

Ação do Óxido Nitroso no Sistema Nervoso Central. Estudo Eletrofisiológico como Agente Único e como Agente Coadjuvante *
Action of Nitrous Oxide on the Central Nervous System. Electrophysiological Study as Sole and Coadjuvante

Verônica Vieira da Costa, TSA¹
Renato Ângelo Saraiva, TSA²

1. Anestesiologista do Hospital Sarah Brasília
2. Coordenador de Anestesiologia da Rede Sarah de Hospitais do Aparelho Locomotor.

* Estudo recebido do Hospital Sarah Brasília, DF

Apresentado em 15 de agosto de 2001
Aceito para publicação em 08 de novembro de 2001

Correspondência para:
Dra. Verônica Vieira da Costa
Coordenação da Anestesiologia
SMHS Quadra 501 Conjunto: A
70335-901 Brasília, DF

© 2002 Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Revista Brasileira de Anestesiologia

Vol. 52, Nº 3: maio - junho 2002

RESUMO

Costa VV, Saraiva RA – Ação do Óxido Nitroso no Sistema Nervoso Central. Estudo Eletrofisiológico como Agente Único e como Agente Coadjuvante

Justificativa e Objetivos – O óxido nitroso é o agente anestésico inalatório mais utilizado em todo o mundo. Seu mecanismo de ação é bastante discutido, com base em resultados experimentais e em evidências clínicas. O objetivo deste estudo é avaliar a ação eletrofisiológica deste fármaco no Sistema Nervoso Central através de monitorização específica.

Método – Foram estudados vinte e cinco pacientes de ambos os sexos, com idades entre 6 e 25 anos, submetidos à cirurgia ortopédica ou plástica reparadora, os quais foram monitorizados com índice bispectral do eletroencefalograma (BIS) e potencial evocado somatossensitivo (PESS) durante a anestesia. Foram realizados registros basais do BIS e PESS, bem como após o uso do óxido nitroso em frações alveolares (FA) de 30%, 50% e 66%. Em seguida o óxido nitroso era descontinuado e administrado aleatoriamente isoflurano ou desflurano em 0.5 CAM e 1 CAM. Mantinha-se 1 CAM do determinado agente e o óxido nitroso era novamente administrado nas mesmas concentrações anteriores.

Resultados – O óxido nitroso quando utilizado como agente único, produz uma redução no BIS que, embora seja estatisticamente significativa, não expressa um estado de hipnose. Esta redução também ocorre quando utilizado como agente coadjuvante mas sem importância clínica. Como agente único, o óxido nitroso deprimiu significativamente a amplitude das ondas cerebrais, sem promover aumento na latência. O isoflurano e desflurano reduziram a amplitude e aumentaram a latência das ondas cerebrais. A associação do óxido nitroso a estes agentes, intensificou ainda mais estes efeitos nas ondas corticais. Não houve alteração significativa das ondas periférica e medular do PESS.

Conclusões – O óxido nitroso tem uma pequena ação hipnótica, que não é captada completamente pelo BIS. Tem ação acentuada nas estruturas corticais, tanto como agente único como associado ao isoflurano e desflurano, o que pode explicar o seu bom efeito analgésico.

UNITERMOS – ANESTÉSICOS, Gasoso: óxido nitroso, Volátil: isoflurano, desflurano; **MONITORIZAÇÃO**: índice bispectral, potencial evocado somatossensitivo.

SUMMARY

Costa VV, Saraiva RA – Action of Nitrous Oxide on the Central Nervous System. Electrophysiological Study as Sole and Coadjuvante

Background and Objectives – Nitrous oxide is the most widely used inhaled anesthetic in all the world. Its mechanism of action is very discussed with basis on results of experimental studies and clinical evidences. The objective of this study is evaluate the electrophysiological action of this agent on the central nervous system by specialized monitoring.

Methods – There were studied 25 patients of both gender aged 6 to 25 years underwent to orthopedic and corrective plastic surgery who were monitoring by electroencephalogram-bispectral index (EEG-BIS) and somatosensory evoked potential (SEP) during anesthesia. There were recorded BIS values and SEP waves in basal conditions and at fractional al veolar (FA) of nitrous oxide 30, 50, and 66%. Following when nitrous oxide was discontinued, isoflurane or desflurane was administered randomly in 0,5 and 1 MAC. Using 1 MAC of one of these agents, nitrous oxide was administered again in the same concentrations.

Results – Although nitrous oxide changed the BIS statistically significant at these levels did not express the hypnosis state. This reduction was found when was used as coadjuvant agent but with cilinical importance. As sole agent depressed the cerebral waves decreasing the amplitude but did not change the latency. Isoflurane and desflurane decreased the amplitude and increased the latency of cerebral waves. The adition of nitrous oxide to these agents increased these effects in cerebral waves. There were not changes in the peripheral and spinal cord waves of SEP.

Conclusions – Nitrous oxide has a small hypnotic action which is not completely took-up by the EEG-BIS. It has a pronounced action on cortical structures as sole agent or coadjuvant agent which can explain its analgesic effect.

KEY WORDS – ANESTHETICS, Gaseous: nitrous oxide; Volatile: isoflurane, desflurane; **MONITORING:** bispectral index, somatosensory evoked potentials.

Costa VV, Saraiva RA – Ação do Óxido Nitroso no Sistema Nervoso Central. Estudo Eletrofisiológico como Agente Único e como Agente Coadjuvante

Introdução

O óxido nitroso é um agente anestésico gasoso pouco potente. Sua concentração alveolar mínima (CAM) é 104% (± 10) de atmosfera que corresponde à pressão parcial de 805 mmHg (nível do mar), só sendo obtida experimentalmente com câmara hiperbárica ¹, ou por estimativa de cálculo. É sempre usado em concentrações permissíveis (não hipóxicas), nunca acima de 70%. Tem propriedade analgésica moderada, ação amnésica pouco pronunciada, pequeno poder imobilizante e efeito hipnótico muito leve ²⁻⁴. Deste modo, compreende-se que suas indicações como agente anestésico único sejam muitíssimo limitadas, sendo mais utilizado como coadjuvante de anestésicos inalatórios mais potentes para reduzir as suas doses, e conseqüentemente seus efeitos colaterais.

Sua baixa solubilidade no sangue e nos tecidos orgânicos (coeficiente sangue/gás 0,47 e cérebro/sangue 1,1) ⁵ confere-lhe propriedades farmacocinéticas muito especiais e desejáveis a um agente inalatório, especialmente como coadjuvante, considerando que sua captação e distribuição são muito rápidas assim como sua eliminação. Seu perfil farmacodinâmico aponta ações colaterais pouquíssimo pronunciadas, merecendo destaque as mínimas repercussões cardiovasculares e respiratórias. Além disso, é um gás pouco solúvel e com mínima metabolização. Sendo muito bem tolerado pelo organismo, é usado com grande freqüência ^{6, 7}.

Tendo uma CAM muito próxima de 100%, teoricamente, quando usado como coadjuvante reduziria a CAM do agente principal no valor da concentração que está sendo administrado. Por exemplo, tendo o halotano a CAM de 0,76%, a adição de óxido nitroso à mistura inalatória na concentração de 50% reduziria esta CAM a 0,38%.

De acordo com os relatos da literatura, esta relação se verifica quando associado a alguns agentes, não sendo no entanto uniforme para todos ⁸. Além disto, alguns estudos eletroneurofisiológicos mostram a existência de relação linear deste efeito aditivo sobre determinado órgão do Sistema Nervoso Central (SNC) ⁹, não se observando, no entanto, em todos os órgãos do SNC ¹⁰.

As características farmacológicas do óxido nitroso são muito discutidas. Não é considerado um anestésico completo, embora seja analgésico e amnésico. Não é hipnótico e pode ter ação hilariante. Pode produzir excitação atuando como depressor em áreas do SNC que têm função inibidora, liberando outras áreas que têm ação estimuladora, desencadeando uma reação tipicamente extrapiramidal. Seu mecanismo de ação sobre as estruturas do SNC não é totalmente conhecido. No entanto, muito já se sabe através de evidências encontradas em estudos experimentais e ensaios clínicos ^{11,12}.

O óxido nitroso desenvolve estados clínicos bem característicos, diferentes dos demais anestésicos inalatórios. Provavelmente a avaliação eletrofisiológica poderá revelar resultados que

mostram como é diferente a sua ação nas várias estruturas do SNC. O desafio de observar as alterações neurológicas funcionais durante a administração do óxido nitroso é uma motivação muito interessante. Assim sendo, este ensaio clínico foi desenvolvido para verificar de forma objetiva, através de monitorização específica, a ação deste fármaco sobre as estruturas do SNC, seja como agente único ou agente coadjuvante, correlacionando as variações encontradas com os seus efeitos farmacológicos.

Método

Após aprovação do Comitê de Ética do Hospital, foram estudados 25 pacientes com idade entre 6 e 25 anos, de ambos os sexos, classificados como estado físico ASA I e II, submetidos a cirurgias ortopédicas ou plásticas reparadoras de membros inferiores. Os pacientes receberam midazolam como medicação pré-anestésica na dose de $0,8 \text{ mg.kg}^{-1}$ via oral, 30 minutos antes da cirurgia, não ultrapassando a dose total de 15 mg. Na sala de indução anestésica foi iniciada a monitorização dos parâmetros fisiológicos habituais; bem como a monitorização eletroneurofisiológica.

Para monitorizar a ação sobre o córtex cerebral foi utilizado o eletroencefalograma com índice bispectral (BIS), sendo colocados os eletrodos tipo Zipprep (*Aspect Medical System*) na região frontal, com um eletrodo de cada lado e o terceiro de referência, situado entre eles. Foram portanto montados dois canais (Fp1 Fp2) mais um referencial (Fpz), de acordo com o Sistema Internacional 10-20 da Sociedade Internacional de Neurofisiologia Clínica (Figura 1), sendo analisados Fp1-Fpz no canal 1, Fp2-Fpz no canal 2, com o “terra” na região pré-auricular. O índice bispectral (BIS) e as ondas dos dois canais de BIS foram registrados a partir de “épocas” sucessivas de 2 segundos de duração¹³ e atualizadas a cada cinco segundos, pelo monitor A 1000 (*Aspects Medical Systems*, Natick, MA). A banda de frequência selecionada estava entre 0,5 e 30 Hertz (Hz). A impedância foi verificada antes de cada aferição e manteve-se sempre inferior a 800 ohms (Ω). Foi utilizado sistema automático de detecção e rejeição de artefatos disponível no próprio monitor. O valor basal do BIS foi obtido antes da indução anestésica.

A anestesia foi induzida com propofol (3 mg.kg^{-1}) e vecurônio ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$), sendo em seguida realizada a intubação orotraqueal e iniciada a ventilação pulmonar mecânica. Todos os pacientes receberam anestesia peridural, no espaço entre a terceira e quarta vértebra lombar, com bupivacaína em concentração e volume que variaram com o peso do paciente, não ultrapassando a dose de 3 mg.kg^{-1} , com o objetivo de evitar a interferência de outros estímulos nos monitores utilizados. Trinta minutos após a administração do propofol foi realizado o registro do potencial evocado somatossensitivo (PESS), sendo este primeiro registro considerado valor basal, evitando-se assim artefatos gerados por tremores musculares, devido à baixa temperatura do centro cirúrgico. O monitor utilizado para realização do PESS foi o Aparelho Dantek – Keypoint versão 3.04, Denmark, a partir da estimulação do nervo mediano direito com eletrodo tipo barra, com distância catodo-anodo de 3,5 cm. Os registros foram obtidos através de eletrodos de superfície nos seguintes locais: ponto de Erb, localizado na fossa supraclavicular direita (onda N9); sobre o

processo espinhoso da segunda vértebra cervical (N13); no couro cabeludo, próximo ao córtex sensorial no lobo parietal, contralateral ao membro estimulado (ondas N19 e P22), de acordo com o Sistema Internacional 10-20. O eletrodo usado como referência (Fz) foi colocado no centro da região frontal, próximo ao couro cabeludo, e o eletrodo “terra” foi fixado no ombro direito. A impedância foi mantida sempre inferior a 5 kohm (Ω). A intensidade do estímulo foi ajustada até se atingir o limiar de resposta motora, caracterizado pelo movimento do polegar (Thumb Twith). Para cada PESS, 20 impulsos de corrente constante foram repetidos com duração de 0,2 milissegundos (ms) e frequência de descarga 5,1 Hz. A banda de filtragem foi ajustada entre 20 Hz (baixa) e 3000 Hz (alta). As promediações (traçados) foram realizadas em duplicata, sendo comparadas as duas séries de registros para verificar sua reprodutibilidade.

Foram avaliadas simultaneamente as ondas N9 (plexo braquial), N13 (medula espinhal cervical), N19 (talamo-cortical) e P22 (cortical). A latência era registrada em milissegundos (ms) e a amplitude em microvolts (μV).

Os pacientes tiveram monitorização habitual das variáveis fisiológicas cardiopulmonares: eletrocardiograma (ECG), pressão arterial não invasiva (PA), saturação periférica de oxigênio na hemoglobina (SpO_2), pressão parcial de dióxido de carbono expirado final ($\text{P}_{\text{ET-CO}_2}$), temperatura nasofaríngea, e concentração inspirada e expirada final (alveolar) dos agentes inalatórios utilizados, através do monitor de gases anestésicos. Após o registro basal do PESS, foi introduzido o óxido nítrico até se atingir uma concentração (fracional) alveolar (FA) de 30%. Ao completar 5 minutos, era registrado novo PESS. Enquanto ocorriam as promediações do PESS, os valores do BIS que apareciam na tela do monitor eram anotados e depois calculada a média dos valores obtidos. Ao mesmo tempo eram anotados os valores das demais variáveis fisiológicas que estavam sendo avaliadas. A seguir, a concentração de óxido nítrico foi aumentada para 50 e 66%, realizando-se o mesmo procedimento em relação aos registros das variáveis estudadas. Em seguida o óxido nítrico foi descontinuado e introduzido aleatoriamente isoflurano ou desflurano até ser atingida a FA de 0,5 CAM. Ao completar 10 minutos, novamente os registros de BIS, PESS e demais variáveis eram anotados. Ao aumentar a concentração alveolar para 1 CAM, novos registros e anotações eram feitos. Mantendo os pacientes com 1 CAM dos respectivos agentes, era reintroduzido o óxido nítrico nas mesmas concentrações anteriormente utilizadas (30, 50 e 66%) e os mesmos procedimentos eram realizados nos intervalos de tempo previstos e na mesma seqüência.

Na análise estatística para os dados demográficos, foram utilizados os testes *t* de Student e o Qui-quadrado. Para comparação dos valores das variáveis cardiovasculares, respiratórias e temperatura entre as diversas concentrações de óxido nítrico e outros agentes, foi utilizado o método de Bonferroni. Para verificar a significância das alterações das variáveis neurofisiológicas, foi realizada inicialmente análise exploratória de dados (cálculo de média e desvio padrão) e posteriormente utilizado método de medidas repetidas (teste de Fisher modificado), considerando estatisticamente significativo o valor de $p \leq 0,05$.

Resultados

Foram estudados 25 pacientes, que receberam inicialmente óxido nitroso, como agente único, sendo a seguir suspensa temporariamente a administração, quando 13 receberam isoflurano e 12 receberam desflurano, usando-se a seqüência descrita no método. Não houve diferença com relação ao sexo, idade, estado físico e peso entre o grupo de pacientes que recebeu óxido nitroso mais isoflurano e o grupo de pacientes que recebeu óxido nitroso e desflurano (Tabela I).

Durante a administração de óxido nitroso nas várias concentrações, não houve alterações significativas nas variáveis fisiológicas estudadas. Quando foram introduzidos isoflurano e desflurano a estabilidade foi mantida, havendo no entanto, leve tendência a redução dos valores destas variáveis, mas sem significância estatística nem importância clínica. Os valores médios da $P_{ET}CO_2$ tiveram variação entre 39 e 33 mmHg, atingindo valores mais baixos nos pacientes que receberam isoflurano mas também sem significância estatística. Não houve alteração significativa da temperatura (Tabelas II e III).

Monitorização da Ação do Óxido Nitroso, Isoflurano e Desflurano sobre o Córtex Cerebral pelo EEG-BIS

O valor do BIS diminuiu em 23,8% quando o óxido nitroso foi utilizado como agente único na concentração de 30%, mostrando significância estatística ($p < 0,001$). À medida que a concentração aumentou para 50 e 66% houve apenas uma tendência muito discreta de aumento no valor do BIS, podendo-se admitir que manteve-se estável (Figura 2). Após 3 minutos da descontinuação do óxido nitroso, com sua FA próxima de zero, foi introduzido o isoflurano a 0,5 CAM, havendo queda de 42,6% do BIS em relação ao valor basal, estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Aumentando-se a concentração para 1 CAM, a redução aumentou para 66,17% do valor basal ($p < 0,001$).

Com o desflurano houve uma diminuição de 46,9% em relação ao valor basal com 0,5 CAM ($p < 0,001$) e 67,93% quando a concentração aumentou para 1 CAM ($p < 0,001$).

Permanecendo a concentração de isoflurano em 1 CAM, e com a reintrodução do óxido nitroso em concentrações crescentes (30%, 50% e 66%), houve pequena redução dos valores do BIS de 3,26%, 5,59% e 10,96% respectivamente. Com a adição de óxido nitroso a 1 CAM de desflurano, houve diminuição de 9,95%, 16,67% e 24,73%, com 30, 50 e 66% de óxido nitroso respectivamente. A diminuição no valor do BIS foi maior naqueles pacientes nos quais o óxido nitroso foi associado ao desflurano em comparação àqueles em que o óxido nitroso foi associado ao isoflurano. A diminuição verificada no valor do BIS quando o isoflurano e desflurano foram utilizados sem adição de óxido nitroso foi súbita, mostrando uma curva quadrática (Figura 3). Quando o óxido nitroso foi associado a estes agentes mais potentes, a diminuição no valor no BIS foi mais suave, com tendência à estabilização a partir da concentração de 50%.

Monitorização sobre a Ação do Óxido Nitroso, Isoflurano e Desflurano sobre Nervos Periféricos, Medula Espinhal e Cérebro através da Evocação do Estímulo Nervoso Periférico – PESS

Ação sobre a estrutura nervosa periférica (plexo braquial), onda N9 do PESS:

O óxido nitroso como agente único não alterou a amplitude e a latência nas frações alveolares (FA) de 30, 50 e 66%.

O isoflurano e o desflurano também não alteraram a amplitude e a latência quando administrados em FA de 0,5 e 1 CAM.

A associação do óxido nitroso em FA de 30, 50 e 66% ao isoflurano e desflurano em FA de 1 CAM, também não alterou a amplitude e latência da onda N9.

Ação sobre a estrutura da medula espinhal, onda N13 do PESS:

Também não houve alterações significativas na amplitude e latência com o uso de óxido nitroso em FA de 30, 50 e 66%, e de isoflurano ou desflurano a 0,5 e 1 CAM.

Ação sobre a estrutura tálamo-cerebral, onda N19:

O óxido nitroso reduziu sua amplitude em 10,76% com FA 30% em relação ao valor basal. Com FA 50% reduziu em 29,57% e com FA 66% reduziu 28,09% ($p < 0,001$). Não houve alteração na latência com as concentrações utilizadas (Figuras 4 e 5).

O isoflurano promoveu redução na amplitude em 18,93% a 0,5 CAM ($p = 0,303$) e 16,18% a 1 CAM ($p = 0,42$) em relação ao valor basal. A latência aumentou 3,72% com 0,5 CAM e 11,84% com 1 CAM. Estas alterações, no entanto, não tiveram significância estatística.

O desflurano reduziu a amplitude em 19,21% a 0,5 CAM ($p = 0,37$) e 20% a 1 CAM ($p = 0,42$) em relação ao valor basal. A latência aumentou 5,90% a 0,5 CAM e 14,60% a 1 CAM em relação ao valor basal. Estas alterações também não tiveram significância estatística.

A associação de isoflurano a 1 CAM e óxido nitroso com FA de 30, 50 e 66% reduziu ainda mais a amplitude, sendo esta redução, em valores percentuais, de 29,92% ($p = 0,137$), 37,64% ($p = 0,067$) e 58,20% ($p = 0,014$) respectivamente. O aumento da latência não foi intensificado.

A associação de desflurano a 1 CAM e óxido nitroso com FA de 30, 50 e 66% reduziu ainda mais a amplitude, sendo esta redução de 48,72% ($p = 0,005$), 51,36% ($p = 0,024$) e 60,50% ($p = 0,010$) respectivamente. O aumento da latência foi intensificado quando o óxido nitroso foi associado com FA 66% (20,13% de aumento), sem no entanto apresentar significância estatística ($p = 0,24$).

Ação sobre a estrutura cerebral, onda P22:

O óxido nitroso reduziu sua amplitude em 35,54% com FA 30%, 38,52% em FA 50% e 46,48% com FA 66% em relação ao valor basal ($p < 0,001$). Não houve alteração na latência com as concentrações utilizadas (Figura 6).

O isoflurano a 0,5 CAM reduziu a amplitude em 18,81% em relação ao valor basal e quando foi administrado em FA de 1 CAM reduziu a amplitude em 58,59%, sendo estas alterações estatisticamente significantes ($p = 0,017$ e $p = 0,014$ respectivamente). Também aumentou a latência em 4,78% com a FA de 0,5 CAM e em 14,14% com FA 1 CAM em relação ao valor basal. O aumento da latência não foi estatisticamente significativo.

O desflurano reduziu a amplitude em 34,13% a 0,5 CAM e em 67,69% a 1 CAM em relação ao valor basal, apresentando significância estatística quando foi administrado com FA de 1 CAM ($p = 0,001$). Ao mesmo tempo aumentou a latência em 7,48% e 15,99% com a FA de 0,5 CAM e 1 CAM respectivamente, em relação ao valor basal, sem haver significância estatística.

A associação de isoflurano a 1 CAM e óxido nitroso a FA 30%, 50% e 66% reduziu ainda mais a amplitude em 7,16% ($p = 0,15$), 54,58% ($p < 0,06$) e 41,80% ($p < 0,001$) respectivamente, sendo estas reduções estatisticamente significantes na concentração alveolar de 66%. O aumento na latência foi intensificado com FA de 30, 50 e 66% em 20,47% ($p = 0,043$), 22,05% ($p = 0,013$) e 27,24% ($p = 0,066$) respectivamente (Figuras 7 e 8).

A associação de desflurano a 1 CAM e óxido nitroso com FA 30%, 50% e 66% reduziu a amplitude em 27,23% ($p = 0,03$), 65,65% ($p = 0,05$) e 67,71% ($p = 0,04$) respectivamente. O aumento da latência foi intensificado em 23,91% ($p = 0,005$), 27,25% ($p = 0,007$) e 31,33% ($p < 0,009$) nas FA de 30, 50 e 66% respectivamente (Figuras 9 e 10).

Discussão

Os resultados encontrados nas variáveis fisiológicas estudadas estão de acordo com achados de outros autores, evidenciando a preservação estável das funções cardiorrespiratórias quando o óxido nitroso foi utilizado como agente único ou associado a outros agentes em concentrações alveolares que foram de 30, 50 e 66%. Nas citadas concentrações, o óxido nitroso não desenvolve ação nas estruturas nervosas que possam inibir ou liberar determinados neurotransmissores autonômicos capazes de promover alterações cardiovasculares e tampouco inibir o automatismo respiratório causando hipoventilação alveolar^{12,14,15}.

As pequenas alterações encontradas no valor do BIS com a utilização de óxido nitroso indicam que este tem uma ação hipnótica muito leve.

Neste estudo o BIS tinha o valor basal (média) de 97,12 e foi reduzido para 74,00 quando o óxido nitroso foi administrado a 30%. Este valor foi praticamente mantido (76,64 e 77,64) quando foi administrado 50 e 66% de óxido nitroso respectivamente.

Há relato na literatura de que valores do BIS entre 60 e 80 foram associados com aumento da probabilidade de consciência¹⁶. Portanto, apesar de ter havido uma diminuição, os valores atingidos em todas as concentrações estudadas não indicam um pleno estado de hipnose. A diminuição que ocorreu no início, com a FA de óxido nitroso a 30%, poderia estar relacionada a um efeito residual do propofol venoso utilizado na indução anestésica. No entanto a redução do valor do BIS após uma dose em *bolus* de propofol é bem maior, indicando hipnose plena, e demora

apenas 8 minutos para que o valor volte a se elevar para mais de 60, logo a seguir haver o retorno da consciência ¹⁷. Neste estudo, após o início do efeito do propofol, havia um intervalo de 30 minutos durante o qual nenhum anestésico era utilizado. O valor do BIS não retornava para o valor basal, mas chegava aproximadamente a 80. Este valor está obviamente mais próximo do estado de alerta do que do estado de hipnose. Estudos mostram que pacientes que receberam apenas óxido nítrico a 10, 20, 30, 40 e 50% não apresentaram nenhuma mudança no valor do BIS ¹⁸. Um outro estudo mostrou que, mesmo com óxido nítrico a 70%, também não houve nenhuma mudança significativa no BIS que viesse a caracterizar hipnose ¹⁹.

O isoflurano e o desflurano reduzem o valor do BIS e esta redução é dose-dependente. Este resultado mostra que estes agentes têm ação hipnótica bem pronunciada, diferente do óxido nítrico. Estes mesmos resultados, com drogas como propofol, midazolam e isoflurano, já foram demonstrados por outro autor ²⁰. Há descrição de aumento no valor do BIS com uso de concentração elevada de isoflurano ²¹. Neste estudo não foi encontrado aumento do valor do BIS quando a concentração do isoflurano foi aumentada, como relatado por aquele autor, embora não tenha sido ultrapassado a dose de 1 CAM. Talvez esta concentração limitada justifique a diferença de resultados. Com relação ao desflurano, não há estudos na literatura em concentrações semelhantes às utilizadas neste trabalho.

A associação do óxido nítrico ao isoflurano e desflurano a 1 CAM promoveu uma pequena diminuição do BIS, não ultrapassando 10%, em relação ao valor obtido com os agentes administrados isoladamente. A diminuição foi um pouco maior nos pacientes que receberam desflurano. Estes resultados concordam com um estudo anterior no qual o autor não encontrou nenhuma diferença entre o valor do BIS quando o óxido nítrico foi utilizado como agente único (70%) ou associado ao isoflurano, apesar de ter ocorrido perda da consciência ¹⁹. Outro autor revelou que a administração de 50% de óxido nítrico como agente único produz pouca sedação e nenhuma mudança no BIS. No entanto, foi observado que havia ativação de certas áreas no EEG não captadas pelo BIS, indicando que o óxido nítrico tem efeitos excitatórios e inibitórios no SNC ¹⁸.

Há relatos de trabalhos mostrando ações diferentes do óxido nítrico sobre o SNC, diferindo inclusive dos resultados encontrados neste estudo. É descrito que o óxido nítrico antagoniza os efeitos depressivos do isoflurano no EEG ^{9,22}. Existe relato de que o valor do BIS foi mais alto quando o isoflurano foi usado em associação com óxido nítrico do que como agente único ²³. Outro estudo mostrou que a adição de óxido nítrico ao propofol aumentou o BIS que estava reduzido, ainda que os pacientes não tenham respondido ao comando verbal ²⁴, certamente devido ao estado de amnésia. Na verdade os estudos do efeito do óxido nítrico sobre o BIS são conflitantes, refletindo possivelmente uma inadequação do algoritmo usado no cálculo do BIS proveniente do EEG. Estes achados questionam a eficiência do BIS como monitor da profundidade anestésica em pacientes recebendo óxido nítrico como agente único ou associado a outro agente anestésico.

O óxido nitroso não promoveu ação inibitória sobre as estruturas nervosas periféricas, como o plexo braquial, e tampouco sobre a medula espinhal nas concentrações em que foi utilizado. É possível que exista alguma ação nestas estruturas, especialmente a medula, e que devido à pequena magnitude, não tenha sido captada pelas ondas N9 e N13 do PESS. Deve ser considerado que a concentração mais elevada utilizada correspondia a aproximadamente 0,6 CAM deste agente. Geralmente as concentrações que promovem inibição, mesmo leve, sobre a medula espinhal com outros agentes, são geralmente múltiplos da CAM (1,3 a 1,5 CAM).

O isoflurano e desflurano também não alteraram os potenciais periféricos e medular. A ação destes agentes na condução do estímulo através dos nervos periféricos e na medula parece ser muito pequena, não sendo suficiente para alterar os potenciais gerados no plexo braquial e ao nível de C2.

Estes achados são semelhantes aos de outro estudo em que o autor não encontrou alterações dos potenciais subcorticais promovidos pelo óxido nitroso ⁹. Em outro estudo, também sobre a ação do óxido nitroso no PESS, o autor descreveu alteração não significativa na amplitude da onda N13 com óxido nitroso como agente único e também associado ao isoflurano. No entanto, este mesmo autor concorda que a anestesia tem um efeito mínimo nos componentes cervical (N13) e do plexo braquial (N9), e que os resultados por ele encontrados discordam dos descritos em observações anteriores ²⁵. É postulado que as respostas mediadas nas ondas N9 e N13 são mais dependentes da condução axonal do que da transmissão sináptica, sendo desta forma estes potenciais menos influenciados pela anestesia geral ²⁶.

O óxido nitroso tem ação inibitória sobre estímulos ascendentes direcionados ao cérebro. Esta inibição pode ser observada logo na entrada dos estímulos na estrutura cerebral, evocados na onda N19, e também depois na córtex pela inibição da onda P22. Houve redução significativa na amplitude destas ondas.

A onda N19 não apresentou alterações de latência. A redução na amplitude ocorreu em todas as concentrações estudadas, sendo máxima quando a FA de óxido nitroso era de 50%. Na onda P22 também não houve alteração na latência e a amplitude reduziu 38,52% com o óxido nitroso administrado a 50%. Sendo elevada a 66%, a redução na amplitude passou a ser de 46,48%, havendo um declínio de apenas 12,95% sobre o valor anterior (FA 50). É importante ressaltar que a redução na amplitude não foi acentuada com o aumento da FA de 50 para 66% na onda N19. É descrito por outros autores a redução da amplitude promovida pelo óxido nitroso, sem promover alteração na latência das ondas corticais ^{10,25,27}. No entanto, nenhum destes estudos mostrou reduções percentuais da amplitude muito próximas de N19 em concentrações diferentes, como foi encontrado no presente estudo com FA de óxido nitroso a 50 e 66%, e também valores de amplitude bem próximos nas mesmas concentrações na onda P22. Provavelmente isto não foi demonstrado em outros estudos porque o método não favoreceu os resultados, ou seja, o autor estudou apenas uma concentração, ou então estudou a FA de 50% como concentração máxima de óxido nitroso.

Há relato na literatura de que a ação depressora do óxido nitroso na amplitude das ondas corticais, avaliada pelo PESS, é mais pronunciada do que a do isoflurano^{9,25}. No presente estudo a redução na amplitude da onda cortical P22 foi maior com o óxido nitroso na FA de 30, 50 e 66% de N₂O do que com 0,5 CAM de isoflurano. Na onda N19, a depressão causada pela FA de 50 e 66% foi maior do que a encontrada com 0,5 e 1 CAM de isoflurano. Isto sugere que o óxido nitroso, em doses equipotentes da CAM, tem efeito depressor no córtex primário maior do que o isoflurano. Isto pode refletir o bom efeito analgésico e amnésico do óxido nitroso, em contraste ao seu fraco efeito hipnótico. A estimulação da produção de opióides endógenos a nível subcortical e o efeito depressor direto na área cortical foram propostos como mecanismos responsáveis pelo seu efeito analgésico²⁸. Com relação ao desflurano, pode-se observar que a redução na amplitude das ondas cerebrais que promove com 0,5 CAM é menor do que a promovida pelo óxido nitroso na FA de 50 e 66%. Não foi encontrado nenhum estudo na literatura que comparasse a ação do óxido nitroso ao desflurano, mas pelos resultados encontrados no presente estudo, em doses equipotentes da CAM, a ação depressora do óxido nitroso no córtex é maior do que 0,5 CAM desflurano. Tal fato também ressalta os mecanismos responsáveis pelo bom efeito analgésico e amnésico desse agente.

A associação do óxido nitroso ao isoflurano e desflurano produziu alterações importantes, sobretudo na amplitude das ondas N19 e P22, com pequenas alterações na latência desta última. Estes resultados estão de acordo com os de outros autores mostrando que a adição de 60% de óxido nitroso causa redução significativa na amplitude das ondas corticais²⁸⁻³¹. Nesse estudo a adição de óxido nitroso ao isoflurano reduziu ainda mais a amplitude das ondas cerebrais. Na onda N19 as reduções eram mais acentuadas à medida que maiores FA de óxido nitroso eram administradas. Na onda P22 a redução máxima foi na FA de 50%. Haveria então uma concentração limite a partir da qual o aumento da FA de óxido nitroso não acentuaria a redução da amplitude promovida por 1 CAM de isoflurano nesta onda? Com o desflurano, as ondas N19 e P22 apresentaram maior declínio no intervalo entre o valor basal e aquele com FA de óxido nitroso a 50%. A partir desta FA, o declínio passa a ser insignificante (Figuras 9 e 10). O aumento da FA não resulta em depressão proporcional das ondas cerebrais, o que provavelmente pode ser atribuída à existência de “efeito teto”. Certamente outros estudos necessitam ser desenvolvidos neste sentido.

Neste estudo foi encontrado aumento maior na latência da onda P22 quando o óxido nitroso foi associado a 1 CAM de isoflurano e de desflurano. Já foi descrito que o óxido nitroso em FA de 60% associado a 0,6 CAM de isoflurano produz um leve aumento adicional na latência da onda N19, além daquele produzido apenas por 0,6 CAM de isoflurano. O autor encontrou aumento de apenas 1 milissegundo na latência, que não foi clinicamente importante²⁵. A latência é raramente usada como critério de alteração durante monitorização per-operatória por causa da sua baixa sensibilidade³². No entanto, verificamos neste estudo que a latência da onda P22 aumentou ainda mais com a “adição” de óxido nitroso em todas as concentrações estudadas. Estes achados

concordam com estudo anterior no qual os autores descreveram aumento ainda maior na latência das ondas corticais, promovido pela “adição” de óxido nitroso, (FA de 60%), ao sevoflurano³³.

Há relatos na literatura de alterações no PESS promovidas por variações de $P_{ET}CO_2$ ³⁴, hipotermia³⁵, hipertermia³⁶, e estímulo cirúrgico²⁷. Neste estudo, os pacientes estavam sob anestesia peridural, não tendo havido variações importantes de $P_{ET}CO_2$ e de temperatura. Portanto, todas as alterações encontradas no BIS e PESS podem ser atribuídas em especial ao óxido nitroso, assim como em determinado momento ao isoflurano e ao desflurano.

Ao mesmo tempo em que o óxido nitroso promove redução definida na amplitude dos potenciais corticais, ele altera pouco o BIS, podendo até eventualmente promover elevação em seu valor. Provavelmente em seu mecanismo de ação exista um aumento da inibição córtico-talâmica e diminuição da excitação³⁷. No entanto, já foi relatada uma ativação promovida pelo óxido nitroso em certas áreas do córtex cerebral captadas pelo EEG³⁸, que pode ser atribuída a um efeito estimulante direto no córtex cerebral gerando surtos espontâneos, ao mesmo tempo em que há redução na transmissão de informações sensoriais para o córtex cerebral pelo bloqueio do núcleo talâmico. Isto resulta na redução da amplitude das ondas cerebrais. Também tem sido observado que a ativação dos centros reticulares cerebrais promovida pelo óxido nitroso pode ser responsável pela ativação de áreas cerebrais captadas pelo EEG³⁹.

Em conclusão, foi demonstrado que o óxido nitroso altera pouco a recepção de estímulos espontâneos que chegam ao córtex cerebral e são captados pelo eletroencefalograma. Altera levemente os potenciais medulares e periféricos quando utilizado como agente único e associado ao isoflurano e desflurano. Reduz significativamente a amplitude dos potenciais corticais como agente único e associado ao isoflurano e desflurano, o que reflete o seu forte efeito analgésico e seu fraco efeito hipnótico.

Agradecimentos: os autores agradecem à equipe de neurofisiologia clínica: os médicos Alexandre Cardoso Almeida e Maria Dorvalina Silva e os técnicos Josias Francisco de Macedo, Joselda Maria Vieira Lobo, Raimunda Nonata Melo Rosendo e Renata Rodrigues dos Santos do Hospital Sarah-Brasília e em especial ao estatístico Márcio Correa de Mello, pelo apoio à realização deste estudo.

Tabela I – Dados Demográficos

Variáveis Antropométricas	N ₂ O + Desflurano		N ₂ O + Isoflurano		Valor p
Idade (anos)*	12,50 ± 2,355		14,00 ± 2,9786		0,443**
Peso (kg)*	38,58 ± 8,326		47,04 ± 10,232		0,213**
Sexo	M	F	M	F	0,695 ***
	6/12	6/12	8/13	5/13	
Estado Físico	I	II	I	II	-
	11/12	1/12	12/13	1/13	

* Média ± 2 DP

** Teste *t* de Student

*** Teste Qui-quadrado

Tabela II – Variáveis Fisiológicas Analisadas durante Administração de Óxido Nitroso como Agente Único

Concentração N ₂ O	Pressão Arterial Média	Frequência Cardíaca	Temperatura	P _{ET} CO ₂	SpO ₂
Basal	91,35 ± 11,86	89,68 ± 22,52	36,22 ± 1,14	-	99,04 ± 1,04
N ₂ O 30%	98,76 ± 17,61	107,12 ± 20,57	36,11 ± 1,04	39,88 ± 5,87	99,96 ± 0,28
N ₂ O 50%	101,73 ± 14,46	103,16 ± 22,72	36,08 ± 1,15	39,64 ± 4,73	99,76 ± 0,60
N ₂ O 66%	96,11 ± 15,63	96,92 ± 23,70	36,01 ± 1,10	38,84 ± 4,95	99,36 ± 0,99

* Valores expressos em Média ± DP

Tabela III – Variáveis Fisiológicas Analisadas Durante Administração de Óxido Nitroso Associado a Isoflurano e Desflurano

Concentração N ₂ O	Anestésico	Pressão Arterial Média	Frequência Cardíaca	Temperatura	P _{ET} CO ₂	SpO ₂
1 CAM	Isoflurano	74,31 ± 15,63	80,92 ± 22,6	35,53 ± 1,28	34,08 ± 3,28	99,62 ± 0,65
	Desflurano	75,67 ± 17,87	89,25 ± 25,11	35,96 ± 0,74	36,00 ± 2,22	99,50 ± 0,52
1 CAM + N ₂ O 30%	Isoflurano	68,38 ± 8,00	77,92 ± 20,67	35,30 ± 1,26	34,23 ± 3,11	99,62 ± 0,65
	Desflurano	68,33 ± 8,89	84,00 ± 21,59	35,91 ± 0,67	38,00 ± 2,37	99,33 ± 0,49
1 CAM + N ₂ O 50%	Isoflurano	65,23 ± 7,11	75,62 ± 19,89	35,21 ± 1,32	34,46 ± 2,76	99,46 ± 0,78
	Desflurano	69,13 ± 8,24	83,00 ± 21,15	35,88 ± 0,68	38,25 ± 2,77	99,00 ± 0,6
1 CAM + N ₂ O 66%	Isoflurano	64,54 ± 7,43	74,08 ± 19,96	35,07 ± 1,23	33,85 ± 2,88	99,00 ± 0,91
	Desflurano	65,58 ± 7,54	83,75 ± 19,92	35,72 ± 0,6	37,08 ± 4,83	98,67 ± 1,07

* Valores expressos em Média ± DP

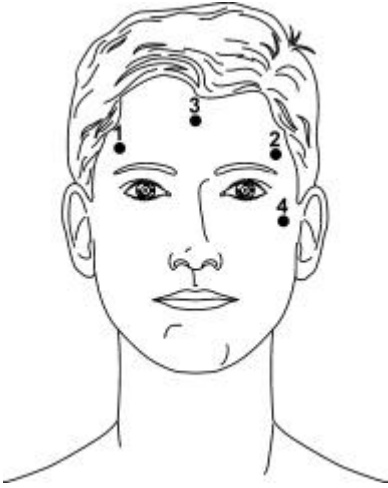


Figura 1 – Disposição dos Eletrodos do BIS de Acordo com o Sistema Internacional 10-20.

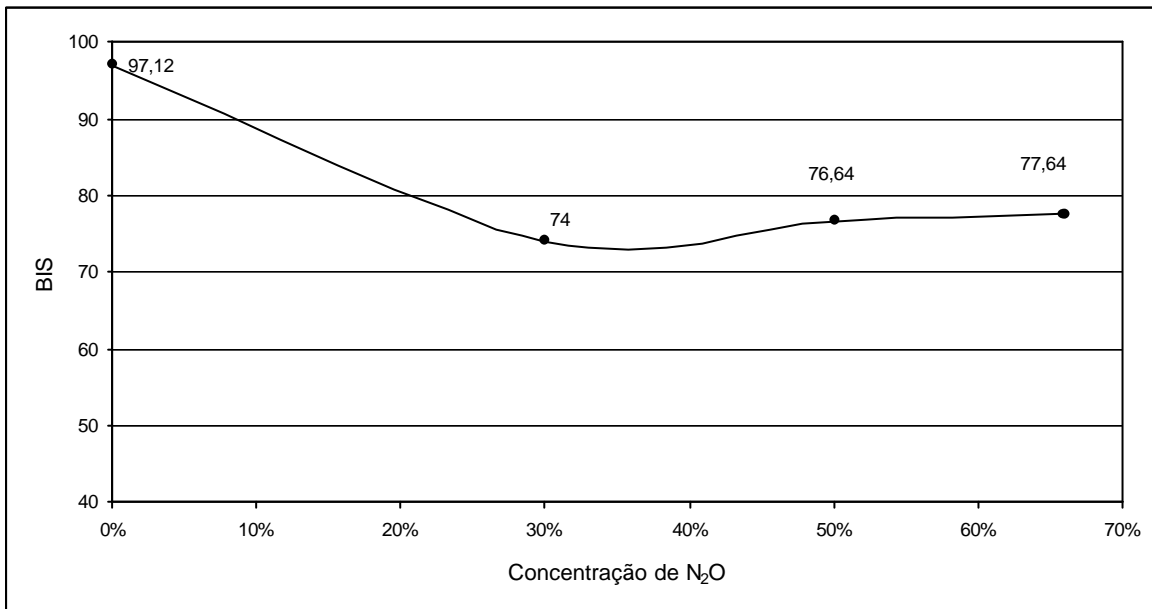


Figura 2 – Variação do Valor Médio do BIS com Óxido Nitroso (N_2O) como Agente Único ($p < 0,001$ entre o valor basal e na F_A 30% de óxido nitroso)

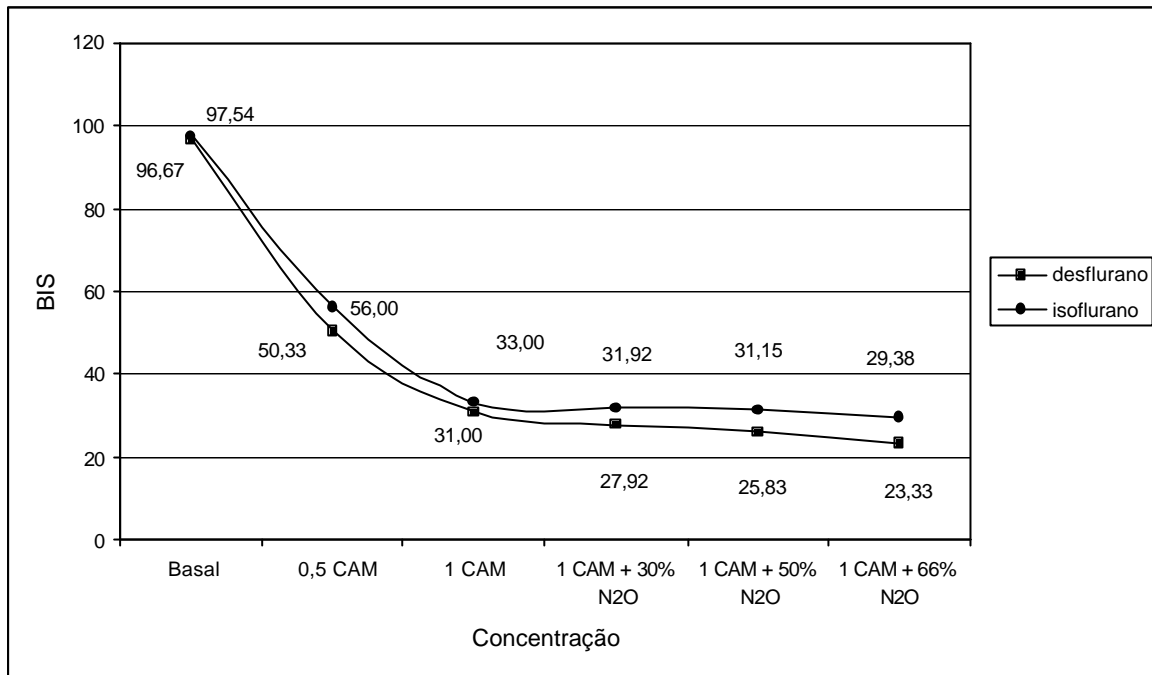


Figura 3 – Variação do Valor do BIS com Óxido Nitroso associado a Isoflurano e Desflurano ($p < 0,001$ entre o valor basal e F_A de 0,5 CAM e entre o valor basal de F_A 1 CAM)

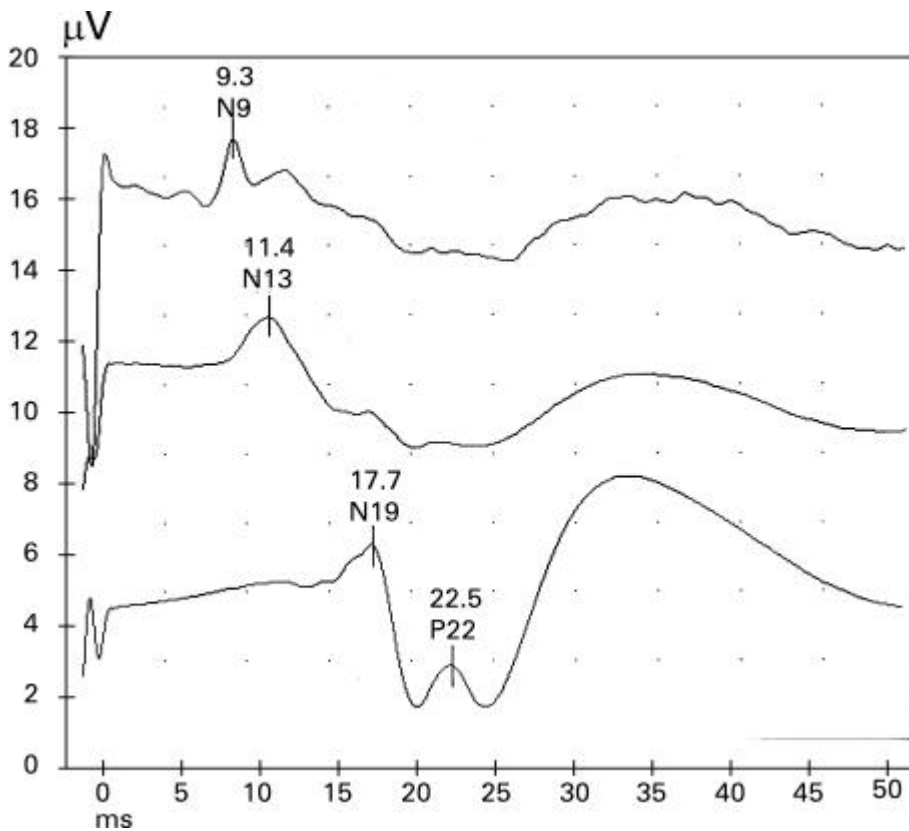


Figura 4 – Ondas do PESS (N9, N13, N19, P22) Valor Basal (antes da Administração do Óxido Nitroso)

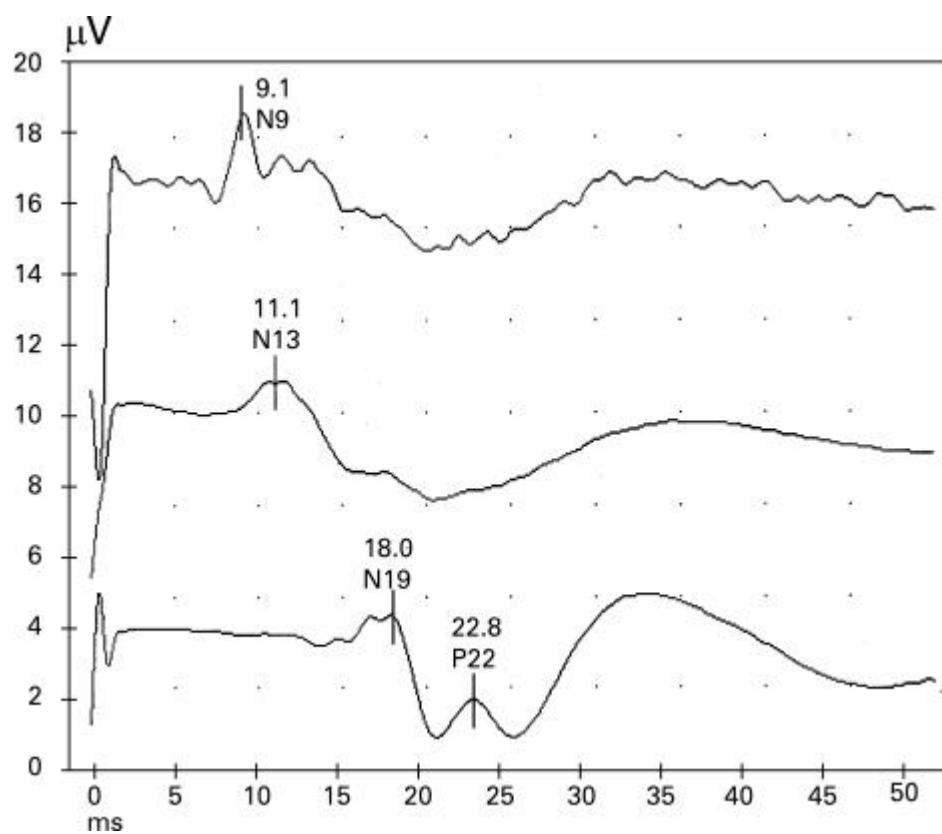


Figura 5 – Ondas do PESS (N9, N13, N19, P22). Paciente com FA de Óxido Nitroso 66%. Verifica-se uma Pequena Redução na Amplitude da N13 e uma Redução Maior na Amplitude N19 e P22.

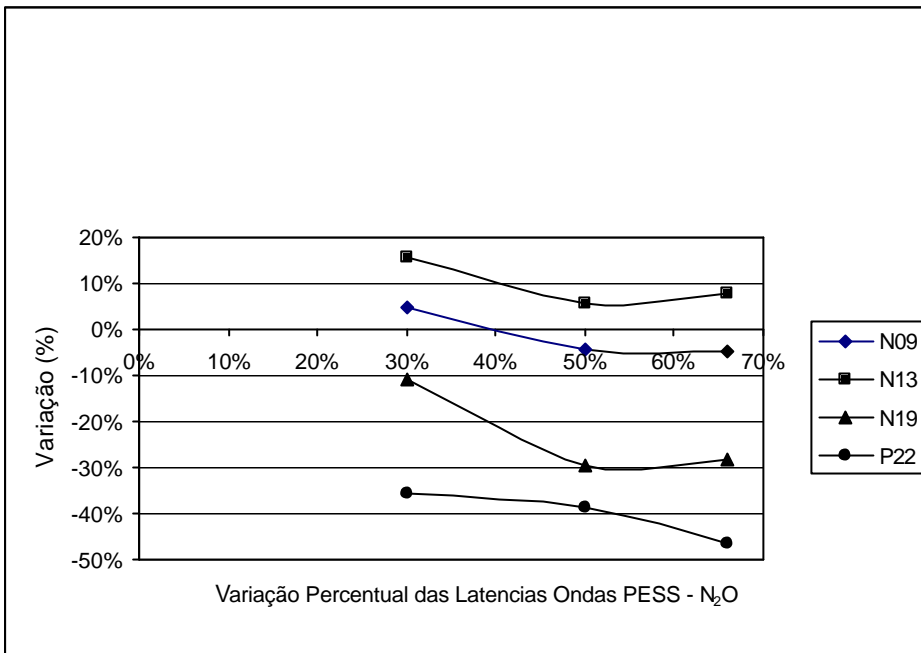


Figura 6 – Variação Percentual da Amplitudes das Ondas PESS com Óxido Nitroso Administrado como Agente Único ($p > 0,001$ entre o Valor Basal e a F_A de 30, 509 e 66% na Amplitude da N₂O (agente único)

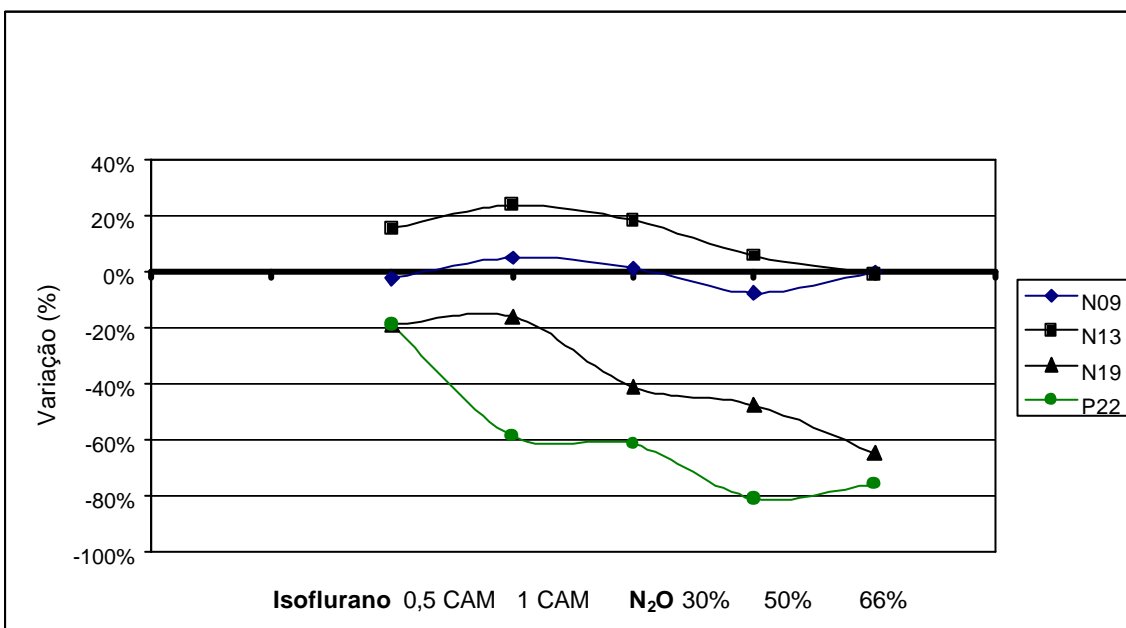


Figura 7 - Variação Percentual da Amplitude das Ondas PESS com Isoflurano Administrado como Agente Único e Associado ao Óxido Nitroso.

($p = 0,15$ comparando 1 CAM a 1 CAM associado a 30% de óxido nitroso)

($p < 0,06$ comparando 1 CAM a 1 CAM associado a 50% de óxido nitroso)

($p < 0,001$ comparando 1 CAM a 1 CAM associado a 66% de óxido nitroso)

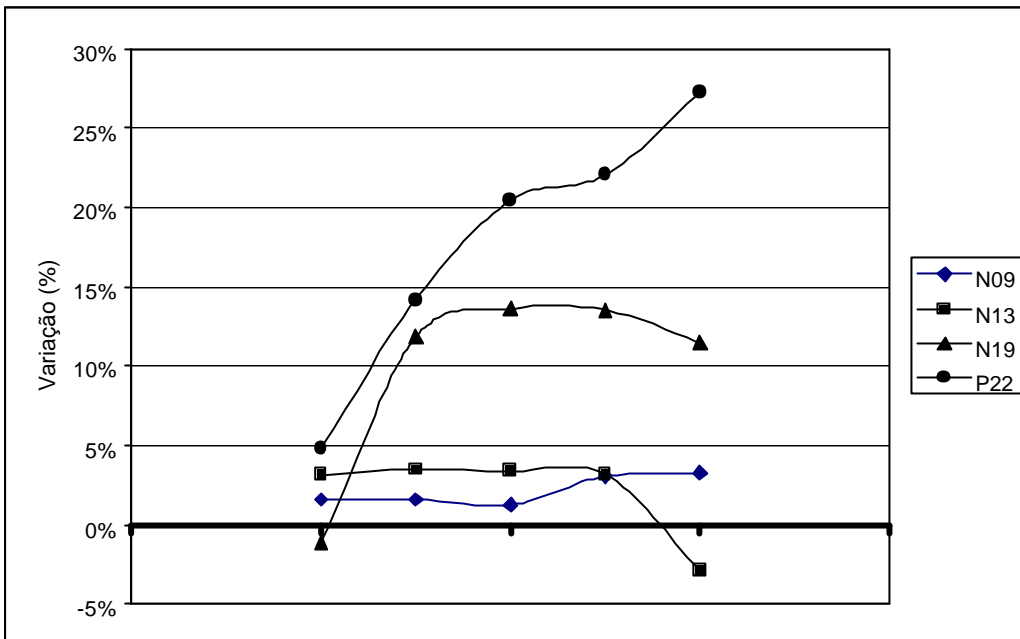


Figura 8 – Variação Percentual da Latência das Ondas do PESS com Isoflurano Administrado como Agente Único e Associado ao Óxido Nitroso

($p = 0,043$ com F_A 30% de óxido nitroso; $p = 0,013$ com F_A 50% de óxido nitroso e $p = 0,066$ com F_A de 66% de óxido nitroso)

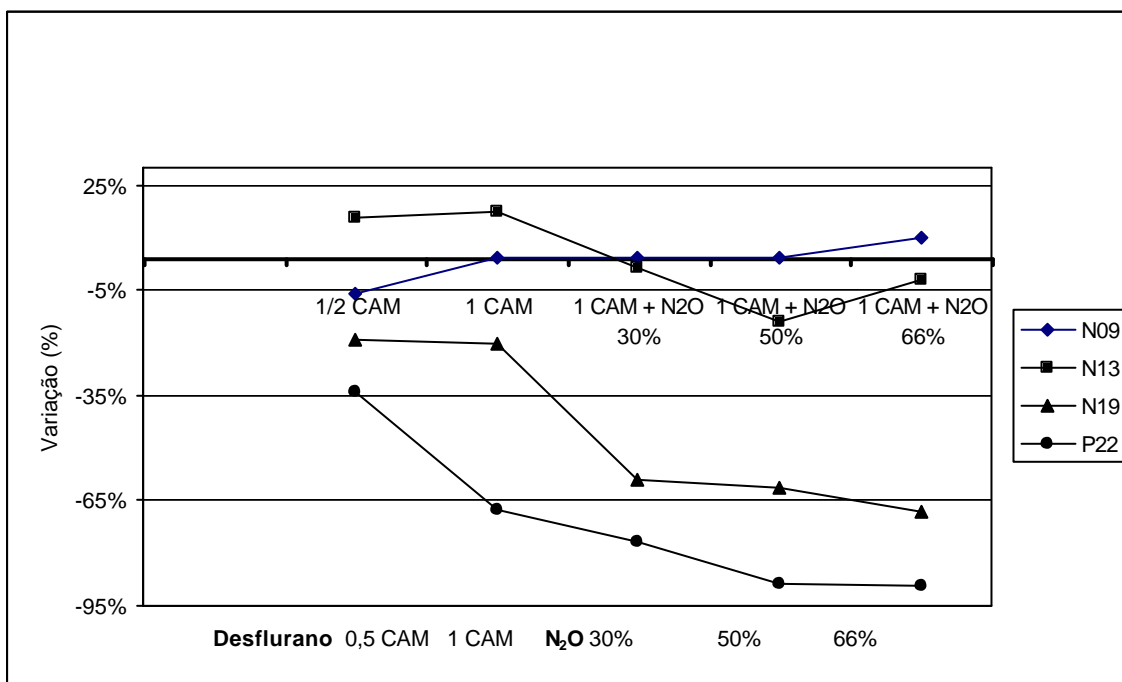


Figura 9 – Variação Percentual da Amplitude das Ondas PESS com Desflurano Administrado como Agente Único e Associado ao Óxido Nitroso

($p = 0,03$ com F_A 30% de óxido nitroso; $p = 0,05$ com F_A 50% de óxido nitroso e $p = 0,04$ com F_A 66% de óxido nitroso).

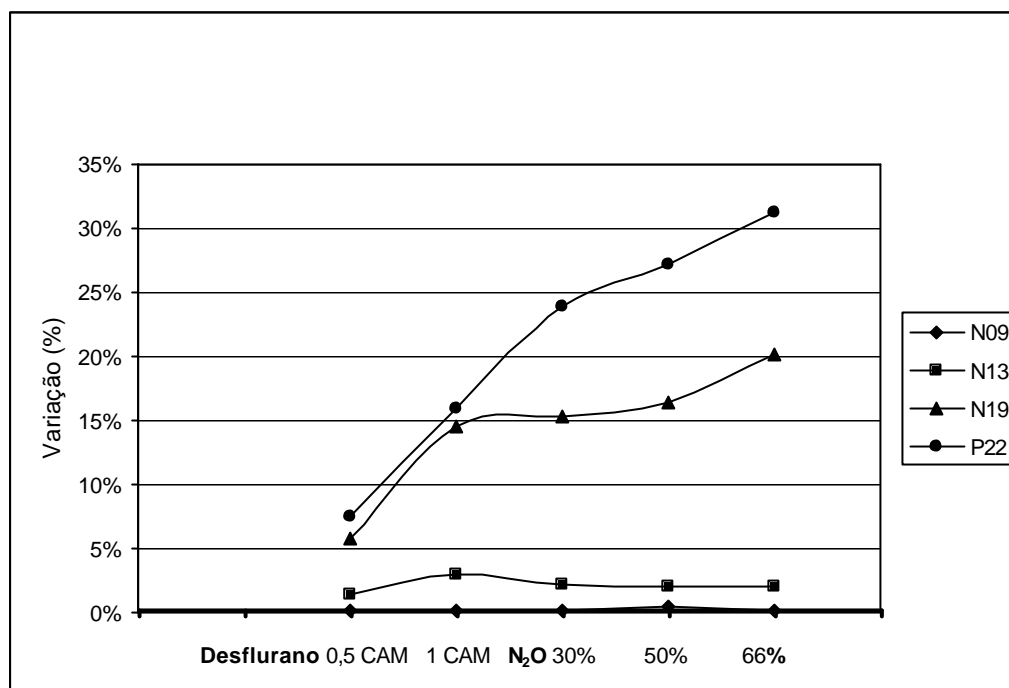


Figura 10 – Variação Percentual da Latência das Ondas PESS com Desflurano Administrado como Agente Único e Associado ao Óxido Nitroso

($p = 0,005$ com F_A 30%; $p = 0,007$ com F_A 50% e $p = 0,009$ com F_A 66% de óxido nitroso)

REFERÊNCIAS

01. Hornbein TF, Eger EI II, Winter PM et al – The minimum alveolar concentration of nitrous oxide in man. *Anesth Analg*, 1982;61:553-556.
02. Eger II EI, Brandstater B, Saidman LJ et al – Equipotent alveolar concentrations of methoxyflurane, halothane, diethyl ether, fluoxene, cyclopropane, xenon and nitrous oxide in the dog. *Anesthesiology*, 1965;26:771-777.
03. Zancy JP – Time course of effects of brief inhalations of nitrous oxide in normal volunteers. *Addiction*, 1994;89:831-839.
04. Frost E – A history of nitrous oxide, em Eger II EI – Nitrous Oxide/N₂O. New York, Elsevier, 1985;1-22.
05. Eger II EI, Larson Jr CP - Anaesthetic solubility in blood and tissues: values and significance. *Br J Anaesth*, 1964;36:140-149.
06. Saidman LJ, Eger II EI– Effect of nitrous oxide and of narcotic premedication on the alveolar concentration of halothane required for anesthesia. *Anesthesiology*, 1964;25:302-306.
07. Thornton JA, Fleming JS, Goldberg AD et al – Cardiovascular effects of 50% nitrous oxide and 50% oxygen mixture. *Anaesthesia*, 1973;28:484-489.
08. Eger II EI – MAC, em: Eger II EI – Nitrous Oxide/N₂O. New York, Elsevier, 1985:57-67.

09. Porkkala T, Jäntti V, Kaukinen S et al – Nitrous oxide has different effects on the EEG and somatosensory evoked potentials during isoflurane anesthesia in patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997;41:497-501.
10. Sebel PS, Flynn PJ, Ingram DA – Effect of nitrous oxide on visual, auditory and somatosensory evoked potentials. *Br J Anaesth*, 1984;56:1403-1407.
11. Clark DL, Rosner BS – Neurophysiologic effects of general anesthetics: I. The electroencephalogram and sensory evoked responses in man. *Anesthesiology*, 1973;38:564-582.
12. Horkey J, Bustillo F, Norton ML – Evaluation of the effects of nitrous oxide in man. *Anesth Prog*, 1973;20:16-19.
13. Levy WJ – Effect of epoch length on power spectrum analysis of the EEG. *Anesthesiology*, 1987;66:489-495.
14. Eger II EI, Lampe GH, Wauk LZ et al – Clinical pharmacology of nitrous oxide: an argument for its continued use. *Anesth Analg*, 1990;71:575-585.
15. Eger II EI – Respiratory Effects of Nitrous Oxide, em: Eger II EI – Nitrous Oxide/N₂O. New York, Elsevier, 1985:109-123.
16. Kearse L, Rosow P, Sebel P et al – The bispectral index correlates with sedation/hypnosis and recall: comparison using multiple agents. *Anesthesiology*, 1995;83:A507.
17. Flaishon R, Windsor A, Sigl J et al - Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and the isolated forearm technique. *Anesthesiology*, 1997;86:613-619.
18. Rampil IJ, Kim J, Lenhardt R et al – Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology*, 1998;89:671-677.
19. Barr G, Jakobsson JG, Öwall A et al – Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1999;82:827-830.
20. Glass PS, Bloom M, Kearse L et al – Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil. *Anesthesiology*, 1997;86:836-847.
21. Detsch O, Schneider G, Kochs E et al – Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increases in the EEG bispectral index in surgical patients. *Br J Anaesth*, 2000;84:33-37.
22. Yli-Hankala A, Lindgren L, Porkkala T et al – Nitrous oxide-mediated activation of the EEG during isoflurane anaesthesia in patients. *Br J Anaesth*, 1993;70:54-57.
23. Sebel P, Lang E, Rampil L et al – A multicenter study of bispectral encephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg*, 1997;84:891-899.
24. Kearse LA, Rosow C, Zaslavsky A et al – Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology*, 1998;88:25-34.
25. Lam AM, Sharar SR, Mayberg TS et al – Isoflurane compared with nitrous oxide anaesthesia for intraoperative monitoring of somatosensory-evoked potentials. *Can J Anaesth*, 1994;41:295-300.

26. Samra SK, Vanderzant CW, Domer PA et al – Differential effects of isoflurane on human median nerve somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology*, 1987;66:29-35.
27. Sloan TB, Koht A – Depression of cortical somatosensory evoked potentials by nitrous oxide. *Br J Anaesth*, 1985;57:849-852.
28. Thornton C, Creagh-Barry P, Jordan C et al – Somatosensory and auditory evoked responses recorded simultaneously: differential effects of nitrous oxide and isoflurane. *Br J Anaesth*, 1992;68:508-514.
29. Pathak KS, Amadio M, Kalamchi A et al – Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on somatosensory evoked potentials during nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 1987;66:753-757.
30. Peterson DO, Drummond JC, Todd MM – Effects of halothane, enflurane, isoflurane, and nitrous oxide somatosensory evoked potentials in humans. *Anesthesiology* 1986;65:35-40.
31. Schindler E, Muller M, Zickmann B et al – Modulation of somatosensory evoked potentials under various concentrations of desflurane with and without nitrous oxide. *J Neurosurg Anesthesiol*, 1998;10:218-223.
32. Lam AM, Manninen PH, Ferguson GG et al – Monitoring electrophysiological function during carotid endarterectomy: a comparison of somatosensory evoked potentials and conventional EEG. *Anesthesiology*, 1991;75:15-21.
33. Costa VV, Saraiva RA, Almeida AC et al – The effect of nitrous oxide on the inhibition of somatosensory evoked potentials by sevoflurane in children. *Anaesthesia*, 2001;56:202-207
34. Mason DG, Higgins D, Boyd SG et al – Effects of isoflurane anaesthesia on the median nerve somatosensory evoked potential in children. *Br J Anaesth*, 1992;69:562-566.
35. Stejaskal L, Traunicek K, Sourek V et al – Somatosensory evoked potentials in deep hypothermia. *Appl Neurophysiol*, 1980;43:1-7.
36. Dubois M, Coppola R, Buchsbaum MS et al – Somatosensory evoked potential during whole body hyperthermia in human. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1981;52:157-162.
37. Angel A - Central neuronal pathways and the process of anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1993;71:148-163.
38. Roald OK, Forsman M, Heier MS et al – Cerebral effects of nitrous oxide when added to low and high concentrations of isoflurane in the dog. *Anesth Analg*, 1991;72:75-79.
39. Algotsson L, Messeter K, Rosén I et al – Effects of nitrous oxide on cerebral haemodynamics and metabolism during isoflurane anaesthesia in man. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1992;36:46-52.