

MARLI CHAPEVAL DE OLIVEIRA

**ALTERAÇÕES ELETROCORTICOGRÁFICAS E DE EQUILÍBRIO  
ÁCIDO-BÁSICO CAUSADAS PELO DOXAPRAM, NA VICÊNCIA  
OU NÃO DO DIAZEPAM**

Tese de Mestrado em Ciências  
(Farmacologia) apresentada à  
Faculdade de Odontologia de  
Piracicaba da UNICAMP.

**PIRACICABA**

**1978**

Aos meus pais

Ao meu esposo

A Professora Doutora *Vera Silvia  
de Oliveira Vassilieff* pela ori-  
entação e amizade que nos uniu,  
no decorrer do presente trabalho.

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

À FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS E BIOLÓGICAS DE BOTUCATU, da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", pela possibilidade de realização deste trabalho.

À FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA, da Universidade Estadual de Campinas, pelo Curso de Pós-graduação.

Ao Professor Doutor IGOR VASSILIEFF, pelas sugestões e apoio recebidos.

Ao Professor Doutor ANTONIO CARLOS NEDER, pelas oportunidades proporcionadas.

Aos Professores da Disciplina de FARMACOLOGIA, pela solidariedade.

Ao Auxiliar de Ensino CIRO MORAES BARROS, pela ajuda técnica recebida.

À Sra. IVONETE APARECIDA DORINI DE AGUIAR E SILVA e aos FUNCIONÁRIOS da Disciplina de FARMACOLOGIA pela cooperação.

Aos Colegas do Curso de Pós-graduação pela amizade.

## C O N T E Ú D O

INTRODUÇÃO .....	1
MATERIAL E MÉTODOS .....	5
1 - ANIMAL DE EXPERIMENTAÇÃO .....	5
2 - PREPARO DOS CÃES .....	5
3 - MENSURAÇÃO E AVALIAÇÃO ESTADÍSTICA DOS RESULTADOS .....	8
4 - DROGAS USADAS .....	10
5 - SISTEMATIZAÇÃO DA PESQUISA .....	11
RESULTADOS .....	13
GRUPO 1 - ELETROCORTICOGRAFIA E OBSERVAÇÕES CLÍNICAS .....	13
GRUPO 2 - EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO E FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA .....	23
DISCUSSÃO .....	82
CONCLUSÕES .....	86
RESUMO .....	88
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	90

## I N T R O D U Ç Ã O

O uso terapêutico dos agentes analépticos tem sido discutido principalmente quanto a ação convulsogênica destas substâncias em doses não muito maiores do que aquelas prescritas como estimulante respiratório (BOTTA, 1954; CANTER e LUCHSINGER, 1964; LUSCOMBE e NICHOLLS, 1971). Em 1962, LUNSFORD sintetizou o AHR-619, posteriormente denominado doxapram, e neste mesmo ano foi constatada a sua marcante ação estimulante da respiração acompanhada de efeitos pressóricos e capacidade de reverter o sono barbitúrico (FUNDERBURCK e ALPHIN, 1962; WARD e FRANKO, 1962; ALPHIN e FRANKO, 1963; WASSERMAN e RICHARDSON, 1963).

Os primeiros estudos sobre doxapram como estimulante respiratório em pacientes anestesiados com barbitúricos foi feito em 1963 por SANCHEZ-SALAZAR e em animais com intoxicação barbitúrica em 1964, por POLAK e PLUM. KATO e BUCKLEY, 1964, utilizando cães preparados para circulação cruzada mostraram que a ação estimulante respiratória do doxapram deve-se principalmente à ativação direta de centro bulbar envolvido na respiração associada à aumento de potenciais de ação de nervos quimiorreceptores carotídeos periféricos. Trabalhando com doses de 0,1, 0,25, 0,5 a 1 mg/kg de doxapram, HIRSH e WANG em 1974 obtiveram estimulação específica de neurônios respiratórios bulbares e a administração arterial carotídea e aórtica confirmou a participação dos quimiorreceptores periféricos na ação analéptica da droga em estudo.

Como consequência da estimulação respiratória

o doxapram promove alterações nas trocas gasosas e desequ  
líbrio ácido-básico. Assim, WARD e FRANKO em 1962 relataram  
alcalose respiratória em cães anestesiados com fenobarbital  
sódico após doses de 10 a 30 mg/kg de doxapram. Em experi-  
ências realizadas em gatos conscientes e curarizados EMPERAI  
RE - LE POULEUF et alii, 1970, verificaram que imediatamen-  
te após administração de doses totais de 70 mg/kg de doxa-  
pram há aumento na concentração de oxigênio e diminuição na  
concentração hidrogeniônica e de dióxido de carbono e que  
após doses totais de 120 mg/kg há inversão nos valores de  
equilíbrio ácido-básico em relação aos observados com a do-  
se acima relatada.

Quando o doxapram é utilizado em doses bem  
maiores do que as analépticas induz à alterações eletroence-  
falográfica e convulsões, contudo estas doses têm sido obje-  
to de controvérsia, pois as mesmas variam de acordo com a  
espécie animal, via de administração, condição de consciên-  
cia ou diferentes graus de depressão central. A proporção  
entre doses convulsivante e estimulante respiratória em ga-  
tos são descritas como sendo 70, 38 e 25 mg/kg, respectiva-  
mente por FUNDERBURK e ALPHIN, 1962, LUSCOMBE e NICHOLLS,  
1971 e WARD e FRANKO, 1962.

Utilizando cães e gatos anestesiados com pen-  
tobarbital sódico, POLAK e PLUM não registraram alterações  
eletroencefalográficas com 10 mg/kg de doxapram, em 1964.  
MERIN e BOBA, 1966, administrando doxapram, 3 mg/kg, em se-  
res humanos anestesiados com tiopental sódico não observa-  
ram alterações no registro eletroencefalográfico.

Em 1966, FUNDERBURK et alii registraram aumento  
de atividade elétrica em todas as regiões da cortex cerebral  
com doses maiores do que 10 mg/kg de doxapram, profunda dessin

cronização de potenciais com cerca de 30 mg/kg e a dose média convulsivante foi de 59,4 mg/kg. Todavia EMPERAIRE-LE POULEUF et alii, 1970, não observaram variações eletroencefalográficas em gato curarizado que recebeu 76 mg/kg de doxapram e LUSCOMBE e NICHOLLS, 1971, necessitaram de 74,84 mg/kg para obter convulsão, quando a droga foi infundida lentamente em gatos conscientes.

NICOLETTI et alii, 1970, em experiências com coelhos conscientes, observaram um progressivo quadro de ativação eletroencefalográfica com doses superiores a 5 mg/kg de doxapram administradas por via endovenosa, caracterizado pelo aparecimento de períodos curtos de dessincronização do traçado nas derivações corticais além das ondas síncronas de frequência 5-6 ciclos/s nas derivações subcorticais; com doses à partir de 10 mg/kg a dessincronização do traçado tornou-se permanente; com doses iguais ou superiores a 20 mg/kg desencadeou-se o ataque convulsivo, que foi mais freqüentemente observado com doses de 30 mg/kg e caracterizou-se por apresentar uma atividade elétrica de alta frequência (12 a 20 ciclos/s) e alta voltagem (400 a 1.000  $\mu$ V ou mais) com início ao nível das derivações corticais, expansão para as subcorticais e silêncio elétrico na derivação espinhal. A dose convulsivante média encontrada por LUSCOMBE e NICHOLLS, 1971, através de infusão endovenosa de doxapram em coelhos conscientes, na velocidade de 1,0 ml por minuto foi de 33,51 mg/kg.

Os dados encontrados na literatura indicam que as modificações de equilíbrio ácido básico e atividade elétrica cortical causadas pelo doxapram tem sido estudadas logo após a administração da droga em animais acordados ou que receberam barbitúricos. No presente trabalho investigou-se a convulsão e o desequilíbrio ácido-básico consequen

tes da aplicação de doxapram, em cães acordados, na vigência ou não de droga anticonvulsivante. Tendo em vista as suas propriedades farmacológicas (GOODMAN e GILMAN, 1975) - foi escolhido o diazepam como substância anticonvulsivante.

# MATERIAL E MÉTODOS

## 1 - ANIMAL DE EXPERIMENTAÇÃO

Para a realização dos experimentos foram utilizados 51 cães de raças e idades variadas, de ambos os sexos e com pesos entre 5 e 10 kg. Os animais foram fornecidos pelo Biotério Central do "Campus" de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

## 2 - PREPARO DOS CÃES

### 2.1 - ELETROCORTICOGRAFIA

Os cães preparados para registros eletrocorticográficos eram anestesiados com pentobarbital sódico (30 mg/kg) injetado na veia safena, lentamente. Doses suplementares do agente anestésico eram administradas quando os animais apresentavam sinais de reversão da anestesia. Após a obtenção do estado anestésico os animais eram colocados em decúbito ventral na goteira de CLAUDE BERNARD.

Para a exposição da calota craniana procedia-se à assepsia local, incisão longitudinal na pele desde a apófise anterior até a protuberância occipital. Os músculos e aponeuroses que cobrem a calota craniana eram afastados para exposição das suturas longitudinal frontal e parieto-occipital.

Com auxílio de trépano elétrico precedia-se à abertura de seis orifícios nos ossos frontal, parietal, occipital, pareados quanto aos lados direitos e esquerdo, de 2 a 3 mm de diâmetro e cuidando para não causar traumatismo na duramáter.

O par de orifícios frontais e parietais eram equidistantes cerca de 6 mm em relação as suturas anterior e longitudinal e os orifícios occipitais localizavam-se a cerca de 6 mm equidistantes das suturas parieto-occipital e longitudinal. Após hemostasia dos ossos com Gelfoam e secagem com ar comprimido introduzia-se em cada uma das perfurações um eletrodo de fio de níquel-cromo com a ponta dobrada em círculo e em contacto com a superfície da duramáter. Um sétimo eletrodo era colocado em contacto com a massa muscular cervical.

Todos os eletrodos em conjunto eram fixados com acrílico à superfície óssea e à dois pequenos parafusos, previamente ajustados na sutura longitudinal, entre as suturas anterior e parieto occipital.

Finda a cirurgia, o local de manipulação era assepsiado e os animais recebiam 1 ml de penicilina Benzatim na 1.200.000 U.I., por via intramuscular. Em seguida fazia-se o eletrocorticograma para verificação da boa disposição dos eletrodos.

Durante o pós-operatório os cães eram mantidos durante 12 dias em gaiolas adequadamente limpas, recebiam curativos e eram submetidos à eletrocorticografia a cada 3 dias, para condicionamento.

Para o registro das modificações eletrocorti-

cográficos produzidas pelas substâncias em estudo, os animais eram colocados em uma mesa especial para contenção, constituída de suporte de madeira retangular ao qual está preso couro de boi em toda sua extensão, possuindo quatro orifícios por onde passam as patas do cão, permitindo que estas permanecessem sem tocar qualquer superfície. O tronco do animal, apoiado no couro, era contido através de cordas na mesa especial e a cabeça era presa em morsa de CZERMACK de maneira a impedir movimentação cervical, sem contudo prejudicar atividade respiratória. Os eletrodos eram conectados através de fios próprios à caixa de conexão onde eram realizadas as combinações para as seguintes derivações: frontal direita e esquerda (FD - FE), parietal direita e esquerda (PD - PE), occipital direita e esquerda (OD - OE), - frontal e parietal direitas (FD - PD), parietal e occipital direitas (PD - OD), frontal e parietal esquerdas (FE - PE), parietal e occipital esquerdas (PE - OE), frontal e occipital direitas (FD - OD).

A amplitude dos registros era calibrada para 1,2 mm para 10 microvolts. O registro era realizado em eletroencefalógrafo TYPE T da BECKMAN INSTRUMENTS INC, de 8 canais.

Após a realização das experiências que envolveram os animais preparados para eletrocorticografia, os mesmos eram anestesiados com pentobarbital sódico (30 mg/kg) e a seguir sacrificados com éter etílico, administrados por via intravenosa.

## 2.2 - EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO E FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA

Após a contenção simples do animal pelo técnico

co de laboratório, procedia-se à avaliação da frequência respiratória por contagem de movimentos respiratórios por minuto e à coleta de amostra de cerca de 3 ml de sangue venoso, com auxílio de seringa de 5 ml, previamente heparinizada e de agulha 30:8. Utilizavam-se as veias dos quatro membros em rodízio e após a coleta a seringa era devidamente lacrada com fita crepe.

As avaliações da concentração hidrogeniônica (pH) e das pressões parciais de dióxido de carbono ( $pCO_2$ ) e de oxigênio ( $pO_2$ ) eram feitas dentro de 30 minutos após a coleta das amostras sanguíneas em DIGITAL pH BLOOD ANALYZER, modelo IL-213, da INSTRUMENTATION LABORATORY INC. e as concentrações de bicarbonato ( $HCO_3^-$ ) foram lidas diretamente no nomograma ASTRUP.

Depois da realização das experiências os animais eram recolhidos ao Biotério Central.

### 3 - MENSURAÇÃO E AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

Os registros eletrocorticográficos eram mensurados quanto à amplitude em microvolts ( $\mu V$ ), à frequência em ciclos por segundo (ciclos/s) e à duração, em segundos (s), dos períodos convulsivos e de intercrises nas diferentes condições experimentais.

As concentrações hidrogeniônicas eram expressas em unidades de pH e as pressões parciais de dióxido de carbono e de oxigênio eram expressas em milímetros de mercúrio (mm Hg). A frequência respiratória era expressa em movimentos respiratórios por minuto (mov/min).

Para avaliação estatística das alterações apresentadas pelo pH,  $pCO_2$ ,  $pO_2$  e  $HCO_3^-$ , com leituras dos parâmetros nos tempos 0, 5, 10, 15, 30, 45 e 50 minutos, conforme a sistematização experimental, utilizava-se a análise de variância segundo as especificações de SNEDECOR e COCHRAN (1956), com dois critérios, a saber, "entre cães" e "entre tempos" e com nível de significância de 5 e de 1 por cento. O teste de TUKEY (GRANER, 1966) era utilizado para determinar os tempos em que haviam variações significantes dos parâmetros estudados e os níveis de probabilidade para 5 e 1 por cento são indicados nas tabelas por  $T_1$  e  $T_5$  respectivamente.

O teste "t" de STUDENT com dados emparelhados (GRANER, 1966) era empregado para apreciação das diferenças observadas entre valores de avaliações de equilíbrio ácido-básico e de frequência respiratória obtidas nas diferentes condições experimentais e com níveis de significância para 5 e 1 por cento.

Eram considerados estatisticamente significantes todos os valores igual ou menor aos exigidos para nível de probabilidade a 5 por cento e estes são indicados nas tabelas por um asterisco e altamente significantes todos os valores igual ou maior aos exigidos para nível de probabilidade a 1 por cento e a indicação nas tabelas é feita por dois asteriscos.

Para todos os resultados de equilíbrio ácido-básico e de frequência respiratória foram calculadas a média aritmética (M), o erro padrão (EP), o erro da média (EM) e o coeficiente de variação dado em porcentagem (CV) e são indicados nas tabelas com as siglas mencionadas.

#### 4 - DROGAS USADAS

Doxapram - (cloridrato) - Dopram<sup>(R)</sup> - A.H. RO  
BINS CO. Inc. - Solução a 20 mg/ml e pH em  
torno de 5,0.

Diazepam - Dienpax<sup>(R)</sup> - Laboratório LAFI Ltda  
Solução a 5 mg/ml.

Espadol cirúrgico - Ind. e Com. ATLANTIS Bra-  
sil Ltda.

Éter sulfúrico - Usina Colombina S.A..

Heparina - Liquêmine<sup>(R)</sup> - Produtos ROCHE S.A.  
Solução contendo 5.000 U.I./ml.

Líquido acrílico autopolimerizável - SIMPLEX<sup>(R)</sup>  
DENTAL FILLINGS do Brasil S.A..

Penicilina g benzatina<sup>(R)</sup> - MAJER-MEYER S.A.  
Indústrias Farmacêuticas - Solução contendo  
1.200.000 U.I./5 ml.

Pentobarbital sódico - Nembutal<sup>(R)</sup> - Laboratô  
rio ABBOTT - Solução contendo 30 mg/ml.

Pó acrílico - Dinamplex<sup>(R)</sup> - Dinambra Com. e  
Ind. Representações Ltda.

## 5 - SISTEMATIZAÇÃO DA PESQUISA

Para a realização das pesquisas os animais foram distribuídos em dois grupos experimentais conforme tenham sido utilizados para o registro eletrocorticográfico ou para a avaliação de equilíbrio ácido-básico e de frequência respiratória.

### GRUPO 1 - EXPERIÊNCIAS EM CÃES PREPARADOS PARA REGISTRO ELETROCORTICOGRÁFICO

Neste grupo constituído de 16 animais, foram estudadas as características eletrocorticográficas das convulsões e alterações clínicas frente à administração de doxapram na vigência ou não de diazepam. Conquanto tenham sido realizadas nos mesmos animais, as experiências foram separadas em dois subgrupos, a saber:

- 1.1 - Experiências com administração intravenosa de 40 mg/kg de doxapram, em 10 cães.
- 1.2 - Experiências com administração intravenosa de 1 mg/kg de diazepam seguida após 10 minutos pela aplicação de 40 mg/kg de doxapram, pela mesma via, em 10 cães.

Após a realização do procedimento experimental descrito para o primeiro subgrupo, os animais foram reservados em gaiolas apropriadas durante 10 dias e só então foram submetidos às experiências previstas no segundo subgrupo, porém só 4 animais permaneceram com os eletrodos intactos.

## GRUPO 2 - EXPERIÊNCIAS PARA AVALIAÇÃO DE EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO E FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA

Este grupo, constituído de 35 cães foi dividido em dois subgrupos de acordo com a administração intravenosa de diferentes drogas. Nos animais dos dois subgrupos foram avaliados, de 5 em 5 min durante 50 min, a concentração hidrogeniônica e pressões parciais de dióxido de carbono e de oxigênio e concentração de bicarbonato.

### 2.1 - Experiências realizadas em 25 cães com administração intravenosa de doxapram.

Os animais que constituem este subgrupo foram separados de acordo com as doses de doxapram administradas.

2.1.1 - Experiências em que se aplicou 10 mg/kg em 5 cães.

2.1.2 - Experiências em que se aplicou 20 mg/kg em 5 cães.

2.1.3 - Experiências em que se aplicou 40 mg/kg em 15 cães.

### 2.2 - Experiências realizadas em 10 cães com administração intravenosa de diazepam e doxapram

Dez animais foram submetidos à aplicação pela via intravenosa de doxapram, na dose de 40 mg/kg, 10 min após a administração de 1 mg/kg de diazepam pela mesma via.

## R E S U L T A D O S

### GRUPO I - ELETROCORTICOGRAFIA E OBSERVAÇÕES CLÍNICAS

O registro eletrocorticográfico de cães acordados mostrou que, a administração intravenosa de 40 mg/kg de doxapram aumenta a atividade elétrica cortical e desencadeia crises convulsivas (Figura 1). O comportamento temporal do limiar convulsivo pode variar desde poucos segundos até 22 min, sendo que 7 dos 10 animais estudados apresentaram a primeira crise convulsiva dentro de 9 a 5 após a droga. O desencadeamento de crises convulsivas foi registrado nos mesmos tempos em todas as derivações (Tabela I).

A primeira crise convulsiva teve duração máxima de 66 s e mínima de 135s (Tabela I) e se caracteriza por ondas de frequência pouco maiores do que os controles iniciais, sendo a frequência máxima registrada de  $13,3 \pm 1,09$  ciclos/s, na região frontal e a mínima de  $11,1 \pm 0,70$  ciclos/s, na derivação fronto-parietal esquerda (Tabela II). A amplitude foi predominantemente maior do que os controles iniciais. Na região fronto-occipital direita a amplitude passou de  $12,0 \pm 2,54$   $\mu$ v para o maior valor registrado de  $85,4 \pm 7,64$   $\mu$ v; o menor valor observado foi de  $75,4 \pm 11,9$   $\mu$ v na região fronto-parietal direita (Tabela III). Após a crise ocorreu diminuição de frequência e aumento de amplitude em relação aos valores iniciais.

A duração da segunda crise convulsiva foi de 22 s a 51 s (Tabela I) e o aumento de frequência foi similar ao da primeira crise, considerando-se os controles iniciais.

ciais, sendo que o maior valor observado foi de  $12,6 \pm 0,77$  ciclos/s e o menor de  $8,6 \pm 0,71$  ciclos/s, respectivamente nas regiões frontal e parieto-occipital direita (Tabela II). Foi registrado aumento de amplitude sendo o maior valor notado de  $97,1 \pm 9,81$   $\mu$ v na derivação fronto-parietal direita e o menor de  $71,0 \pm 11,59$   $\mu$ v na região occipital (Tabela III). No período pós-crise foram verificados menores valores de frequência e maiores valores de amplitude, quando comparados com os controles iniciais.

A terceira crise convulsiva foi observada em quatro cães e o período de duração foi de 14 a 30 s (Tabela I). As frequências registradas nas derivações também foram pouco maiores do que os controles iniciais e o valor máximo encontrado foi de  $12,7 \pm 1,97$  ciclos/s e o mínimo de  $10,2 \pm 0,85$  ciclos/s, respectivamente nas regiões frontal e occipital (Tabela II). As amplitudes foram bem maiores do que os controles iniciais, sendo o valor máximo de  $103,7$   $\mu$ v registrado na região parieto-occipital direita e o mínimo de  $77,7 \pm 5,25$   $\mu$ v na região fronto-parietal esquerda (Tabela III). Depois da crise convulsiva a frequência foi diminuída e a amplitude aumentada em relação aos valores iniciais.

A administração de doxapram, na vigência da ação de 1 mg/kg de diazepam, não induziu alterações nos valores de amplitude e de frequência da atividade elétrica cortical registrada, que caracterizassem convulsões, durante os 50 min de observação feita após a administração de doxapram (Figura 2). Nas Tabelas IV e V são apresentados os valores de amplitude e frequência nas diferentes derivações em estudo.

No decorrer das experiências foram feitas observações clínicas após a administração das diferentes do -

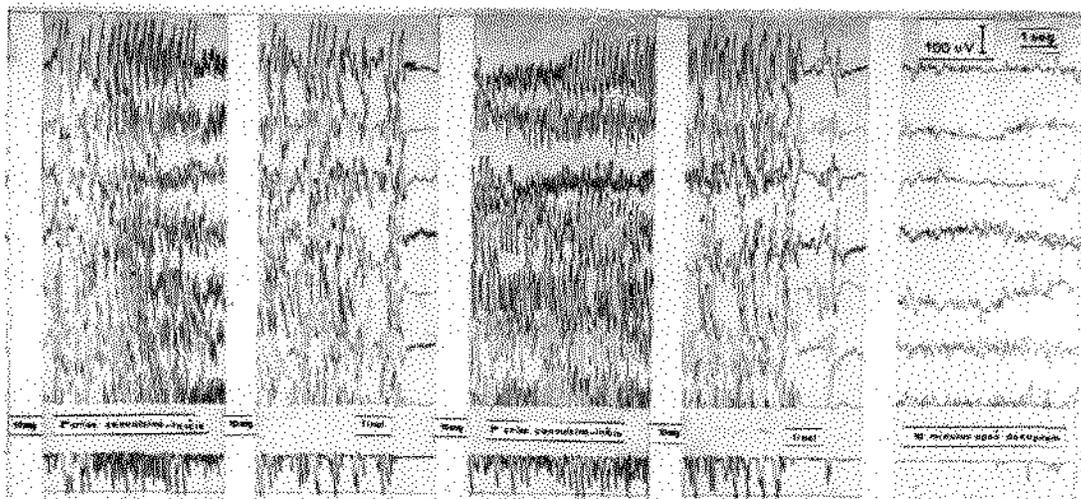
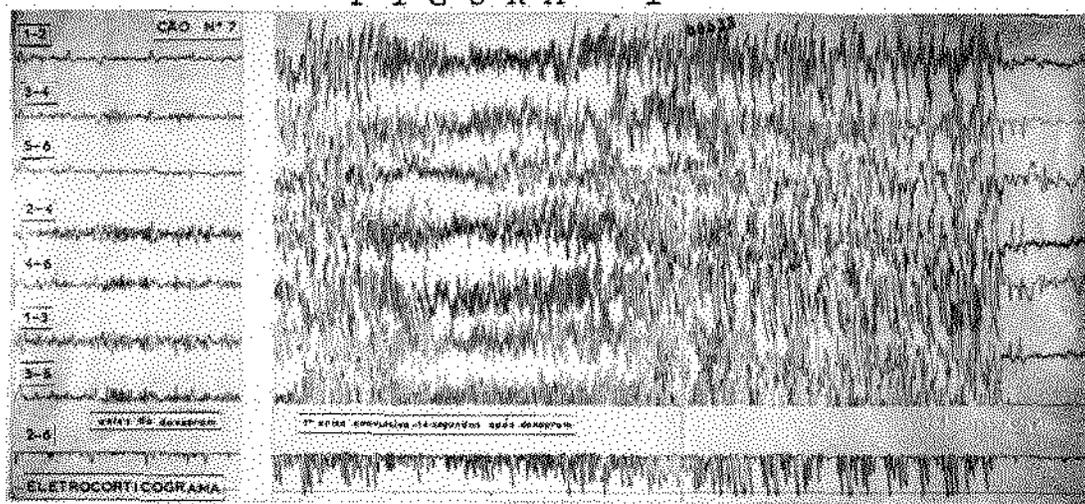
ses do doxapram em estudo. Todos os animais que receberam 40 mg/kg apresentaram alterações evidentes, tais como: estimulação respiratória, salivação intensa, lacrimejamento, defecação, diurese, vocalização, vômito, tremores musculares, fasciculações, contração da musculatura facial com exposição das arcadas dentárias e exoftalmia, contração tônica duradoura dos membros e em alguns foram notados movimentos similares ao de pedalar, opistótono e desencadeamento de convulsões tônico-clônicas com períodos de tonicidade ou clonicidade preponderantes. Dentro de cerca de 30 min os animais já não apresentavam os fenômenos descritos, com exceção da sialorréia que perdurava por mais tempo na maioria dos cães.

A administração de 1 mg/kg de diazepam preveniu somente o aparecimento de opistótono e de convulsões tônico-clônicas sendo que os demais efeitos resultantes da estimulação central estavam presentes após injeção de 40 mg/kg de doxapram.

Com aplicação de 20 mg/kg de doxapram em 5 animais, apenas um apresentou convulsão tônico-clônica aos 40 s da administração da droga, com cerca de 50 s de duração e depois de um período de intercrise de cerca de 70 s foi notada nova crise convulsiva tônico-clônica com cerca de 20 s de duração. Os demais efeitos estimulantes centrais foram observados em todos os cães, porém com menor intensidade e duração.

Os cinco animais que receberam 10 mg/kg de doxapram não apresentaram convulsões, opistótono, exposição de arcadas dentárias e exoftalmia, porém foram notados que os demais efeitos apareceram bem menos intensos e duradouros.

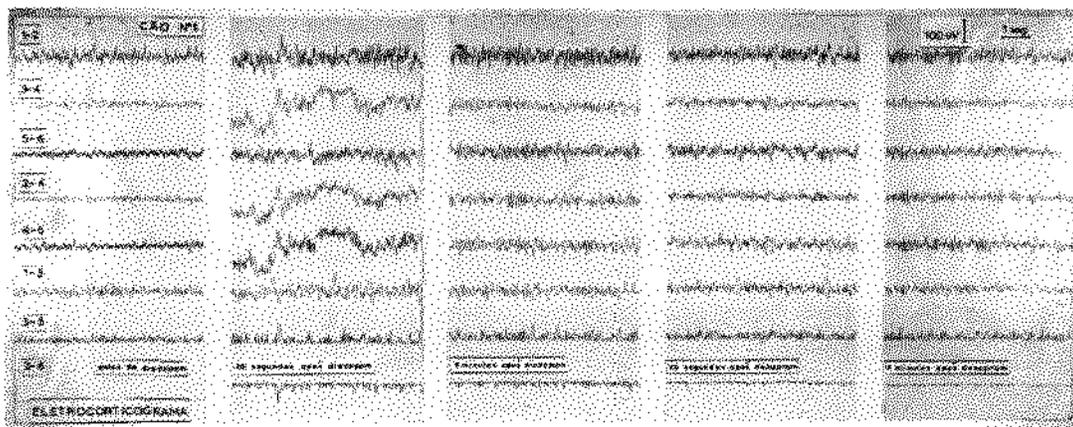
FIGURA 1



Registro das derivações FD-FE (1-2), PD-PE (3-4), OD-OE (5-6), FD-PD (2-4), PD-OD (4-6), FE-PE (1-3), PE-OE (3-5), FD-OD (2-6) eletrocortigráficos de cães de sexo masculino, pesando 7,500 kg (nº 7), antes da administração intravenosa de 40 mg/kg de doxapram, durante as crises convulsivas e 10 minutos após a administração do doxapram.

F = frontal    P = parietal    O = occipital    D = direito  
E = esquerdo

FIGURA 2



Registro das derivações FD-FE (1-2), PD-PE (3-4), OD-OE (5-6), FD-PD (2-4), PD-OD (4-6), FE-PE (1-3), PE-OE (3-5), FD-OD (2-6) eletrocorticográficas de cães de sexo feminino, pesando 7,000 kg (nº 1), antes e após a administração intravenosa de 1 mg/kg de diazepam e após a administração intravenosa de 40 mg/kg de doxapram.

F = frontal      P = parietal      O = occipital      D = direito  
E = esquerdo

TABELA I

Tempo decorrido entre a injeção intravenosa de 40 mg/kg de doxapram e o aparecimento da primeira crise convulsiva (A) e duração de cada crise convulsiva - (C) e dos períodos de intercrise (IC), em cães acordados. Os valores de tempo são dados em segundos

		ANIMAIS									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
181	A	84	1320	50	300	4	32	14	24	6	570
	1. <sup>a</sup> C	22	28	35	42	16	44	21	18	66	13
	IC	-	-	40	30	80	26	22	30	20	51
	2. <sup>a</sup> C	-	-	42	50	3	40	20	10	36	12
	IC	-	-	-	-	-	-	32	60	30	70
	3. <sup>a</sup> C	-	-	-	-	-	-	20	14	30	18

O sinal - corresponde à ausência do evento considerado.

T A B E L A II

Valores de frequência (ciclos/s) em oito derivações eletrocorticográficas de cães acordados, antes (N) e durante as crises convulsivas (C) e os períodos pós crises (PC) registrados depois da administração intravenosa de 40 mg/kg de doxapram. Cada valor corresponde à média aritmética  $\pm$  erro da média entre o número de eventos observados (N) em 10 animais.

19

	DERIVAÇÕES ELETROCORTICOGRAFICAS								N
	FD - FE	PD - PE	OD - OE	FD - PD	PD - OD	FE - PE	PE - OE	FD - OD	
N	10,6 $\pm$ 1,02	11,3 $\pm$ 1,50	9,5 $\pm$ 0,68	10,6 $\pm$ 1,33	10,6 $\pm$ 0,96	9,8 $\pm$ 1,40	10,0 $\pm$ 1,19	10,4 $\pm$ 1,35	10
1 <sup>a</sup> C	13,3 $\pm$ 1,09	12,3 $\pm$ 0,30	11,5 $\pm$ 0,68	12,7 $\pm$ 0,96	11,9 $\pm$ 0,70	11,1 $\pm$ 0,54	11,8 $\pm$ 0,97	11,6 $\pm$ 0,87	10
PC	8,3 $\pm$ 0,55	7,7 $\pm$ 0,73	8,8 $\pm$ 0,61	8,3 $\pm$ 0,36	8,4 $\pm$ 0,80	7,4 $\pm$ 0,70	8,3 $\pm$ 0,77	7,5 $\pm$ 0,84	10
2 <sup>a</sup> C	12,6 $\pm$ 0,77	12,0 $\pm$ 0,65	12,6 $\pm$ 0,37	12,3 $\pm$ 0,13	8,0 $\pm$ 0,71	11,6 $\pm$ 0,62	12,0 $\pm$ 0,50	11,0 $\pm$ 0,42	8
PC	8,5 $\pm$ 0,68	8,6 $\pm$ 1,03	8,8 $\pm$ 0,78	10,8 $\pm$ 1,18	8,6 $\pm$ 0,62	9,1 $\pm$ 0,93	9,0 $\pm$ 1,01	8,2 $\pm$ 1,12	8
3 <sup>a</sup> C	12,7 $\pm$ 1,10	11,2 $\pm$ 1,03	10,2 $\pm$ 0,85	10,7 $\pm$ 0,85	11,7 $\pm$ 0,85	11,0 $\pm$ 1,08	12,2 $\pm$ 1,60	10,5 $\pm$ 1,50	4
PC	9,2 $\pm$ 1,97	7,7 $\pm$ 1,65	8,5 $\pm$ 0,86	6,7 $\pm$ 1,03	8,2 $\pm$ 1,10	7,0 $\pm$ 0,70	6,7 $\pm$ 0,94	8,2 $\pm$ 0,75	4

F = frontal      P = parietal      O = occipital      D = direita      E = esquerda

TABELA III

Valores de amplitude ( $\mu\text{V}$ ) em oito derivações eletrocorticográficas de cães acordados, antes (N) e durante as crises convulsivas (C) e nos períodos pós crises (PC) registrados depois da administração intravenosa de 40 mg/kg de doxapram. Cada valor corresponde à média aritmética  $\pm$  erro da média entre o número de eventos observados (N) em 10 animais.

	DERIVAÇÕES ELETROCORTICOGRÁFICAS								N
	FD - FE	PD - PE	OD - OE	FD - PD	PD - OD	FE - PE	PE - OE	FD - OD	
N	12,4 $\pm$ 2,27	8,9 $\pm$ 1,26	9,3 $\pm$ 1,85	12,1 $\pm$ 2,72	13,6 $\pm$ 2,48	12,2 $\pm$ 3,01	11,6 $\pm$ 2,43	12,0 $\pm$ 2,54	10
1 <sup>a</sup> C	82,6 $\pm$ 10,36	82,3 $\pm$ 11,61	76,0 $\pm$ 10,88	75,4 $\pm$ 11,92	81,8 $\pm$ 11,18	81,0 $\pm$ 9,42	77,5 $\pm$ 11,31	83,4 $\pm$ 7,64	10
PC	13,4 $\pm$ 2,47	14,2 $\pm$ 1,89	17,4 $\pm$ 4,03	15,2 $\pm$ 2,10	16,4 $\pm$ 3,35	15,9 $\pm$ 3,12	17,0 $\pm$ 2,62	14,8 $\pm$ 5,10	10
2 <sup>a</sup> C	80,7 $\pm$ 15,17	93,6 $\pm$ 13,48	71,0 $\pm$ 11,59	97,1 $\pm$ 9,82	85,1 $\pm$ 7,11	81,0 $\pm$ 11,65	83,0 $\pm$ 11,03	77,2 $\pm$ 10,70	8
PC	17,2 $\pm$ 3,57	12,3 $\pm$ 2,73	12,6 $\pm$ 2,41	20,3 $\pm$ 3,07	18,8 $\pm$ 3,44	16,3 $\pm$ 3,53	20,3 $\pm$ 3,07	17,3 $\pm$ 2,52	8
3 <sup>a</sup> C	90,2 $\pm$ 18,91	85,0 $\pm$ 9,24	82,0 $\pm$ 15,14	85,0 $\pm$ 6,00	103,7 $\pm$ 7,87	77,7 $\pm$ 5,25	82,0 $\pm$ 17,97	83,0 $\pm$ 9,02	4
PC	17,2 $\pm$ 6,84	14,2 $\pm$ 4,93	9,0 $\pm$ 2,51	15,2 $\pm$ 5,70	18,2 $\pm$ 4,36	14,0 $\pm$ 3,46	15,2 $\pm$ 4,95	12,0 $\pm$ 3,65	4

F = frontal

P = parietal

O = occipital

D = direita

E = esquerda

TABELA IV

Valores de frequência (ciclos/s) em oito derivações eletrocorticográficas de cães acordados, antes da administração de drogas (A), imediatamente (ADz) e 9 min após diazepam (Dz); imediatamente (ADx) e 9 min depois da administração de doxapram (Dx). Cada valor corresponde à média aritmética  $\pm$  erro da média de 10 animais.

	DERIVAÇÕES			ELETROCORTICOGRÁFICAS				
	FD - FE	PD - PE	OD - OE	FD - PD	PD - OD	FE - PE	PE - OE	FD - OD
A	18,5 $\pm$ 2,62	12,1 $\pm$ 2,58	11,3 $\pm$ 2,11	14,6 $\pm$ 2,56	15,8 $\pm$ 2,65	12,9 $\pm$ 2,11	14,3 $\pm$ 2,17	14,9 $\pm$ 2,45
A Dz	23,9 $\pm$ 5,11	16,8 $\pm$ 3,74	13,6 $\pm$ 2,16	17,9 $\pm$ 3,51	18,9 $\pm$ 3,25	17,5 $\pm$ 4,00	21,9 $\pm$ 5,01	18,9 $\pm$ 2,95
Dz	22,2 $\pm$ 3,24	15,7 $\pm$ 2,54	14,8 $\pm$ 1,89	16,2 $\pm$ 2,48	17,6 $\pm$ 2,73	17,1 $\pm$ 2,91	18,3 $\pm$ 3,23	13,0 $\pm$ 2,12
A Dx	22,9 $\pm$ 1,86	18,2 $\pm$ 1,58	19,5 $\pm$ 2,32	20,4 $\pm$ 3,67	21,2 $\pm$ 3,05	19,9 $\pm$ 2,81	24,0 $\pm$ 2,64	19,9 $\pm$ 2,05
Dx	20,9 $\pm$ 2,16	15,3 $\pm$ 1,82	14,4 $\pm$ 1,48	16,2 $\pm$ 2,31	17,2 $\pm$ 2,57	14,4 $\pm$ 1,48	16,6 $\pm$ 2,28	15,6 $\pm$ 1,73

F = frontal

P = parietal

O = occipital

D = direita

E = esquerda

TABELA V

Valores de amplitude ( $\mu$ V) em oito derivações eletrocorticográficas de cães acordados, antes da administração de drogas (A), imediatamente (ADz) e 9 min após diazepam (Dz); imediatamente (ADx) e 9 min depois da administração de doxapram (Dx). Cada valor corresponde à média aritmética  $\pm$  erro da média de 10 animais.

22

	DERIVAÇÕES			ELETROCORTICOGRAFICAS				
	FD - FE	PD - PE	OD - OE	FD - PD	PD - OD	FE - PE	PE - OE	FD - OD
N	10,4 $\pm$ 0,58	10,0 $\pm$ 0,53	10,9 $\pm$ 0,50	10,6 $\pm$ 0,42	10,8 $\pm$ 0,55	9,9 $\pm$ 0,48	10,6 $\pm$ 0,40	10,1 $\pm$ 0,65
A Dz	11,7 $\pm$ 0,66	11,3 $\pm$ 0,77	11,0 $\pm$ 0,44	11,4 $\pm$ 0,40	11,4 $\pm$ 0,45	10,4 $\pm$ 0,73	11,3 $\pm$ 0,63	11,1 $\pm$ 0,72
Dz	12,0 $\pm$ 0,36	11,1 $\pm$ 0,56	11,5 $\pm$ 0,37	12,0 $\pm$ 0,51	11,1 $\pm$ 0,34	10,5 $\pm$ 0,71	11,6 $\pm$ 0,42	11,1 $\pm$ 0,50
A Dx	11,9 $\pm$ 0,97	11,4 $\pm$ 0,61	11,2 $\pm$ 0,44	11,9 $\pm$ 0,60	11,3 $\pm$ 0,47	10,5 $\pm$ 0,61	11,4 $\pm$ 0,65	11,5 $\pm$ 0,40
Dx	11,7 $\pm$ 0,49	11,3 $\pm$ 0,55	11,1 $\pm$ 0,31	11,6 $\pm$ 0,40	11,0 $\pm$ 0,39	10,4 $\pm$ 0,45	10,6 $\pm$ 0,33	10,3 $\pm$ 0,53

F = frontal      P = parietal      O = occipital      D = direita      E = esquerda

Das 10 cães utilizados para administração de diazepam, 4 cães tinham sido submetidos às experiências descritas nas TABELAS I e II.

## GRUPO 2 - EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO E FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA

### 2.1 - EXPERIÊNCIAS COM DOXAPRAM

A avaliação de equilíbrio ácido-básico foi feita em sangue venoso de cães acordados frente à administração intravenosa de doxapram. Aplicação de 10 mg/kg levou à diminuição da pressão parcial de dióxido de carbono em 19 e 22 por cento respectivamente aos 30 e 45 min (Tabelas VII e VII-A), e a concentração de bicarbonato também foi diminuída em 17 por cento aos 15 min da administração de doxapram (Tabelas IX e IX-A). A análise estatística dos valores expressos nas Tabelas VI, VI-A, VIII e VIII-A indica que as concentrações hidrogeniônica e de pressão parcial de oxigênio não foram significantes. A contagem dos movimentos respiratórios mostrou aumento de 69 por cento aos 5 min da administração da droga (Tabelas X e X-A).

A administração de doxapram na dose de 20 mg/kg causou decréscimo de 25 e 22 por cento na pressão parcial de dióxido de carbono respectivamente aos 30 e 45 min (Tabelas XII e XII-A) e de 17, 23 e 17 por cento na concentração de bicarbonato respectivamente aos 15, 30 e 45 min (Tabelas XIV e XIV-A). A análise estatística das avaliações de concentração hidrogeniônica e de pressão parcial de oxigênio não foi significativa (Tabelas XI, XI-A, XIII e XIII-A), porém 5 min após aplicação de doxapram a frequência respiratória foi aumentada em 60 por cento (Tabelas XV e XV-A).

A maioria das modificações de equilíbrio ácido-básico mensuradas após aplicação de 40 mg/kg de doxapram foram altamente significantes. Assim, foi verificada menor concentração hidrogeniônica aos 5, 10, 15 e 30 min respectivamente em 3,67; 4,22; 3,01 e 1,51 por cento (Tabelas XVI,

XVI-A, XX e XX-A). Aos 5, 10, 15, 30 e 45 min foi observada menor pressão parcial de dióxido de carbono em 24, 30, 29, 32 e 40 por cento (Tabelas XVII, XVII-A, XXI e XXI-A) e concentração de íon bicarbonato diminuída em 61, 67, 61, 53, 41 e 36 por cento, respectivamente (Tabelas XIX, XIX-A, - XXIII e XXIII-A). A concentração de oxigênio foi aumentada aos 5, 10 e 15 min respectivamente em 76, 53 e 37 por cento (Tabelas XVIII, XVIII-A, XXVII e XXVII-A) e a frequência respiratória foi grandemente aumentada aos 5, 10, 20, 40 e 50 min respectivamente em 183, 211, 138, 100 e 72 por cento, - contudo os valores obtidos na análise estatística não foram significantes (Tabelas XXIV e XXIV-A).

A estimulação respiratória obtida com o doxapram administrado nas doses em estudo foi caracterizada pelo aumento de frequência acima descrito e por movimentos respiratórios profundos observados logo nos primeiros minutos após a droga tomando-se menos intensos no decorrer do tempo.

## 2.2 - EXPERIÊNCIAS COM ADMINISTRAÇÃO DE DOXAPRAM NA VIGÊNCIA DE DIAZEPAM

Nestes experimentos foram mensuradas as variações ocorridas no equilíbrio ácido-básico do sangue venoso e na frequência respiratória de cães acordados submetidos a 40 mg/kg de doxapram na vigência de 1 mg/kg de diazepam. As Tabelas XXVI, XXVI-A, XXIX, XXIX-A, XXVII, XXVII-A, XXXI e XXXI-A mostram que o procedimento experimental descrito não alterou de maneira significativa a concentração hidrogeniônica e pressão parcial de oxigênio. Contudo, a pressão parcial de dióxido de carbono foi intensamente diminuída aos 5, 10, 15, 20, 30 e 45 min respectivamente em 29, 29, 26, 26, 26 e 29 por cento (Tabelas XXVI, XXVI-A, XXX e XXX-A),

e o mesmo aconteceu com as concentrações de bicarbonato, que nestes mesmos tempos foram diminuídas em 28, 36, 36, 36, 28 e 28 por cento, respectivamente (Tabelas XXVIII, XXVIII-A, XXXII e XXXII-A). A aplicação de testes estatísticos mostrou que não ocorreu alteração no equilíbrio ácido-básico - sanguíneo após aplicação de diazepam.

A frequência respiratória foi aumentada aos 10 min da aplicação de diazepam em 50 por cento (Tabelas XXXIII e XXXIII-A), porém foi observado que os movimentos respiratórios eram superficiais. O aumento de frequência respiratória registrado após doxapram foi de 168 por cento aos 5 e 10 min e os movimentos respiratórios observados eram profundos nos primeiros 5 min tendendo à normalização no decorrer do tempo (Tabela

T A B E L A VI

Valores de concentração hidrogeniônica (pH) de sangue venoso de cães acordados, antes (tempo zero) e submetidos (15, 30 e 45 min) à injeção intravenosa de 10 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	0	15	30	45
1	7,36	7,30	7,36	7,40
2	7,36	7,35	7,31	7,37
3	7,39	7,43	7,44	7,48
4	7,44	7,38	7,49	7,49
5	7,32	7,37	7,40	7,36
M	7,37	7,36	7,40	7,42
EP	0,044	0,047	0,069	0,061
EM	0,019	0,021	0,031	0,027
CV	0,60	0,64	0,94	0,82
T <sub>1</sub>	0,083			
T <sub>5</sub>	0,063			

TABELA VI-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA VI

CAUSA DA VARIÇÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	0,0376	4	0,0094	8,31**
Entre tempos	0,0092	3	0,0030	2,70
Resíduo	0,0135	12	0,0011	
TOTAL	0,0604	19		

\*\* Significante para  $P < 0,01$

T A B E L A VII

Valores de pressão parcial de dióxido de carbono (mm Hg) de sangue venoso de cães acordados, antes (tempo zero) e submetidos (15, 30 e 45 min) à injeção intravenosa de 10 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	0	15	30	45
1	37	33	31	32
2	26	20	27	25
3	40	30	27	24
4	29	29	23	22
5	32	26	25	25
M	33	28	27	26
EP	5,718	4,929	2,966	3,781
EM	2,557	2,204	1,327	1,691
CV	17,43	17,86	11,15	14,77
T <sub>1</sub>	7,68			
T <sub>5</sub>	5,87		*	*

T A B E L A VII-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA VII

CAUSA DA VARIACÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	203,20	4	50,82	5,21*
Entre tempos	154,15	3	51,38	5,26*
Resíduo	117,10	12	9,76	
T O T A L	474,55	19		

\* Significante para  $P < 0,05$ .

T A B E L A VIII

Valores de pressão parcial de oxigênio (mm Hg) de sangue venoso de cães acordados, antes (tempo zero) e submetidos (15, 30 e 45 min) à injeção intravenosa de 10 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	0	15	30	45
1	38	40	40	34
2	37	40	30	33
3	35	24	19	53
4	37	18	35	32
5	40	39	32	28
M	37	32	31	36
EP	1,816	10,450	7,791	9,772
EM	0,812	4,633	3,484	4,370
CV	4,85	32,45	24,97	27,14
T <sub>1</sub>	21,89			
T <sub>5</sub>	16,71			

T A B E L A VIII-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA VIII

CAUSA DA VARIACÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	124,70	4	31,17	0,39
Entre tempos	132,40	3	44,13	0,56
Resíduo	950,09	12	79,14	
T O T A L	1.207,72	19		

T A B E L A IX

Valores de concentração de íon bicarbonato - (mEq/l) de sangue venoso de cães acordados, antes (tempo zero) e submetidos (15, 30 e 45 min) à injeção intravenosa de 10 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	0	15	30	45
1	20	16	16	19
2	13	10	13	13
3	23	19	17	17
4	19	16	17	16
5	16	14	15	13
M	18	15	16	16
EP	3,83	3,32	1,67	2,61
EM	1,71	1,48	0,75	1,17
CV	21,06	22,11	10,73	16,71
T <sub>1</sub>	3,57			
T <sub>5</sub>	2,56	*		

T A B E L A IX-A

Análise de variância referente aos valores ex  
pressos na TABELA IX

CAUSA DA VARIACÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	117,30	4	29,32	14,72**
Entre tempos	30,60	3	10,20	5,12*
Resíduo	23,90	12	1,99	
T O T A L	171,80	19		

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

\* Significante para  $P < 0,05$ .

T A B E L A X

Valores de frequência respiratória de cães acordados, avaliados em movimentos respiratórios por minuto, antes (tempo zero) e submetidos (15, 30, 45 e 50 min) à injeção intravenosa de 10 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS				
	0	15	30	45	50
1	28	56	30	28	24
2	32	44	44	40	34
3	16	24	22	22	22
4	16	40	34	32	26
5	22	30	36	44	28
M	23	39	33	33	27
EP	7,15	12,46	8,07	8,90	4,60
EM	3,20	5,57	3,61	3,98	2,06
CV	31,38	32,11	24,32	26,80	17,18
T <sub>1</sub>	15,82				
T <sub>5</sub>	12,51	*			

T A B E L A X-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA X

CAUSA DA VARIACÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	823,36	4	205,84	4,95**
Entre tempos	776,96	4	194,24	4,67*
Resíduo	664,64	16	41,54	
T O T A L	2.264,96	24		

\* Significante para  $P < 0,05$ .

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

T A B E L A XI

Valores de concentração hidrogeniônica (pH) de sangue venoso de cães acordados, antes (tempo zero) e submetidos (15, 30 e 45 min) à injeção intravenosa de 20 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	0	15	30	45
1	7,36	7,14	7,37	7,34
2	7,27	7,19	7,26	7,32
3	7,27	7,30	7,35	7,30
4	7,34	7,39	7,37	7,45
5	7,40	7,36	7,33	7,37
M	7,33	7,27	7,34	7,35
EP	0,057	0,107	0,046	0,058
EM	0,025	0,048	0,020	0,026
CV	0,78	1,48	0,62	0,79
T <sub>1</sub>	0,14			
T <sub>5</sub>	0,11			

## T A B E L A    X I - A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XI

CAUSA DA VARIÇÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADOS MÉDIO	F
Entre cães	0,0425	4	0,0106	3,26
Entre tempos	0,0174	3	0,0058	1,78
Resíduo	0,0391	12	0,0032	
T O T A L	0,0991	19		

T A B E L A XII

Valores de pressão parcial de dióxido de carbono (mm Hg) de sangue venoso de cães acordados, antes (tempo zero) e submetidos (15, 30 e 45 min) à injeção intravenosa de 20 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	0	15	30	45
1	37	33	20	28
2	44	42	38	35
3	46	40	32	38
4	33	26	26	24
5	26	21	24	22
M	37	32	28	29
EP	8,167	8,961	7,071	6,91
EM	3,652	4,007	3,162	3,091
CV	21,95	27,65	25,25	23,51
T <sub>1</sub>	7,86		**	**
T <sub>5</sub>	6,00			

T A B E L A XII-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XII

CAUSA DA VARIACÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	856,50	4	214,12	20,94**
Entre tempos	248,55	3	82,85	8,10**
Resíduo	122,70	12	10,22	
T O T A L	1.227,75	19		

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

T A B E L A XIII

Valores de pressão parcial de oxigênio (mm Hg) de sangue venoso de cães acordados, antes (tempo zero) e submetidos (15, 30 e 45 min) à injeção intravenosa de 20 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	0	15	30	45
1	30	44	45	24
2	38	30	32	36
3	36	29	40	32
4	30	29	22	39
5	35	41	32	33
M	34	35	34	33
EP	3,633	7,300	8,786	5,630
EM	1,624	3,264	3,929	2,517
CV	10,74	21,10	25,69	17,16
T <sub>1</sub>	17,67			
T <sub>5</sub>	13,50			

T A B E L A XIII-A

Análise de variância referente aos valores ex  
pressos na TABELA XIII

CAUSA DA VARIACÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	82,30	4	20,57	0,39
Entre tempos	8,94	3	2,98	0,06
Resíduo	619,30	12	51,60	
T O T A L	710,55	19		

T A B E L A    X I V

Valores de concentração de íon bicarbonato - (mEq/l) de sangue venoso de cães acordados, antes (tempo zero) e submetidos (15, 30 e 45 min) à injeção de 20 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	0	15	30	45
1	20	14	11	14
2	20	15	16	17
3	20	19	17	18
4	17	15	14	16
5	15	11	12	12
M	18	15	14	15
EP	2,30	2,86	2,55	2,41
EM	1,03	1,28	1,14	1,08
CV	12,51	19,35	18,21	15,64
T <sub>1</sub>	2,47	**	**	**
T <sub>5</sub>	1,78			

## TABELA XIV-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XIX

CAUSA DA VARIACÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	82,80	4	20,70	12,17**
Entre tempos	55,35	3	18,45	10,85**
Resíduo	20,39	12	1,70	
T O T A L	158,55	19		

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

## T A B E L A    X V

Valores de frequência respiratória de cães acordados, avaliados em movimentos respiratórios por minuto, antes (tempo zero) e submetidos (5, 30, 40 e 50 min) à injeção intravenosa de 20 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS				
	0	5	30	40	50
1	22	58	40	32	18
2	18	30	26	22	20
3	24	24	28	26	26
4	58	74	36	46	36
5	28	54	28	28	24
M	30	48	32	31	25
EP	16,06	20,69	6,07	9,23	7,01
EM	7,18	9,25	2,71	4,13	3,14
CV	53,54	43,10	19,20	29,97	28,28
T <sub>1</sub>	17,69	**			
T <sub>5</sub>	16,97				

T A B E L A XV-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XV

CAUSA DA VARIÇÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	2 205,76	4	551,44	7,21**
Entre tempos	1 540,16	4	385,04	5,03**
Resíduo	1 223,04	16	76,44	
T O T A L	4 968,96	24		

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

T A B E L A XVI

Valores de concentração hidrogeniônica (pH) de sangue venoso de cães acordados, antes (tempo zero) e submetidos (5, 10 e 15 min) à injeção intravenosa de 40 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	0	5	10	15
1	7,25	7,11	7,09	7,13
2	7,34	6,92	6,94	6,95
3	7,41	7,15	7,20	7,21
4	7,45	7,05	6,96	6,96
5	7,38	7,23	7,07	7,08
M	7,36	7,09	7,05	7,07
EP	0,076	0,117	0,105	0,111
EM	0,034	0,052	0,047	0,050
CV	1,036	1,65	1,499	1,58
T <sub>1</sub>	0,19	**	**	**
T <sub>5</sub>	0,15			

T A B E L A XVI-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XVI

CAUSA DA VARIACÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	0,0995	4	0,0248	4,08*
Entre tempos	0,3337	3	0,1112	18,24**
Resíduo	0,0732	12	0,0608	
T O T A L	0,5064	19		

\* Significante para  $P < 0,05$ .

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

T A B E L A XVII

Valores de pressão parcial de dióxido de carbono (mm Hg) de sangue venoso de cães acordados, antes (tempo zero) e submetidos (5, 10 e 15 min) à injeção intravenosa de 40 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	0	5	10	15
1	40	28	25	28
2	34	31	23	25
3	27	18	17	20
4	30	23	25	20
5	34	25	26	27
M	33	25	23	24
EP	4,90	4,94	3,63	3,81
EM	2,19	2,21	1,62	1,70
CV	14,84	19,79	15,66	15,87
T <sub>1</sub>	5,86	**	**	**
T <sub>5</sub>	4,47			

T A B E L A XVII-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XVII

CAUSA DA VARIACÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	236,70	4	59,17	10,43**
Entre tempos	307,40	3	102,47	18,05**
Resíduo	68,10	12	5,67	
T O T A L	612,20	19		

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

T A B E L A XVIII

Valores de pressão parcial de oxigênio (mm Hg) de sangue venoso de cães acordados, antes (tempo zero) e submetidos (5, 10 e 15 min) à injeção intravenosa de 40 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	0	5	10	15
1	24	56	52	40
2	38	56	56	57
3	46	56	58	56
4	38	58	64	62
5	26	75	35	35
M	34	60	52	50
EP	9,208	8,318	10,826	11,768
EM	4,118	3,720	4,841	5,263
CV	26,76	13,81	20,74	23,53
T <sub>1</sub>	23,05	**		
T <sub>5</sub>	17,60		*	

T A B E L A XVIII-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XVIII

CAUSA DA VARIACÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	596,30	4	149,07	1,70
Entre tempos	1 774,80	3	591,60	6,73**
Resíduo	1 053,70	12	87,80	
T O T A L	3.424,80	19		

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

T A B E L A    X I X

Valores de concentração de íon bicarbonato - (mEq/l) de sangue venoso de cães acordados, antes (tempo zero) e submetidos (5, 10 e 15 min) à injeção intravenosa de 40 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	0	5	10	15
1	17	9	7	9
2	18	6	5	5
3	16	6	6	8
4	20	6	5	4
5	19	10	6	7
M	18	7	6	7
EP	1,58	1,95	0,84	2,07
EM	0,71	0,87	0,37	0,93
CV	8,78	26,34	14,42	31,42
T <sub>1</sub>	3,89	**	**	**
T <sub>5</sub>	2,97			

T A B E L A    X I X - A

Análise de variância referente aos valores ex  
pressos na TABELA XIX

CAUSA DA VARIAÇÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	15,200	4	3,80	1,512
Entre tempos	493,75	3	164,58	65,83**
Resíduo	30,00	12	2,50	
T O T A L	538,95	19		

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

T A B E L A XX

Valores de concentração hidrogeniônica (pH) de sangue venoso de cães acordados, antes (tempo zero) e submetidos (15, 30 e 45 min) à injeção intravenosa de 40 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	0	15	30	45
1	7,51	7,26	7,09	7,32
2	7,38	7,00	7,22	7,32
3	7,29	7,23	7,26	7,34
4	7,41	7,24	7,23	7,40
5	7,36	7,20	7,40	7,41
6	7,30	6,99	7,12	7,30
7	7,28	7,01	7,20	7,35
8	7,31	7,18	7,35	7,36
9	7,25	6,97	7,11	7,19
10	7,21	7,01	7,24	7,37
M	7,33	7,11	7,22	7,33
EP	0,087	0,121	0,100	0,062
EM	0,027	0,038	0,031	0,020
CV	1,18	1,70	1,39	0,84
T <sub>1</sub>	0,11	**	**	
T <sub>5</sub>	0,09			

T A B E L A    X X - A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XX

CAUSA DA VARIACÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	0,1693	9	0,0188	3,23**
Entre tempos	0,3446	3	0,1148	19,71**
Resíduo	0,1573	27	0,0058	
T O T A L	0,6712	39		

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

T A B E L A XXI

Valores de pressão parcial de dióxido de carbono (mm Hg) de sangue venoso de cães acordados, antes (tempo zero) e submetidos (15, 30 e 45 min) à injeção intravenosa de 40 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	0	15	30	45
1	19	19	15	18
2	33	12	19	21
3	35	36	38	28
4	36	20	29	18
5	36	20	18	19
6	38	27	29	23
7	48	29	26	24
8	39	27	22	23
9	40	27	27	22
10	31	28	19	18
M	35	24	24	21
EP	7,412	6,753	6,908	3,272
EM	2,344	2,136	2,184	1,034
CV	20,88	27,56	28,54	15,29
T <sub>1</sub>	6,75	**	**	**
T <sub>5</sub>	5,40			

T A B E L A XXI-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XXI

CAUSA DA VARIÇÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	897,60	9	99,73	5,04**
Entre tempos	1 162,60	3	387,53	19,61**
Resíduo	533,40	27	19,75	
T O T A L	2 593,60	39		

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

T A B E L A XXII

Valores de pressão parcial de oxigênio (mm Hg) de sangue venoso de cães acordados, antes (tempo zero) e submetidos (15, 30 e 45 min) à injeção intravenosa de 40 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	0	15	30	45
1	64	62	75	66
2	52	55	51	45
3	38	29	27	51
4	45	40	40	45
5	50	69	53	58
6	22	55	27	36
7	28	34	30	35
8	27	45	31	32
9	38	74	40	45
10	39	52	42	34
M	40	51	42	45
EP	12,867	14,661	14,953	11,136
EM	4,068	4,636	4,728	3,521
CV	31,92	28,47	35,94	24,91
T <sub>1</sub>	12,59			
T <sub>5</sub>	10,07	*		

T A B E L A XXII-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XXII

CAUSA DA VARIÇÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	4 694,72	9	521,63	7,57**
Entre tempos	750,87	3	250,29	3,63*
Resíduo	1 858,37	27	68,83	
T O T A L	7 303,97	39		

\* Significante para  $P < 0,05$ .

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

T A B E L A    XXIII

Valores de concentração de íon bicarbonato - (mEq/l) de sangue venoso de cães acordados, antes (tempo zero) e submetidos (15, 30 e 45 min) à injeção intravenosa de 40 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	0	15	30	45
1	14	8	4	9
2	18	3	7	10
3	16	14	16	15
4	21	8	12	11
5	19	7	11	11
6	18	6	9	11
7	21	7	10	12
8	19	10	12	12
9	17	6	8	8
10	12	7	8	10
M	17	8	10	11
EP	2,87	2,87	3,30	1,91
EM	0,91	0,91	1,04	0,60
CV	16,44	37,83	34,03	17,54
T <sub>1</sub>	3,17	**	**	**
T <sub>5</sub>	2,53			

T A B E L A    XXIII-A

Análise de variância referente aos valores ex  
pressos na TABELA XXIII

CAUSA DA VARIACÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	162,025	9	18,002	4,12*
Entre tempos	547,875	3	182,625	41,83**
Resíduo	117,875	27	4,366	
T O T A L	827,775	39		

\* Significante para  $P < 0,05$ .

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

T A B E L A XXIV

Valores de frequência respiratória de cães acordados, avaliados em movimentos respiratórios por minuto, antes (tempo zero) e submetidos (5, 10, 20, 40 e 50 min) à injeção intravenosa de 40 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS					
	0	5	10	20	40	50
1	22	40	36	30	28	28
2	10	18	22	26	24	26
3	16	96	138	74	40	36
4	18	54	42	44	44	44
5	26	48	40	42	42	36
M	18	51	56	43	36	31
EP	6,07	28,52	46,72	18,85	8,99	9,34
EM	2,71	12,75	20,89	8,42	4,20	4,18
CV	32,96	55,70	84,03	43,63	25,25	30,32
T <sub>1</sub>	49,56					
T <sub>5</sub>	38,13					

T A B E L A    XXIV-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XXIV

CAUSA DA VARIÇÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	6 134,13	4	1 533,53	3,79*
Entre tempos	4 725,47	5	945,09	2,34
Resíduo	8 089,87	20	404,49	
T O T A L	18.949,49	29		

\* Significante para  $P < 0,05$ .

T A B E L A XXV

Valores de concentração hidrogeniônica (pH) de sangue venoso de cães acordados, antes da administração de drogas (A), aos 10 min após injeção intravenosa de 1 mg/kg de diazepam (tempo zero) e aos 5, 10, 15 e 20 min depois da injeção intravenosa de 40 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS					
	A	0	5	10	15	20
1	7,12	7,13	7,10	7,03	7,05	7,02
2	7,23	7,27	7,26	7,25	7,25	7,23
3	7,30	7,31	7,23	7,24	7,26	7,30
4	7,35	7,17	7,31	7,29	7,27	7,31
5	7,30	7,32	7,38	7,31	7,30	7,26
M	7,26	7,24	7,26	7,22	7,22	7,22
EP	0,089	0,085	0,104	0,112	0,100	0,118
EM	0,040	0,038	0,046	0,050	0,045	0,053
CV	1,23	1,18	1,43	1,55	1,38	1,64
T <sub>1</sub>		0,11				
T <sub>5</sub>		0,09				
t	0,49					

T A B E L A    XXV-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XXV

CAUSA DA VARIACÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	0,1870	4	0,0467	23,2**
Entre tempos	0,0039	4	0,0010	0,50
Resíduo	0,0321	16	0,0020	
T O T A L	0,2230	24		

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

T A B E L A XXVI

Valores de pressão parcial de dióxido de carbono (mm Hg) de sangue venoso de cães acordados, antes da administração de droga (A), aos 10 min após injeção intravenosa de 1 mg/kg de diazepam (tempo zero) e dos 5, 10, 15 e 20 min depois da injeção intravenosa de 40 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS					
	A	0	5	10	15	20
1	55	50	40	43	41	46
2	41	36	29	27	27	22
3	32	34	21	15	21	18
4	30	28	19	21	23	20
5	29	23	13	13	13	17
M	37	34	24	24	25	25
EP	10,922	10,208	10,430	12,049	10,295	12,116
EM	4,884	4,565	4,664	5,389	4,604	5,418
CV	29,20	29,84	42,75	50,62	41,18	49,25
T <sub>1</sub>		6,81	**	**	**	**
T <sub>5</sub>		5,38				
t	2,187					

## T A B E L A XXVI-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XXVI

CAUSA DA VARIACÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	2 320,80	4	580,20	75,35**
Entre tempos	384,00	4	96,00	12,47**
Resíduo	123,20	16	7,70	
T O T A L	2 828,00	24		

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

T A B E L A XXVII

Valores de pressão parcial de oxigênio de (mm Hg) de sangue venoso de cães acordados, antes da administração de drogas (A), aos 10 min após injeção intravenosa de 1 mg/kg de diazepam (tempo zero) e aos 5, 10, 15 e 20 min depois da injeção intravenosa de 40 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS					
	A	0	5	10	15	20
1	35	44	45	45	42	40
2	31	29	30	23	21	31
3	65	57	59	61	64	70
4	45	60	75	66	75	72
5	46	64	82	70	70	56
M	44	51	58	53	54	64
EP	13,183	14,307	21,324	19,274	22,523	18,089
EM	5,895	6,398	9,536	8,619	10,073	8,089
CV	29,69	28,16	36,63	36,37	41,40	33,62
T <sub>1</sub>		14,90				
T <sub>5</sub>		11,78				
t	- 1,29					

T A B E L A XXVII-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XXVII

CAUSA DA VARIACÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	6 872,16	4	1 718,04	46,63**
Entre tempos	145,36	4	36,34	0,99
Resíduo	5 894,40	16	36,84	
T O T A L	7 606,96	24		

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

T A B E L A XXVIII

Valores de concentração de íon bicarbonato (mEq/l) de sangue venoso de cães acordados, antes da administração de drogas (A), aos 10 min após injeção intravenosa de 1 mg/kg de diazepam (tempo zero) e aos 5, 10, 15 e 20 min depois da injeção intravenosa de 40 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS					
	A	0	5	10	15	20
1	17	15	12	11	11	11
2	16	16	12	11	11	9
3	15	16	8	6	9	9
4	16	10	9	10	10	9
5	14	11	7	6	6	7
M	16	14	10	9	9	9
EP	1,14	2,88	2,30	2,59	2,07	1,41
EM	0,51	1,29	1,03	1,16	0,93	0,63
CV	7,31	21,18	23,99	29,41	22,06	15,71
T <sub>1</sub>		3,63	**	**	**	**
T <sub>5</sub>		2,87				
t	1,633					

T A B E L A    XXVIII-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XXVIII

CAUSA DA VARIÇÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	71,440	4	17,860	8,17**
Entre tempos	79,440	4	19,860	9,08**
Resíduo	34,960	16	2,185	
T O T A L	185,840	24		

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

T A B E L A XXIX

Valores de concentração hidrogeniônica (pH) de sangue venoso de cães acordados, antes da administração de drogas (A), aos 10 min após injeção intravenosa de 1 mg/kg de diazepam (tempo zero) e aos 30 e 45 min depois da injeção intravenosa de 40 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	A	0	30	45
1	7,37	7,36	7,38	7,42
2	7,32	7,32	7,35	7,31
3	7,34	7,34	7,30	7,35
4	7,41	7,31	7,32	7,35
5	7,44	7,45	7,42	7,47
M	7,37	7,35	7,35	7,38
EP	0,049	0,056	0,047	0,064
EM	0,022	0,025	0,021	0,029
CV	0,66	0,76	0,65	0,87
T <sub>1</sub>		0,05		
T <sub>5</sub>		0,04		
t	0,99			

T A B E L A XXIX-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XXIX

CAUSA DA VARIACÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	0,0339	4	0,0085	16,24**
Entre tempos	0,0021	2	0,0010	2,01
Resíduo	0,0042	8	0,0005	
T O T A L	0,040	14		

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

T A B E L A    X X X

Valores de pressões parciais de dióxido de carbono (mm Hg) de sangue venoso de cães acordados, antes da administração de drogas (A), aos 10 min após injeção intravenosa de 1 mg/kg de diazepam (tempo zero) e aos 30 e 45 min depois da injeção intravenosa de 40 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	A	0	30	45
1	38	37	23	25
2	35	35	24	25
3	36	35	28	25
4	20	32	29	26
5	30	30	23	20
M	32	34	25	24
EP	7,225	2,774	2,880	2,387
EM	3,231	1,240	1,288	1,068
CV	22,71	8,209	11,34	9,86
T <sub>1</sub>		5,51	**	**
T <sub>5</sub>		3,96		
t	- 0,80			

## T A B E L A    X X X - A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XXX

CAUSA DA VARIÇÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	48,40	4	12,10	1,52
Entre tempos	273,60	2	136,80	28,52**
Resíduo	38,40	8	4,80	
T O T A L	360,40	14		

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

T A B E L A    XXXI

Valores de pressão parcial de oxigênio (mm Hg) de sangue venoso de cães acordados, antes da administração - de drogas (A), aos 10 min após injeção intravenosa de 1 mg/kg de diazepam (tempo zero) e aos 30 e 45 min depois da injeção intravenosa de 40 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS			
	A	0	30	45
1	48	49	41	35
2	56	55	54	50
3	33	38	55	56
4	53	54	53	50
5	40	38	32	48
M	46	47	47	48
EP	9,460	8,348	10,124	7,759
EM	4,230	3,733	4,527	3,470
CV	20,56	17,83	21,54	16,23
T <sub>1</sub>		18,96		
T <sub>5</sub>		13,61		
t	- 0,66			

## T A B E L A    XXXI-A

Análise de variância referente aos valores ex  
pressos na TABELA XXXI

CAUSA DA VARIACÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	475,73	4	118,93	2,09
Entre tempos	2,80	2	1,40	0,02
Resíduo	453,87	8	56,73	
T O T A L	932,40	14		

T A B E L A    XXXII

Valores de concentração de íon bicarbonato - (mEq/l) de sangue venoso de cães acordados, antes da administração de drogas (A), aos 10 min após injeção intravenosa de 1 mg/kg de diazepam (tempo zero) e aos 30 e 45 min depois da injeção intravenosa de 40 mg/kg de doxapram

CÃES	A	TEMPO EM MINUTOS		
		0	30	45
1	21	20	13	15
2	17	17	12	12
3	19	18	13	13
4	12	15	14	13
5	20	20	14	14
M	18	18	13	13
EP	3,56	2,12	0,84	1,14
EM	1,59	0,95	0,37	0,51
CV	20,02	11,78	6,34	8,51
T <sub>1</sub>		3,03	**	**
T <sub>5</sub>		2,17		
t	- 0,272			

## T A B E L A    XXXII-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XXXII

CAUSA DA VARIÇÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	14,400	4	3,600	2,48
Entre tempos	73,733	2	36,866	25,42**
Resíduo	11,600	8	1,45	
T O T A L	99,733	14		

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

T A B E L A    XXXIII

Valores de frequência respiratória de cães acordados, avaliados em movimentos respiratórios por minuto, antes (A), aos 10 min após injeção venosa de 1 mg/kg de diazepam (tempo zero) e aos 5, 10, 20, 30, 40 e 50 min depois da injeção venosa de 40 mg/kg de doxapram

CÃES	TEMPO EM MINUTOS							
	A	0	5	10	20	30	40	50
1	20	36	50	37	40	42	40	38
2	12	22	40	40	38	38	36	30
3	18	30	45	40	38	38	34	34
4	14	20	32	30	24	18	16	16
5	16	40	48	66	32	20	22	16
M	16	30	43	43	34	31	30	27
EP	3,16	8,65	7,21	13,70	6,54	11,28	10,14	10,56
EM	1,41	3,87	3,22	6,13	2,92	5,04	4,53	4,59
CV	19,76	29,22	16,77	32,17	19,02	36,15	34,25	38,27
T <sub>1</sub>		19,24						
T <sub>5</sub>		15,79	*	*				
t	- 4,99	*						

## T A B E L A    XXXIII-A

Análise de variância referente aos valores expressos na TABELA XXXIII

CAUSA DA VARIÇÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAU DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Entre cães	1 322,68	4	330,67	5,48**
Entre tempos	1 267,71	6	211,19	3,50*
Resíduo	1 447,71	24	60,32	
T O T A L	4 037,54	34		

\* Significante para  $P < 0,05$ .

\*\* Significante para  $P < 0,01$ .

## D I S C U S S Ã O

WARD et alii, 1968, trabalhando com doxapram verificaram que cães submetidos a doses diárias de 15 a 120 mg/kg apresentaram hiperventilação, hiperatividade, hipertermia, emese, salivação, lacrimejamento, defecação, diurese, diarréia, tremores musculares e as doses maiores podiam levar a convulsões e morte. No presente trabalho o doxapram foi estudado em cães nas doses de 10, 20 e 40 mg/kg e observou-se que quanto maior a dose utilizada, os fenômenos acima descritos apareciam com maior intensidade e duração até o aparecimento de convulsões com a dose de 40 mg/kg, porém esta não foi suficiente para levar os animais à óbito.

Todos os animais que receberam 40 mg/kg de doxapram apresentaram inicialmente tremores, contrações musculares tônicas, opistótono e finalmente convulsões tônico-clônicas. Os registros eletrocorticográficos mostraram convulsões caracterizadas por amplo aumento de voltagem e ligeiro aumento de frequência, sendo que o desencadeamento da crise convulsiva ocorre simultaneamente em todas as derivações e tem duração de segundos à 1 min.

A presença de convulsões tônico-clônicas em cem por cento dos cães acordados que receberam 40 mg/kg de doxapram indica que este pode ser um modelo experimental para avaliação de agentes anticonvulsivantes bem como para estudo de convulsões epileptiformes.

Em 1966, FUNDERBURK et alii observaram que gatos conscientes e curarizados apresentam apenas dessincroni

zação cortical com 10 mg/kg e NICOLETTI et alii, 1970 notaram o mesmo efeito em coelhos com doses superiores a esta e com doses superiores a 30 mg/kg há aumento tanto de voltagem como de frequência.

As convulsões tônico-clônicas observadas com 40 mg/kg de doxapram foram prevenidas pela administração de diazepam e experiências realizadas por FUNDERBURK et alii 1966, mostraram que estas convulsões são prevenidas também com fenobarbital sódico, em dose anestésica.

Utilizando 20 mg/kg de doxapram HIRSH e WANG, 1974, verificaram convulsões e intensa estimulação respiratória em gatos. A avaliação da frequência respiratória realizada durante 50 min após doxapram nas doses de 10 e 20 mg/kg, mostrou que esta alcança altos valores aos 5 min com tendência à normalização até aos 50 min; já com 40 mg/kg esta estimulação é mais intensa e duradoura.

Segundo SOMA e KENNY, 1967, doses de 2 mg/kg de doxapram aplicadas em cães anestesiados com pentobarbital sódico levam a intensa estimulação respiratória, aumento na concentração hidrogeniônica e decréscimo da pressão parcial de dióxido de carbono observado aos 3 min e o restabelecimento da frequência respiratória aos valores anteriores foi acompanhado de reversão da acidose. KIM et alii, 1971, também relataram alcalose respiratória em cães conscientes que receberam 1,5 mg/kg de doxapram.

O desequilíbrio ácido-básico observado após 10 e 20 mg/kg de doxapram foi caracterizado por diminuição da pressão parcial de dióxido de carbono e da concentração bicarbonato, enquanto que permaneceram inalteradas a concentração hidrogeniônica e a pressão parcial de oxigênio. Tais alte

rações estão relacionadas com a estimulação respiratória observada. É sabido que as variações primárias de pressão parcial de dióxido de carbono causam transtornos no equilíbrio existente entre as concentrações de bicarbonato e ácido carbônico, refletindo-se na concentração hidrogeniônica, assim, poder-se-ia esperar que houvesse aumento de pH para que ficasse delineada uma alcalose respiratória. Na verdade, os resultados mostram que houve tendência à alcalose após administração de 20 mg/kg e que esta foi mais acentuada com a dose de 10 mg/kg.

Já com 40 mg/kg de doxapram foi registrada acidose e esta variação está totalmente desvinculada de alterações respiratórias, pois foi registrada menor pressão parcial de dióxido de carbono. A concentração de bicarbonato foi bem menor do que seria esperado e possivelmente tal fato se deva ao consumo deste tampão frente à acidose estabelecida.

Assim, de acordo com a dose utilizada verificou-se tendência à alcalose ou acidose franca, sugerindo que a atividade muscular aumentada, de acordo com o nível de estimulação central obtido, poderia estar interferindo com o equilíbrio ácido-básico.

Para afastar a participação de convulsões na gênese do desequilíbrio ácido-básico, sem contudo modificar as demais respostas estimulantes centrais do doxapram, realizaram-se experiências com diazepam. Na vigência desta substância notou-se com o doxapram apenas tonicidade muscular aumentada e apesar da presença de intensa estimulação respiratória e conseqüente diminuição de pressão parcial de dióxido de carbono e de concentração de bicarbonato, não foram mensuradas variações estatisticamente significantes no pH sanguíneo. Experiências de FUNDERBURK et alii, 1963 e 1968, mos-

ram que cães anestesiados com pentobarbital sódico também apresentaram concentrações hidrogeniônica e de dióxido de carbono diminuídas.

É notório que intensa atividade muscular induza à acidose metabólica com menor concentração de bicarbonato e pressão parcial de dióxido de carbono e nestas condições há estimulação respiratória consequente à acidose.

Considerando-se os vários fatores intervenientes é válido sugerir-se que possivelmente a liberação de metabólitos ácidos produzidos durante as vigorosas contrações musculares observadas durante as convulsões possa explicar a acidose estabelecida após 40 mg/kg de doxapram e, de modo semelhante a tonicidade muscular provavelmente possa justificar a ausência de alcalose após administração de doses menores ou de 40 mg/kg de doxapram na vigência de diazepam.

De acordo com os dados avaliados no presente trabalho pode-se supor que o doxapram induza alcalose respiratória em doses insuficientes para causar contrações musculares, todavia, esta alcalose será antagonizada com o estabelecimento de atividade muscular alcançando acidose metabólica frente às convulsões tônico-clônicas.

## C O N C L U S Õ E S

- 1 - O doxapram nas doses de 40 mg/kg, administrado por via intravenosa a cães acordados, causa convulsões tônico-clônicas, em 100 por cento dos animais simultaneamente nas regiões frontais, parietais e occipitais, de cerca de 12 ciclos/s, 80  $\mu$ v e duração máxima de 66 s.
- 2 - Na vigência de 1 mg/kg de diazepam, a dose de 40 mg/kg de doxapram não induz alterações na atividade elétrica cortical, que caracterizem convulsões.
- 3 - A avaliação da estimulação respiratória causada pelo doxapram mostra que nas doses de 10 e 20 mg/kg a frequência respiratória aumenta cerca de 60 por cento, tendendo aos níveis normais dentro de 50 min e na dose de 40 mg/kg este parâmetro fisiológico pode ser aumentado de até 211 por cento aos 10 min e aos 50 min ainda permanece aumentada de cerca de 72 por cento. O diazepam não altera a estimulação respiratória obtida com doxapram, na dose mencionada.
- 4 - Doxapram nas doses de 10 e 20 mg/kg produz diminuição de pressão parcial de dióxido de carbono e de concentração de bicarbonato, contudo as mensurações de pH mostram valores estatisticamente não significantes.
- 5 - A administração de 40 mg/kg de doxapram leva à acidose metabólica caracterizada por diminuição do pH, da pressão parcial de dióxido de carbono e da concentração de

bicarbonato.

- 6 - O doxapram administrado na dose de 40 mg/kg, frente à 1 mg/kg de diazepam não modifica de maneira estatisticamente significativa o pH, porém causa diminuição na pressão parcial de dióxido de carbono e na concentração de bicarbonato.

## R E S U M O

No presente trabalho procurou-se estudar as alterações eletrocorticográficas e o desequilíbrio ácido-básico durante 50 min após a administração intravenosa de doxapram, na vigência ou não de diazepam.

Para alcançar este objetivo foram pesquisadas as variações da atividade elétrica cortical em cães acordados e preparados para a eletrocorticografia e para a coleta de amostras de sangue venoso. Os resultados foram correlacionados com as alterações da frequência respiratória.

Os resultados mostram que 40 mg/kg de doxapram causam convulsões tônico-clônicas em 100 por cento dos animais. A eletrocorticografia mostra que as convulsões ocorrem simultaneamente nas regiões frontais, parietais e occipitais e são caracterizadas por amplitude de cerca de 80  $\mu$ v e frequência de cerca de 12 ciclos/s. O desencadeamento de crises convulsivas em 7 animais ocorreu dentro de 2 min e em 3 animais, dentro de 22 min após a droga. A duração de cada convulsão é no máximo de 66 s e no mínimo de 14 s. A administração de diazepam, previamente ao doxapram, evita o aparecimento de crise convulsiva, porém, não interfere com outras manifestações resultantes de estimulação central.

A estimulação respiratória observada com o doxapram foi mais intensa com dose de 40 mg/kg, quer esteja na vigência ou não de diazepam, do que com doses de 10 e 20 mg/kg. Em consequência da estimulação respiratória há desequilíbrio ácido-básico após 10 e 20 mg/kg da droga em estudo,

delineado por diminuição de pressão parcial de dióxido de carbono e de concentração de bicarbonato, porém o pH permanece inalterado. Já na dose de 40 mg/kg o doxapram leva à menor pressão parcial de dióxido de carbono e intenso decréscimo na concentração de bicarbonato, todavia, tais modificações são acompanhadas por diminuição na concentração hidrogeniônica. Possivelmente o maior decréscimo na concentração de íon bicarbonato se deva à atividade tampão deste íon frente à acidose registrada.

A administração de 40 mg/kg de doxapram na vigência de diazepam também leva ao decréscimo de pressão parcial de dióxido de carbono e de concentração de bicarbonato e não há variação estatisticamente significativa do pH.

Frente ao conjunto de dados avaliados no presente trabalho é possível supor que, a liberação de metabólitos ácidos produzidos pelas contrações musculares esteja envolvida na diminuição de pH observada com o doxapram, bem como poderia estar relacionada com a ausência de alcalose após administração de doses menores ou de 40 mg/kg de doxapram na vigência de diazepam.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALPHIN, R.S. & FRANKO, B.V. - Inhibition and stimulation of gastric secretion of doxapram HCl (AHR-619). Fed. Proc., 22:662, 1963.
- BOTTA, B. - Recherche sugli analettici di sintesti. Arch. Ist. Biochim. Ital., 16:3, 1954.
- CANTER, H.G. & LUCHSINGER, P.C. - Treatment of respiratory failure without mechanical assistance. Am. J. Med. Sc., 248:206, 1964.
- EMPERAIRE-LE POULEUF, N.; RENN, C.; BIMAR, J. - Etude neurophysiologique experimentale du chlorhydrate de doxapram. CR Sciences Soc. Biol. Filiales., 164:2332. 1970.
- FUNDERBURK, W.H. & ALPHIN, R.S. - Electrical changes in the CNS produced by a new respiratory stimulant, AHR-619. - Fed. Proc., 21:324, 1962.
- FUNDERBURK, W.H.; OLIVER, K.L.; WARD, J.W. - Cerebral blood flow changes due to doxapram hydrochloride, AHR-619. Fed. Proc., 22:482, 1963.
- FUNDERBURK, W.H.; OLIVER, K.L.; WARD, J.W. - Electrophysiologic analysis of the site of action of doxapram hydrochloride. J. Pharmacol. Exp. Therap., 151:360, 1966.
- FUNDERBURK, W.H.; OLIVER, K.L.; WARD, J.W. - Modification of cerebral blood flow in dogs with doxapram hydrochloride. Toxicol. Appl. Pharmacol., 13:67, 1968.

GOODMAN, L.J. & GILMAN, A. - The pharmacological basis of therapeutics. 5<sup>th</sup> edition. MacMillan Publishing Co., Inc. New York, 1975, 1704 p.

GRANER, E.A. - Testes de significância, o teste "t" e a análise da variância. In: \_\_\_\_\_. Estatística, 2<sup>a</sup> ed. São Paulo, Melhoramentos, 1966, Cap. III, p. 37 e Cap. V, p. 63.

HIRSH, K. & WANG, S.C. - Selective respiratory stimulating action of doxapram compared to pentylenetetrafol. J. Pharmacol. Exp. Ther., 189:1, 1974.

KATO, H. & BUCKLEY, J.P. - Possible sites of action of the respiratory stimulant effect of doxapram hydrochloride. J. Pharmacol. Exp. Ther., 144:260, 1964.

KIM, S.T.; WINNIE, A.P.; COLLINS, V.J.; SHOEMAKER, W.C. - Hemodynamic responses to doxapram in normovolemic and hypovolemic dogs. Anesth. Analg., 50:705, 1971.

LUSCOMBE, D.K. & NICHOLLS, P.J. - Relationship between respiratory stimulant and convulsant activity of doxapram hydrochloride in conscious animals. Pharmacol. Res. Commun., 3:369, 1971.

MERIN, R.G. & BOBA, A. - Electroencephalographic effect of doxapram hydrochloride in humans. Acta. Anaesth. Scand. Suppl., 23:36, 1966.

NICOLETTI, R.L.; PELÁ, I.R.; CORRADO, A.P. - Análise neurofarmacológica dos efeitos respiratórios e convulsivantes do cloreto de doxapram. Rev. Brasil. Anest., 20:15, - 1970.

- POLAK, A. & PLUM, F. - Comparison of new analeptics in barbiturate - poisoned animals. J. Pharm. Exp. Therap., - 145:27, 1964.
- SANCHEZ-SALAZAR, ANIBAL A.; PEMBLETON, WILLIAM E.; BANERJEE, CHANDRA M. - Doxapram hydroxhloride as a respiratory stimulant in anesthetized man. Anesthesiology, 24:808,1963.
- SNEDECOR, G.W. & COCHRAN, W.G. - Two or more randon samples of measurement data. Analyses of variance. In: \_\_\_\_\_. Statistical methods. 5<sup>th</sup> ed. Ames, Iowa, Iowa State University Press, 1956. Cap. 10, p. 246.
- SOMA, C.R. & KENNY, R. - Respiratory, cardiovascular, metabolic, and electroencephalographic effects of doxapram hydrochloride in the dog. Amer. J. Vet. Res., 28: 191, - 1967.
- WARD, J.W. & FRANKO, B.V. - A new centrally acting agent (AHR-619) with marked respiratory stimulating, pressor and awakening effects. Fed. Proc., 21:325, 1962.
- WARD, J.W.; GILBERT, D.L.; FRANKO, B.V.; WOODWARD, G.; MANN, G.T. - Toxicologic studies of doxapram hydrochloride. Toxicol. Appl. Pharmacol., 13:242, 1968.
- WASSERMAN, A.J. & RICHARDSON, D.W. - Human cardiopulmonary effects of doxapram a respiratory stimulant. Clin. Pharmacol. Therap., 4: 321, 1963.