pode produzir fenômenos de excitação elétrica cujo signi ficado e cujas repercussões são desconhecidos (JOAS e - col., 1973). Assim sendo, são necessários outros estudos com diversos níveis de Pa_{CO_2} de concentrações anestésicas e de padrões ventilatórios para obtenção de hipocapnia - (maior frequência respiratória, menor volume corrente , menor relação entre os tempos de inspiração e de expira ção).

6 . C O N C L U S Õ E S

Nas condições experimentais utilizadas:

1) o enflorano na concentração de 1% - em oxigênio, administrado a cães por via inalatória após - um período de 15 minutos de hiperventilação, não alterou a pressão intracraniana, de maneira estatisticamente significante;

2) o enflorano na concentração de 1% em oxigênio, administrado a cães por via inalatória simultaneamente com o início da hiperventilação, não alterou a pressão intracraniana, de maneira estatisticamente significante;

3) houve variações individuais da PIC, no sentido de aumento e de diminuição, que não puderam ser relacionadas com modificações da PAM, da Pa_{CO_2} , da Pa_{O_2} - ou do pH.

7. R E S U M O

Fez-se uma revisão da literatura referente aos efeitos dos anestésicos inalatórios sobre a pressão intracraniana. Estes produzem vasodilatação cerebral e a aumentam.

Contudo, os efeitos do enflorano ainda são discutidos e daí o objetivo do presente estudo: verificar a variação da pressão intracraniana de cães hiperventilados e submetidos à inalação do enflorano concomitantemente ou 15 minutos após o início da hiperventilação.

Em três grupos de dez cães anestesiados com pentobarbital sódico (30 mg/kg e.v.) foram determinados, durante ventilação espontânea, o pH e as pressões parciais de gás carbônico e oxigênio no sangue arterial com o aparelho "IL Model 313 Automatic pH/Blood Gas Analyser"; a pressão intracraniana média (por punção da cisterna magna) e a pressão arterial média (por cateter na artéria femoral) o foram através de transdutores conectados com o polígrafo "SAN-EI 142-8". A seguir, receberam brometo de pancurônio (0,1 mg/kg e. v.) e foram hiperventilados com o Respirador Universal de Takaoka, utilizando-se oxigênio a 100%. As determinações foram repetidas após 15, 30, 45 e 60 minutos. Decorridos 15 minutos de ventilação controlada mecânica, era iniciado o gotejamento de uma solução com pentobarbital sódico a 0,1% e cloreto sódio a 0,09%, na velocidade de 25 a 30 microgotas por minuto.

O primeiro grupo serviu como controle pa

ra o método. Enflurano, por via inalatória, na concentração de 1% em oxigênio obtida através do vaporizador Vapora ne foi administrado ao segundo grupo, durante 30 minutos , iniciando-se após 15 minutos de hiperventilação. O terceiro grupo também recebeu este agente desta forma porém se iniciando simultaneamente com a hiperventilação.

Houve diminuição estatisticamente significativa da pressão arterial, atribuída à redução do débito cardíaco, que se acentuou com a inalação do enflurano. Embora tenha havido variações individuais da pressão intracraniana no sentido de aumento ou diminuição, estas não foram estatisticamente significantes e não puderam ser relacionadas com as modificações de pressão arterial, pressão parcial do gás carbônico e oxigênio e pH do sangue arterial.

Concluiu-se que o enflurano a 1% em oxigênio não altera, de maneira estatisticamente significativa, a pressão intracraniana de cães hiperventilados 15 minutos - antes do início da sua administração ou concomitantemente a este.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, R W; GRONERT, G A; SUNDT, T M & MICHENFELDER, J D.
Halothane, hypocapnia, and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgery. Anesthesiology 37: 510, 1972.
- ALBERTI, S H; HOYER, S; HAMER, J; STOECKEL, H; PACKSCHIESS, P & WEINHARDT, F. The effect of carbon dioxide on cerebral blood flow and cerebral metabolism in dogs. Brit. J. Anaesth. 47: 941, 1975.
- BOZZA, M L; MASPES, P E & ROSSANDA, M. The control of brain volume and tension during intracranial operations. Brit. J. Anaesth. 33: 132, 1961.
- CHENOWETH, M B & VAN DYKE, R A. Choice of anesthetic agents for the dog. Fed. Proc. 28: 1432, 1969.
- COHEN, R S; CREIGHTON, R E; NISBET, H I A; McDONALD, P & STEWARD, D J. The effects of althesin on cerebral blood flow and intracranial pressure. Canad. Anaesth.-Soc. J. 20: 754, 1973.
- CONWAY, C F & HOFFMANN, R J. Tetany during deep halothane anesthesia. Anaesthesia 22: 142, 1967.
- CREMONESI, E. Contribuição para o estudo dos efeitos da ventilação artificial com pressão expiratória negativa - sobre a tensão intracraniana e o edema encefálico, durante a realização de craniotomias. São Paulo, 1968 (Te se Docência - Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo).
- CREMONESI, E; CREMONESI, E & BAIRÃO, G S. Ketamine effects on intracranial pressure. Agressologie 14: 189, 1973

- CREMONESI, E & POSSO, I P. Efeito da injeção venosa do fentanil sobre a pressão intracraniana de cães. Rev. bras. Anest. 24: 498, 1974.
- ERASMUS, F R. Aspects of ethrane on canine and rabbit intracranial pressure and cerebral blood flow. 69 Congresso Mundial de Anestesiologia - México - abril, 1976.
- FITCH, W; BARKER, J; JENNETT, W B & McDOWALL, D G. The influence of neuroleptanalgesic drugs on cerebrospinal fluid pressure. Brit. J. Anaesth. 41: 800, 1969a.
- FITCH, W; BARKER, J; McDOWALL, D G & JENNETT, W B. The effect of methoxyflurane on cerebrospinal fluid pressure in patients with and without intracranial space-occupying lesions. Brit. J. Anaesth. 41: 564, 1969b.
- GALINDO, A & BALDWIN, M. Intracranial pressure and internal carotid blood flow during halothane anesthesia in the dog. Anesthesiology 24: 318, 1963.
- GRUBB, R L; RAICHLE, M E; EICHLING, J O & TER-POGOSSIAN, M M. The effects of changes in P_{aCO_2} on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time. Stroke 5: 630, 1974.
- HARP, J R & WOLLMAN, H. Cerebral metabolic effects of hyperventilation and deliberate hypotension. Brit. J. Anaesth. 45: 256, 1973.
- HENRIKSEN, H T & JÖRGENSEN, P B. The effect of nitrous oxide on intracranial pressure in patients with intracranial disorders. Brit. J. Anaesth. 45: 486, 1973.
- HOLLAND, A J C. Laboratory animal anaesthesia. Canad. Anaesth. Soc. J. 20: 693, 1973.
- JENNETT, W B; BARKER, J; FITCH, W & McDOWALL, D G. Effect of anaesthesia on intracranial pressure in patients with space-occupying lesions. Lancet 1:61, 1969

- JOAS, T A; STEVENS, W C & EGER II, E I. Electroencephalographic seizure activity in dogs during anaesthesia. Brit. J. Anaesth. 43: 739, 1971.
- KLEINMAN, L I & RADFORD JR., E P. Ventilation standards - for small mammals. J. Appl. Physiol. 19: 360, 1964.
- KRANTZ JR., J C & CASCORBI, H F. Limitations of the dog in anesthesia research. Fed. Proc. 28: 1428, 1969.
- LANGFITT, T W. Increased intracranial pressure. Clin. Neurosurg. 16: 436, 1968.
- LEBOWITZ, M H; BLITT, C D & DILLON, J B. Enflurane-induced central nervous system excitation and its relation to carbon dioxide tension. Anesth. Analg. Curr. Res. 51: 355, 1972.
- LÖTTER, M G; VAN ASWEGEN, A; ALTONA, E T; MINNAAR, P C; ERASMUS, F R; UNGERER, M J; MÜLLER, F O & ITURRALDE, M. Acquisition and processing of cerebral blood flow data with a multichannel analyser and microcomputer. S. Afr. med. J. 48: 2469, 1974.
- MARX, G F; ANDREWS, I C & ORKIN, L R. Cerebrospinal fluid pressures during halothane anaesthesia. Canad. Anaesth. Soc. J. 9: 239, 1962.
- MCDOWALL, D G; BARKER, J & JENNETT, W B. Cerebro-spinal - fluid pressure measurements during anaesthesia. Anaesthesia 21: 189, 1966.
- MCLESKEY, C H; CULLEN, B F; KENNEDY, R D & GALINDO, A. Control of cerebral perfusion pressure during induction of anesthesia in high-risk neurosurgical patients. Anesth. Analg. Curr. Res. 53: 985, 1974.

- MICHAEL, D K; BIERER, D W & HESEY, S R. Effects of anesthesia and hypoxia on cerebrospinal fluid production in the adult dog. Fed. Proc. 31: 395, 1972.
- MICHENFELDER, J D & CUCCHIARA, R F. Canine cerebral oxygen consumption during enflurane anesthesia and its modification during induced seizures. Anesthesiology 40: 575, - 1974.
- MICHENFELDER, J D; FOWLER, W S & THEYE, R A. CO₂ levels - and pulmonary shunting in anesthetized man. J. appl. Physiol. 21: 1471, 1966.
- MICHENFELDER, J D; GRONERT, G A & REHDER, K. Neuroanesthesia. Anesthesiology 30: 65, 1969.
- MILETICH, D J; IVANKOVICH, A D; ALBRECHT, R F; REIMAN, C R ; ROSEMBERG, R & MCKISSIC, E D. Absence of autoregulation of cerebral blood flow during halothane and enflurane anesthesia. Anesth. Analg. Curr. Res. 55:100, 1976.
- MORGAN, B C; CRAWFORD, E W; HORNBEIN, T F; MARTIN, W E & GUNTHEROTH, W G. Hemodynamic effects of changes in arterial carbon dioxide during intermittent positive pressure ventilation. Anesthesiology 28: 866, 1967.
- MUCHADA, R; CID, A; ARTUCIO, H; CARITAT, R; CORREA, H; GONZALEZ, T; MAZZA, N; PANIZZA, R & WOLIVOVICS, M. Influencia de la presión positiva intermitente (PPI) sobre la presión del líquido céfalo-raquídeo. Tórax 23: 28, 1974.
- MURPHY, F L; KENNEL, E M; JOHNSTONE, R E; LIEF, P L; JOBES, D R; TOMPKINS, B M; GUTSCHE, B B; BEHAR, M G & WOLLMAN, - H. The effects of enflurane, isoflurane, and halothane on cerebral blood flow and metabolism in man. Abstracts of Scientific Papers - American Society of Anesthesiologists - Annual Meeting, 1974, p. 61-62.

- OPPELT, W W; MAREN, T H; OWENS, E S & RALL, D P. Effects of acid-base alterations on cerebrospinal fluid production. - Proc. Soc. exp. Biol.(N.Y.) 114: 86, 1963.
- PIMENTEL GOMES, F. Curso de Estatística Experimental. E.- S.A. Luiz de Queiroz, Piracicaba - SP, 1963, 3a. ed., p.404.
- PLUM, F & SIESJÖ, B K. Recent advances in CSF physiology. - Anesthesiology 42: 708, 1975.
- POSSO, I P P. Alterações no diâmetro dos vasos piais consequentes à ação do nitropussiato de sódio. Estudo experimental em cães. São Paulo, 1975. (Tese - Docência- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
- REINHOLD, H; de ROOD, M; CAPON, A; MOUAWAD, E; FRUHLING, J & VERBIST, A. The action of enflurane (Ethrane) on cerebral blood flow. Acta anaesth. belg.25: 257, 1974.
- ROSOMOFF, H L. Distribution of intracranial contents with - controlled hyperventilation: implications for neuroanesthesia. Anesthesiology 24: 640, 1963.
- RYDER, H R; ESPEY, F F; KIMBELL, F D; PENKA, L E J; ROSENAUER, A; PODOLSKY, B & EVANS, J P. Modification of effect of - cerebral blood flow on cerebrospinal fluid pressure by variations in craniospinal blood volume. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 68: 170, 1952.
- SHAPIRO, H M. Intracranial hypertension: therapeutic and anesthetic considerations. Anesthesiology 43: 445, 1975.
- SHAPIRO, H M & AIDINIS, J A. Neurosurgical anesthesia. Surg. Clin. N. Amer. 55: 913, 1975.
- SIANI, C; ZATTONI, J & GRAFFIGNA, R. Enflurane in intracranial surgery. Excerpta med. (Amst.). Sect. XXIV 330:166, 1974.

- SMITH, P A; Mac DONALD, T R & JONES, C S. Convulsions associated with halothane anaesthesia: two case reports. Anaesthesia 21: 229, 1966.
- SMITH, A L & WOLLMAN, H. Cerebral blood flow and metabolism: effects of anesthetic drugs and techniques. Anesthesiology 36: 378, 1972.
- SØNDERGAARD, W. Intracranial pressure during general anaesthesia. Dan. med. Bull. 8: 18, 1961.
- STOYKA, W W & SCHUTZ, H. Cerebral response to hypocapnia in normal and brain-injured dogs. Canad. Anaesth. Soc. J. 21: 205, 1974.
- STULLKEN JR., E H & SOKOLL, M D. Anesthesia and subarachnoid intracranial pressure. Anesth. Analg. Curr. Res. 54:494, 1975.
- SUGIOKA, K & DAVIS, D A. Hyperventilation with oxygen - a possible cause of cerebral hypoxia. Anesthesiology 21: 135, 1960.
- UEYAMA, H & LOEHNING, R W. Effect of hyperventilation on cerebrospinal fluid pressure and brain volume. Anesth. Analg. Curr. Res. 42: 581, 1963.
- WOLLMAN, H; ALEXANDER, S C; COHEN, P J; CHASE, P E; MELMAN, E & BEHAR, M G. Cerebral circulation during halothane anaesthesia. Effects of hypocarbia and of d-tubocurarine. Anesthesiology 25: 180, 1964.
- WOLLMAN, H; ALEXANDER, C; COHEN, P J; SMITH, T C & CHASE, P. Cerebral circulation during general anesthesia and hyperventilation in man. Thiopental induction to nitrous oxide and d-tubocurarine. Anesthesiology 26: 329, 1965.

WOLLMAN, H; SMITH, A L & HOFFMAN, J C. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man during electroencephalographic seizure patterns induced by anesthesia with Ethrane. Fed. Proc. 28: 356, 1969.

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

XXXXXXXXXXXXXXXXXX