

Mecanismo de Ação dos Anestésicos Inalatórios *

Action Mechanism of Inhalational Anesthetics

Renato Ângelo Saraiva, TSA¹

RESUMO

Saraiva RA - Mecanismo de Ação dos Anestésicos Inalatórios

Justificativa e Objetivos - Estudos clínicos e experimentais têm sido desenvolvidos para identificar os locais onde os anestésicos (inalatórios) atuam e para determinar quais as alterações funcionais que esses fármacos produzem nas estruturas do sistema nervoso central determinantes do estado de anestesia que é observado clinicamente. O objetivo deste trabalho é descrever os resultados obtidos por vários autores em estudos clínicos e experimentais realizados recentemente na tentativa de esclarecer os mecanismos de ação dos anestésicos inalatórios no sistema nervoso central.

Conteúdo - Para facilitar a compreensão dos complexos mecanismos de ação dos anestésicos inalatórios no sistema nervoso central, eles foram divididos em três níveis: o macroscópico, o microscópico e o molecular. Recentemente um grupo de autores descreveram estes mecanismos de ação em: orgânicos, celulares, e inibidores da entropia. Estes mecanismos tentariam explicar o estado de anestesia que teria como característica a capacidade de prover ao paciente duas ações principais: 1) imobilidade, inibição da resposta a estímulos nociceptivos; e 2) amnésia. Outros efeitos (desejáveis) também são obtidos pela administração de anestésicos: analgesia e hipnose. Entretanto, tais efeitos seja isoladamente ou juntos, não definem o estado de anestesia. Embasados nestes conceitos, este grupo adota e divulga a classificação dos anestésicos em: 1) anestésicos completos, os que produzem imobilidade e amnésia; e 2) incompletos ou não imobilizantes, os que não produzem imobilidade mas produzem amnésia.

Conclusões - De acordo com os resultados de vários estudos realizados recentemente, provavelmente a amnésia e a inconsciência ocorrem pela ação do anestésico predominantemente no cérebro, enquanto a imobilidade, ou seja, a inibição da resposta ao estímulo nociceptivo por movimento, seria pela ação do anestésico preferencialmente e inicialmente na medula espinhal. Estas ações ocorrem por inibição da transformação de energia (entropia) que forma os potenciais de ação nas células (fibras) nervosas, especialmente nas sinapses.

UNITERMOS: ANESTÉSICOS, Inalatórios

SUMMARY

Saraiva RA - Action Mechanism of Inhalational Anesthetics

Background and Objectives - Clinical and experimental studies have been developed to identify inhalational anesthetics action sites to determine clinically observed functional changes produced on central nervous system structures responsible for the anesthetic status. This study aimed at reviewing results obtained by several authors in recent clinical and experimental studies in an attempt to explain action mechanisms of inhalational anesthetics on the central nervous system.

Contents - To help understanding the complex action mechanisms of inhalational anesthetics on the central nervous system, these were divided in three levels: macroscopic, microscopic, and molecular. A group of authors have recently divided those action mechanisms in: organic, cellular, and entropy inhibitors. These mechanisms would try to explain the anesthetic status able to provide patients with two major reactions: 1) immobility in response to noxious stimuli and 2) amnesia. Other desirable effects, such as analgesia and hypnosis are also obtained by inhalational anesthesia, however such effects per se or in combination, do not define the anesthetic status. Based on those concepts, this group classifies inhalational anesthetics as: 1) complete anesthetics, or providing immobility and amnesia; and 2) incomplete anesthetics, or not providing immobility, but providing amnesia.

Conclusions - According to several recent studies, it is possible that amnesia and unconsciousness are a consequence of the anesthetic action predominantly on the brain, while immobility, that is, inhibition of motor response to noxious stimuli, would be a consequence of the preferential and initial anesthetic action on the spinal cord. These actions occur by energy transformation inhibition (entropy) generating action potentials in nervous cells (fibers), particularly the synapses.

KEY WORDS - ANESTHETICS, Inhalational

INTRODUÇÃO

Ação farmacológica dos anestésicos é descrita com base nos seus efeitos clínicos. No entanto, o seu mecanismo até hoje não é explicado de forma clara e objetiva e por esta razão não é de fácil compreensão. Atualmente, estudos clínicos e experimentais têm sido desenvolvidos para identificar os locais onde os anestésicos atuam e quais as alterações funcionais que estes fármacos produzem nas estruturas do sistema nervoso central (SNC) seriam determinantes do estado de anestesia que é observado clinicamente.

A inalação de um agente anestésico por alguns minutos em determinada concentração certamente deixará o indivíduo inconsciente e sem reagir a estímulos dolorosos. Para compreender a ação deste fármaco através de ampla consulta à literatura, encontramos uma variedade muito grande de publicações em que são mostradas as ações sobre o córtex cerebral explicadas pelas alterações nas ondas do eletroencefalograma. São também descritas ações sobre o tronco cere-

* Recebido do (Received from) Hospital Sarah Brasília, Brasília, DF
1. Coordenador de Anestesiologia da Rede Sarah de Hospitais do Aparelho Locomotor; Professor Titular do Centro de Ensino e Formação da Associação das Pioneiras Sociais (Universidade Sarah); Professor Titular da Universidade de Brasília

Apresentado (Submitted) em 09 de abril de 2001
Aceito (Accepted) para publicação em 18 de julho de 2001

Correspondência para (Mail to):
Dr. Renato Ângelo Saraiva
Coordenação da Anestesiologia
SMHS Quadra 501 Conjunto:A
70335-901 Brasília, DF

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2002

bral, desde o sistema reticular ativador ascendente (SRAA) ao hipotálamo, tálamo e medula espinhal.

No passado existia um conceito de que baixas concentrações dos anestésicos desenvolveriam um estado de inconsciência ou hipnose, que quando mais elevadas produziriam o relaxamento muscular e a imobilidade. Atualmente sabe-se que os vários anestésicos podem ter ações farmacológicas diferentes em baixas concentrações, de acordo com as suas características. Recentemente isto foi demonstrado utilizando-se não só anestésicos de uso clínico, mas também agentes ainda em fase experimental.

Estas ações estão compreendidas no campo da farmacodinâmica, ou seja, a explicação de uma alteração fisiológica para obtenção de um determinado estado clínico pela ação de um fármaco sobre uma estrutura do SNC. Há relatos de estudos experimentais que tentam descrever os mecanismos celulares e também moleculares que poderiam inibir a transmissão do impulso nervoso e produzir o estado de anestesia.

Sendo a análise destes mecanismos bastante complexa, para facilitar sua compreensão foram divididos em três níveis: o macroscópico, o microscópico e o molecular¹. Recentemente alguns autores descreveram estes mecanismos de ação em orgânicos, celulares e inibitórios da entropia²⁻⁴, na tentativa de explicar o estado de anestesia que teria como característica a capacidade de prover ao paciente apenas duas ações principais: 1) imobilidade, inibição da resposta a estímulos nociceptivos; e 2) amnésia. Outros efeitos igualmente desejáveis também são obtidos pela administração dos anestésicos: analgesia e hipnose. Entretanto, estes últimos, em conjunto ou isoladamente, não definem o estado de anestesia⁵.

Estes conceitos foram o fundamento para a classificação adotada e divulgada da seguinte forma: 1) anestésicos completos, os que produzem imobilidade e amnésia; e 2) não imobilizantes ou incompletos, os que não produzem imobilidade mas produzem amnésia^{3,6}.

AÇÕES ORGÂNICAS

Os agentes anestésicos têm nas estruturas do SNC os seus locais de ação primária (principal). Há relatos de que estes fármacos atuam em diferentes sítios orgânicos do SNC. Tem sido difícil explicar de modo específico o local onde se inicia a descontinuidade da condução do impulso nervoso para produzir amnésia, inconsciência e imobilidade; no entanto, estudos experimentais recentes mostram evidências sobre este complexo processo.

Ação sobre o Cérebro

Antigamente imaginava-se que os anestésicos gerais atuavam apenas sobre o cérebro e o estado de anestesia era simplesmente a resultante desta ação farmacológica em maior ou menor intensidade.

Na realidade existem razões bastante compreensíveis para a aceitação deste conceito. O tronco cerebral e todos os órgãos anexos componentes do encéfalo eram considerados como cérebro. Atualmente sabe-se que embora a ação dos anestésicos sobre o cérebro seja muito discutida, sendo este órgão o principal local de integração de informações, é possível que estes fármacos atuem sobre as suas estruturas, especialmente nas sinapses, interferindo na memória e no estado de alerta. No entanto, não há evidências da inibição das atividades corticais de forma completa por agentes anestésicos. Por outro lado, demonstra-se que algumas sinapses podem ser inibidas e outras excitadas por anestésicos diferentes⁷⁻⁹.

Estudo experimental em caprinos¹⁰ mostrou que a concentração alveolar de isoflurano para produzir o efeito inibidor da resposta motora ao estímulo doloroso é mais do que o dobro quando o cérebro é preferencialmente anestesiado em relação à anestesia distribuída para todo o corpo. Neste modelo experimental, usando um *bypass* parcial com circulação preferencial para o cérebro, foi necessária a concentração alveolar de 2,9% de isoflurano para inibir a resposta de movimentos ao estímulo doloroso, enquanto que com a circulação normal, a concentração alveolar de 1,3% foi suficiente. Concluiu-se que as estruturas subcorticais, incluindo a medula espinhal, são muito importantes na resposta motora ao estímulo doloroso.

Foi demonstrado experimentalmente em ratos que a inibição anestésica à resposta por movimento ao estímulo nociceptivo independe da estrutura do córtex cerebral¹¹. Os ratos foram anestesiados com isoflurano a concentração alveolar de 1,3%, obtendo-se inibição da resposta motora ao estímulo nociceptivo. Após aspirar a córtex cerebral, obteve-se com quase a mesma concentração (1,26%) inibição da resposta motora a estímulos nociceptivos. As concentrações alveolares eram estabelecidas após administração crescente, pesquisando inibição aos movimentos como resposta aos estímulos nociceptivos.

Anestésicos considerados não imobilizantes ou incompletos têm ação pouco pronunciada e bem seletiva sobre as estruturas do SNC.

Os anestésicos completos imobilizantes, como isoflurano, são eficientes para inibir o aprendizado condicionado ao medo e deprimir o potencial evocado auditivo de média latência (PEAML), enquanto os não imobilizantes, como o diclorohexafluorciclobutano, interferem no aprendizado mas não alteram o PEAML. Isto foi demonstrado experimentalmente em ratos³. Em outro estudo foi verificado que o isoflurano altera a termorregulação em ratos, enquanto o diclorohexafluorciclobutano não¹².

Sabe-se que o potencial evocado auditivo é conduzido pelo tronco cerebral via lemnisco e SRAA. A termorregulação tem controle subcortical, enquanto o aprendizado depende da memória que tem coordenação no cérebro.

Pelos relatos acima citados, é compreensível que áreas do cérebro associadas à memória e à consciência sejam mais sensíveis aos anestésicos inalatórios do que áreas subcorticais associadas à transmissão e controle de outras funções

como a aferência auditiva, assim como termorregulação (tronco cerebral) e o movimento estimulado (medula). Em conseqüência pode-se admitir que a amnésia e a inconsciência ocorrem como resultado da ação do anestésico no cérebro, sendo que a concentração alveolar mínima (CAM) necessária para obtê-las é aproximadamente 25 a 40% da necessária para suprimir a resposta motora ao estímulo doloroso no cérebro¹⁰.

Ação Subcortical

Há evidências da ação dos anestésicos sobre o Sistema Reticular Ativador Ascendente (SRAA). Sendo esta estrutura muito importante no estado de vigília, é compreensível que os fármacos que induzem o sono e a inconsciência possam ter ação sobre a mesma. Entretanto não há evidências experimentais de que seja o único ou mesmo o local principal da ação dos anestésicos.

Estudos experimentais mostram a importância dos neurônios da estrutura CA1 do hipocampo na memória anterógrada e em conseqüência a amnésia relacionada a fatos recentes, sob ação de anestésicos inalatórios^{2,13,14}. Além disto deve ser lembrado que o tálamo há muito tempo é considerado como órgão integrante das vias ascendentes (sensibilidade), sendo admitido que o centro de percepção da dor é parte de sua estrutura que tem conexões com a córtex cerebral onde a sensibilidade dolorosa é conscientizada e classificada. A ação analgésica dos anestésicos gerais se relaciona com a inibição da sensibilidade dolorosa a nível talâmico. Há também relatos sobre a ação dos anestésicos sobre outras estruturas do encéfalo. Estudos realizados em coelhos mostraram a ação inibitória de agentes inalatórios e venosos sobre o potencial evocado no bulbo olfatório, com estímulos feitos no trato olfatório lateral^{7,8}.

Ação sobre a Medula Espinhal

Atualmente existem muitos trabalhos experimentais que mostram evidências da ação dos anestésicos completos, os imobilizantes, sobre a medula espinhal. Admite-se inclusive que a ação imobilizante destes agentes se processa inicialmente e principalmente nas estruturas medulares². Estudo realizado em caprinos relata que o isoflurano atua na medula espinhal dificultando a transmissão do impulso nervoso para o tálamo e córtex cerebral, podendo contribuir para estados finais da anestesia como amnésia e inconsciência¹⁵. Um outro estudo, em ratos, concluiu que a resposta somática motora e a sensibilidade ao isoflurano é inalterada após a perda aguda dos controles cortical, subcortical e bulbar (secção medular em C7). Esta observação sugere que o local da inibição da resposta motora pode ser a medula espinhal¹⁶.

Sendo a medula um órgão que recebe estímulos e envia resposta à maior parte do corpo, obviamente a sua estrutura dispõe de receptores específicos e não específicos de neurotransmissores, onde certamente se processa a inibição do impulso nervoso.

Eletroneuromonitorização da Anestesia e as Evidências do Mecanismo de Ação dos Anestésicos Gerais

Os anestésicos alteram a amplitude e a latência das ondas do eletroencefalograma (EEG), comprovando que há ação destes fármacos sobre a córtex cerebral.

A análise bispectral do EEG é expressa pelo índice bispectral (BIS) que tem valores de 0 a 100, sendo que 100 corresponde ao máximo de vigília e 0 ao máximo de inconsciência (hipnose). Durante o estado anestésico o BIS está sempre abaixo de 50, geralmente em torno de 40. Ao despertar está próximo a 90¹⁷.

O potencial evocado somatossensitivo (PESS) pode ser alterado pela ação de anestésicos, especialmente os inalatórios. Deste modo pode ser utilizado para estudar a ação destes agentes em diferentes partes do sistema nervoso central¹⁸.

Estudos clínicos e experimentais realizados em vários centros permitem afirmar que; 1) Os anestésicos completos reduzem significativamente os valores do BIS e inibem o PESS. São os que têm ação amnésica hipnótica e imobilizante; 2) Os anestésicos considerados incompletos não têm ação pronunciada sobre o PESS. No entanto reduzem o BIS significativamente¹⁷⁻¹⁹.

Examinando a ação dos anestésicos sobre as ondas do PESS, verifica-se que estes atuam mais acentuadamente no cérebro ondas (N19 e P22), tendo uma moderada ação sobre a medula (onda N13). É possível que a ação se inicie na medula, ainda que a ligação entre o agente e o receptor da fibra nervosa a nível medular não seja muito forte. No entanto, ela existe e é responsável pela ação imobilizante do anestésico, enquanto a inibição sobre o cérebro se relaciona com hipnose e amnésia. (Figuras 1, 2A e 2B).

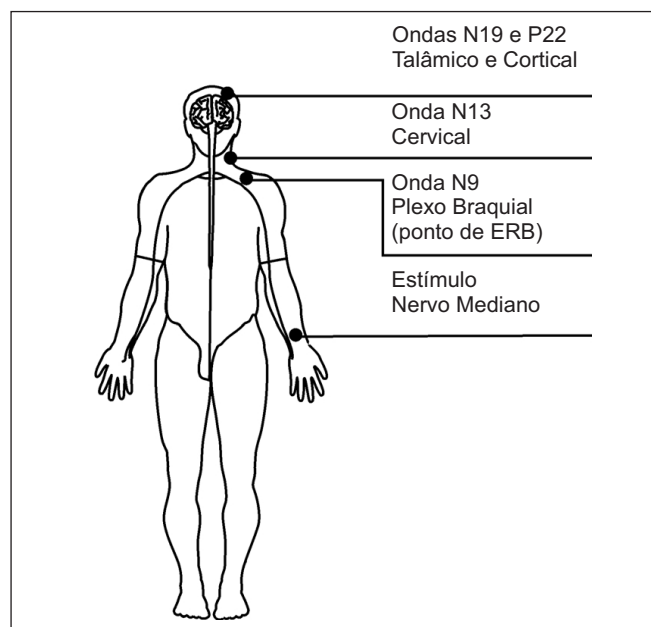


Figura 1 - Diagrama do Estímulo Elétrico Periférico (nervo mediano) Evocado no Sistema Nervoso Central

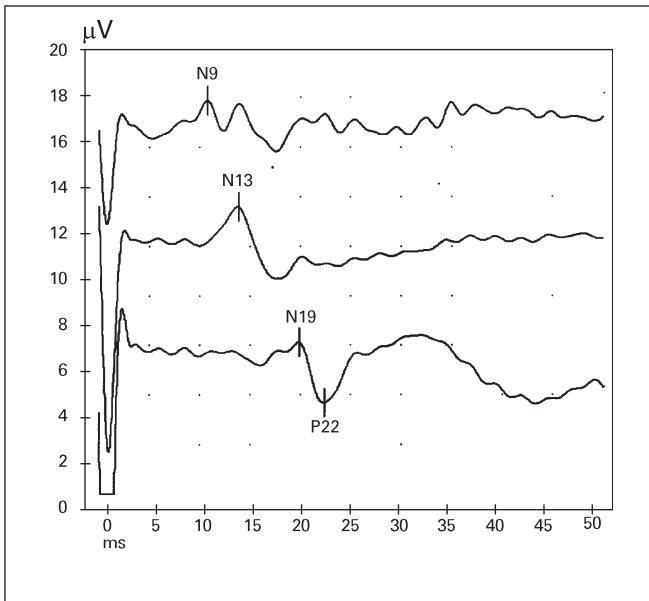


Figura 2A - Ondas do PESS com o Paciente Acordado

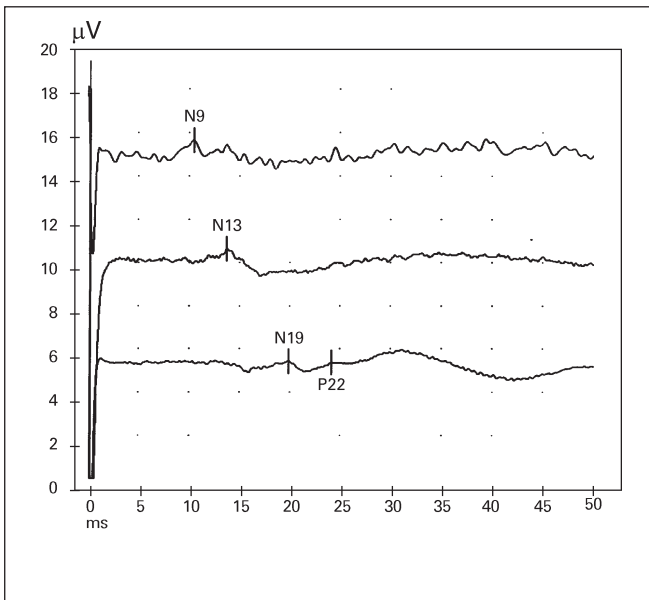


Figura 2B - Ondas do PESS com o Paciente Anestesiado (Desflurano 1 CAM)

AÇÕES CELULARES

Os neurônios têm axônios (longos) e dendritos (curtos). Estes se interligam com outras fibras através das sinapses, podendo ser monossinapses, quando o axônio é único e se liga a outro ou a um dendrito; ou polissinapse quando há vários axônios do mesmo neurônio ligando-se a outros ou a vários dendritos do neurônio seguinte.

A fibra pré-sináptica contém os neurotransmissores que ficam armazenados nas vesículas sinápticas e são liberados

por ação iônica da corrente elétrica que propaga o impulso nervoso, dirigindo-se para a fibra pós-ganglionar para interagir com os receptores e dar continuidade à transmissão do impulso. As ações farmacológicas dos agentes anestésicos sobre a fibra pré-sináptica são geralmente inibitórias sobre a liberação do neurotransmissor das vesículas, ou mesmo destruindo sua molécula.

Na fibra pós-sináptica, onde estão os receptores dos neurotransmissores, a ação destes fármacos se dá principalmente por bloqueio da condução do estímulo nervoso no receptor. O GABA (ácido gama aminobutírico) é o mais importante neurotransmissor inibidor do SNC dos mamíferos. Ele é alvo de uma grande variedade de agentes farmacológicos que têm ação depressora sobre o SNC.

Há relatos sobre a ação estimulante dos anestésicos sobre o GABA, especialmente o GABA_A, que está ligado à condução do íon cloro (Cl⁻). O GABA_A aumenta a permeabilidade da membrana para entrada do cloro, facilitando a hiperpolarização dos neurônios. O GABA_B está ligado ao íon potássio (K⁺) que ativa o 2º mensageiro na propagação do impulso nervoso, não tendo relação com a ação de inibição^{20,21}.

A movimentação dos neurotransmissores em direção aos complexos receptores / canais, ocorrem na fenda sináptica. O local específico pode ser próximo à parte da membrana revestida de proteína e água (interface)^{22,23} ou outro local apropriado da estrutura protéica da membrana.

INIBIÇÃO DA ENTROPIA CELULAR

A entropia celular e os mecanismos moleculares na formação e na condução do impulso nervoso.

As moléculas e íons dos líquidos corporais estão em constante movimento. Esta movimentação constitui o calor. Quanto maior for a movimentação, maior será a temperatura. Moléculas e íons se difundem através das membranas celulares²⁴.

A difusão é dependente do movimento (energia) molecular, que depende das forças eletrostáticas e nucleares das moléculas que estão em contato, quer de atração ou de repulsão. Assim as moléculas se movimentam e os íons (pulam) entre outras, em variadas direções, bilhões de vezes por segundo (entropia).

A difusão pode ser simples, através da atração e repulsão elétrica, ou facilitada (mediada) por carreador. Neste último caso, a substância necessita de proteína carreadora específica para facilitar a difusão de um lado para o outro da membrana. Isto ocorre por exemplo com os receptores específicos de determinados transmissores e também no processo de entrada de glicose na célula que é facilitada pela insulina.

O transporte ativo é feito quando não existe gradiente eletroquímico. O ATP por ação da ATPase forma ADP e a energia (iônica) utilizada para levar Na⁺ para fora da célula e introduzir o K⁺ (contra corrente). É a chamada bomba iônica, sendo a bomba de Na⁺ e K⁺ a mais estudada. Atualmente também as bombas de Ca⁺⁺ e de Cl⁻ estão razoavelmente estudadas.

A despolarização da membrana ocorre quando esta fica muito permeável ao Na^+ e o estado polarizado de -90mV é perdido com o potencial de membrana variando para o positivo $+35$ a $+60\text{mV}$. Isto é despolarização.

A repolarização acontece com a saída de Na^+ e a entrada de K^+ na célula retornando à carga negativa -90mV . Estas variações sucessivas do Potencial de Membrana formam o Potencial de Ação, que transmitem o impulso nervoso.

Outros íons participam no potencial de ação. A bomba de Cálcio (Ca^{++}) dirige este íon do interior para o exterior da célula. Os canais de Ca^{++} são voltagem eletrodependentes. Estes canais são bem mais lentos do que os de Na^+ . Nos músculos lisos os canais de cálcio são mais freqüentes especialmente no coração e vasos.

Os íons cloro (Cl^-) vazam pela membrana em repouso de modo idêntico ao K^+ e Na^+ . A bomba deste íon funciona pouco, sendo mais freqüente na fibra nervosa. Quando a fibra está com -90mV em seu interior esta voltagem impede a entrada de Cl^- . Este íon se difunde para o interior da célula em pequenas quantidades. O movimento deste íon serve para alterar sucessivamente a voltagem de membrana durante o potencial de ação. O GABA_A interfere neste movimento.

A produção e a propagação do potencial de ação são feitos através da passagem dos íons Na^+ para o interior da fibra. Este processo pode ser desencadeado por estímulos mecânicos, elétricos e químicos, que podem transformar energia e mobilizar os íons. A entrada de Na^+ na célula desfaz a hiperpolarização (-90mV) e promove a despolarização ($+35\text{mV}$) que é seguida da repolarização por entrada de K^+ , e mais especificamente na fibra nervosa, o Cl^- , por interferência do GABA_A . Estas variações elétricas que ocorrem continuamente geram o potencial de ação.

O potencial de ação gerado em qualquer ponto da membrana excita regiões adjacentes do ponto excitado. Há movimentação de íons (elétrons) que vai atingindo toda a fibra (propagação).

A Inibição da Entropia Celular pelos Anestésicos

Nos parágrafos anteriores foram descritos os mecanismos formadores da entropia celular que desencadeiam os potenciais de ação e suas sucessivas propagações ao longo da fibra nervosa. Resta agora descrever as possíveis formas como os anestésicos podem inibir a entropia celular e a conseqüente parada na condução do impulso nervoso.

Primeiramente deve-se compreender quais as forças que produzem a interação entre a molécula do anestésico e a molécula do local da fibra nervosa onde ele se fixa para agir. Em seguida, por que estas interações modificam as funções destes locais da fibra nervosa, resultando em anestesia.

Há novos estudos sobre o local de ação dos anestésicos, de modo especial os anestésicos completos, que têm ação amnésica e imobilizante. Estes estudos apresentam uma hipótese diferente da teoria de Meyer Overton, que tem base na ligação do anestésico com a membrana lipídica e se direcio-

nam para ação do anestésico diretamente em um local específico na membrana protéica, bem como nos receptores de neurotransmissores²⁵.

A teoria de Meyer Overton descreve a ligação anestésico membrana lipídica com reação hidrofóbica (liberação e isolamento de água). Os novos estudos descrevem a ligação do anestésico na estrutura protéica da membrana, na sua interface proteína-água, inserida na massa lipídica, havendo então, afinidade pela água. No entanto, admitem também a possibilidade da ligação do anestésico com a parte lipídica da membrana em alguma fase de sua ação, de acordo com as características físico-químicas do agente^{23,25,26}.

Estas ações foram evidenciadas em receptores do GABA_A e também do glutamato no cérebro e na medula, respectivamente²⁶.

Há hipótese de que as ligações polares (eletrovalência), quimicamente mais estáveis, ocorram nas interações entre os anestésicos completos e os receptores ou locais específicos da membrana protéica. Por outro lado, os anestésicos não imobilizantes fazem ligações não polares (covalência), que são menos estáveis².

Apresença do anestésico no receptor do neurotransmissor e em um suposto local considerado importante para que se possa fixar na membrana resulta em atração bipolar de elétrons e a conseqüente interrupção das atividades iônicas (elétricas), desorganizando a entropia celular momentaneamente, e reduzindo a temperatura no local.

Recentemente este assunto foi bem estudado experimentalmente, havendo evidência de que a interação de energia por função bipolar (anestésico/receptor) reduz a entropia com repercussão sobre a temperatura, que aumenta no momento da junção e se reduz em seguida⁴.

No estudo citado foi verificado que os gases nobres como Xenônio, embora não distribuam elétrons para interagir no receptor ou local específico da membrana formando um dipolo clássico, podem formar um dipolo temporário pelas características físicas dos átomos dos gases nos quais as forças de repulsão superam as de retração. Desta forma pode-se concluir que estes gases têm fraco poder imobilizante. A prova disto é a sua CAM elevada (71%), indicando ter baixa potência.

CONCLUSÃO

Os estudos mais recentes relatam que a amnésia e a inconsciência ocorrem pela ação do anestésico predominantemente no cérebro, enquanto a imobilidade, ou seja, a inibição da resposta motora ao estímulo nociceptivo, seria pela ação do anestésico preferencial e inicialmente na medula espinhal.

Estas ações ocorrem por inibição da transformação de energia que forma os potenciais de ação nas células (fibras) nervosas, especialmente nas sinapses, por interação com neurotransmissores.

Action Mechanism of Inhalational Anesthetics

Renato Ângelo Saraiva, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Pharmacological anesthetic action is defined based on clinical effects. Its mechanism, however, is not easily understood because it has not yet been clearly and objectively explained. Clinical and experimental studies are recently being developed to identify anesthetic action sites and functional changes produced on central nervous system structures and which would determine clinically observed anesthetic status.

The inhalation of an anesthetic agent for some minutes and in a given concentration will clearly make the individual unconscious and with no reaction to painful stimuli. Searching in the literature to understand such drug action, we have found a wide variety of publications showing actions on the brain cortex explained by changes in EEG waveforms. Actions on the brain stem, from the ascending activator reticular system (AARS) to the hypothalamus, thalamus and spinal cord have also been described.

In the past there was a concept that low anesthetic concentrations would develop a state of unconsciousness or hypnosis which, when increased, would produce muscle relaxation and immobility. Currently it is known that several anesthetics may have different pharmacological actions in low concentrations, according to their characteristics. This has been recently shown both in clinically used anesthetics and in experimental agents.

Such actions are part of pharmacodynamics, that is, the explanation of a physiological change to obtain a certain clinical result by the drug's action on the CNS. Some experimental studies have tried to describe cellular and molecular mechanisms which could inhibit nervous impulse transmission and produce a state of anesthesia.

Since the analysis of such mechanisms is rather complex, they were divided in three levels: macroscopic, microscopic and molecular¹. Some authors have recently classified such action mechanisms in organic, cellular and entropy inhibitors²⁻⁴ in an attempt to explain anesthetic status aiming at providing patients with two major reactions: 1) immobility, or response inhibition to noxious stimuli; and 2) amnesia. Other equally desirable effects, such as analgesia and hypnosis, are also obtained by anesthesia, however the latter, per se or in combination, does not define anesthetic status⁵.

These concepts were the basis for the following classification: 1) complete anesthetics, inducing immobility and amnesia; and 2) incomplete anesthetics or not inducing immobility but inducing amnesia^{3,6}.

ORGANIC ACTIONS

CNS is the primary action site for anesthetic agents. There are reports on their action on different CNS organic sectors. It

has been difficult to specifically determine the site where nervous impulse conduction discontinuity starts to produce amnesia, unconsciousness and immobility; recent experimental studies, however, have shown evidences of such complex process.

Action on the Brain

In the past it was believed that general anesthetics would act only on the brain and that the state of anesthesia would be simply a consequence of such pharmacological action in a higher or lower intensity.

In fact, there are very feasible reasons to accept this concept. Brain stem and all attached organs making up the encephalon were considered as brain. Currently it is known that, although an arguable anesthetic action on the brain, being it the primary information integration site, it is possible that such drugs would act on its structures, especially the synapses, interfering in memory and alertness. However, there are no evidences of total cortical activity inhibition by anesthetic agents. On the other hand, it has been shown that some synapses may be inhibited and others excited by different anesthetics⁷⁻⁹.

An experimental study with ewes¹⁰ has shown that isoflurane alveolar concentration to inhibit motor response to painful stimuli is more than twice when the brain is preferentially anesthetized, as compared to anesthesia distributed throughout the body. In this experimental model using partial bypass with preferential circulation to the brain, 2.9% isoflurane alveolar concentration was needed to inhibit motor responses to painful stimuli, while with normal circulation, 1.3% was enough. The conclusion was that subcortical structures, including spinal cord, are very important for motor response to painful stimuli.

It has been shown in experimental rats that anesthetic inhibition of motor responses to noxious stimuli is independent of brain cortex structure¹¹. Rats were anesthetized with 1.3% isoflurane alveolar concentration and presented a satisfactory motor response to noxious stimuli. After brain cortex aspiration, motor response inhibition to noxious stimuli was obtained with virtually the same concentration (1.26%). Alveolar concentrations were established after incremental administrations and motor inhibition as response to noxious stimuli was investigated.

Non immobilizing or incomplete anesthetics have less pronounced and well selective action on CNS structures.

Complete or immobilizing anesthetics, such as isoflurane, are effective in inhibiting fear-conditioned learning and in depressing medium latency auditory evoked potential (MLAEP), while non-immobilizing agents, such as dichlorohexafluorocyclobutane, interfere in learning but do not change MLAEP. This was experimentally shown in rats³. In a different study it has been observed that isoflurane changes thermoregulation in rats, while dichlorohexafluorocyclobutane does not¹².

It is known that the auditory evoked potential is transported by the brain stem via lemniscus and AARS. Thermoregulation

on is subcortically controlled, while learning depends on memory which is coordinated in the brain.

For what has been said, it is understandable that brain areas associated to memory and consciousness are more sensitive to inhalational anesthetics than subcortical areas associated to transmission and control of other functions, such as auditory afference, thermoregulation (brainstem) and stimulated movement (spinal cord).

As a consequence, it may be said that amnesia and unconsciousness are a result of the anesthetic action on the brain and that minimum alveolar concentration (MAC) needed to obtain them is approximately 25% to 40% the concentration needed to suppress motor response to painful stimuli on the brain¹⁰.

Subcortical Action

There are evidences of anesthetic actions on the Ascending Activator Reticular System (AARS). Since this structure is very important during alertness, it is understandable that sleep and unconsciousness-inducing drugs may act on it. However, there are no experimental evidences that AARS is the single or even the major anesthetic action site.

Experimental studies have shown the importance of CA1 structure neurons of the hippocampus on anterograde memory and, as a consequence, on amnesia related to recent events, under the action of inhalational anesthetics^{2,13,14}. In addition, it must be reminded that the thalamus has been considered for a long time considered as part of the ascending ways (sensitivity), being admitted that pain perception center is part of its structure with connections to the brain cortex where painful sensitivity is perceived and classified. The analgesic action of general anesthetics is related to painful sensitivity inhibition in the thalamus.

There are also reports on anesthetics action on other encephalic structures. Experimental studies in rabbits have shown the inhibitory action of intravenous and inhalational anesthetics on the olfactory bulb evoked potential, with stimuli on the lateral olfactory tract^{7,8}.

Action on the Spinal Cord

Currently, there are several experimental studies showing evidences of the action of complete or immobilizing anesthetics on the spinal cord. It is even admitted that the immobilizing action of such agents is initially and especially processed in cordal structures². A study with ewes has reported that isoflurane acts on the spinal cord by hampering nervous impulse transmission to the thalamus and brain cortex and may contribute to final anesthesia states such as amnesia and unconsciousness¹⁵. A different study in rats has concluded that somatic motor response and isoflurane sensitivity are unchanged after acute loss of cortical, subcortical and bulbar (medullar section in C7) controls. Such observation suggests that spinal cord may be the motor response inhibition site¹⁶.

Since spinal cord is an organ receiving stimuli and sending response to most of the body, it is clear that it has specific and non-specific neurotransmitter receptors where nervous impulses inhibition is certainly processed.

Electroneuromonitoring of Anesthesia and Evidences of General Anesthetics Action Mechanisms

Anesthetics change the amplitude and latency of EEG waves, thus proving the action of such drugs on the brain cortex. Bispectral EEG analysis is expressed by the bispectral index (BIS) which varies from 0 to 100, where 100 is the maximum alertness and 0 the maximum unconsciousness (hypnosis). During anesthesia, BIS is always below 50, in general approximately 40. At emergence it is close to 90¹⁷.

Somatosensory evoked potential (SSEP) may be changed by anesthetics, especially inhalational anesthetics. So, it may be used to study the action of such agents on different central nervous system sites¹⁸.

Clinical and experimental studies support the statement that: 1) complete anesthetics significantly decrease BIS and inhibit SSEP. These are agents with hypnotic amnesic and immobilizing action; 2) incomplete anesthetics have no pronounced action on SSEP, but significantly decrease BIS¹⁷⁻¹⁹. Studying anesthetics action on SSEP, it is seen that they act primarily on the brain (N19 and P22 waves) with a moderate action on the spinal cord (N13 wave). It is possible that the action starts on the spinal cord although the binding between agent and nervous fiber receptors is not so strong. Nevertheless it exists and is responsible for the immobilizing action while brain inhibition is related to hypnosis and amnesia (Figures 1, 2A and 2B).

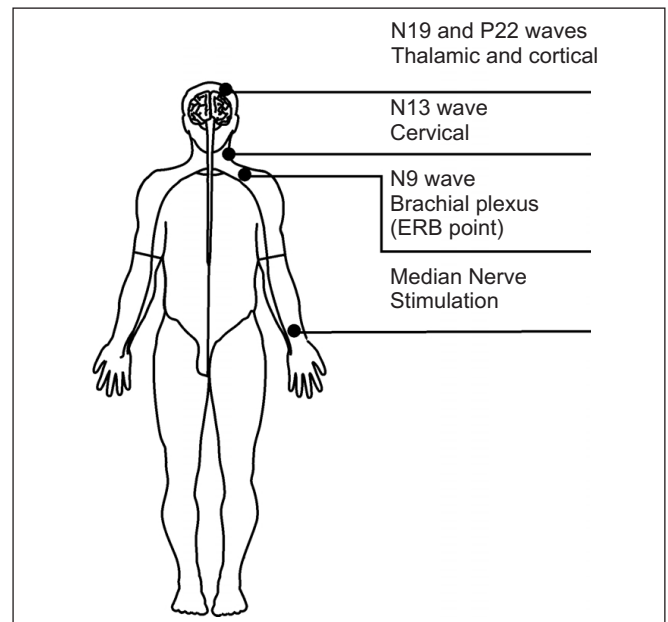


Figure 1 - Diagram of Peripheral (median nerve) Evoked Electric Stimulation in CNS

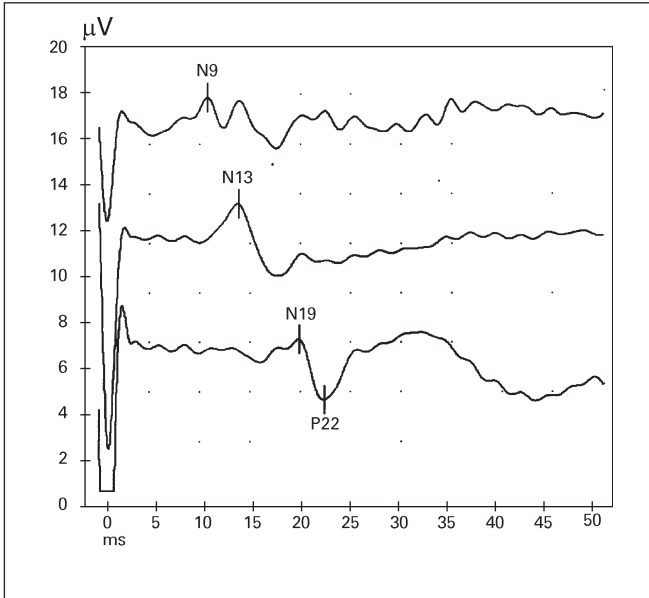


Figure 2A - SSEP Waves in the Awaken Patient

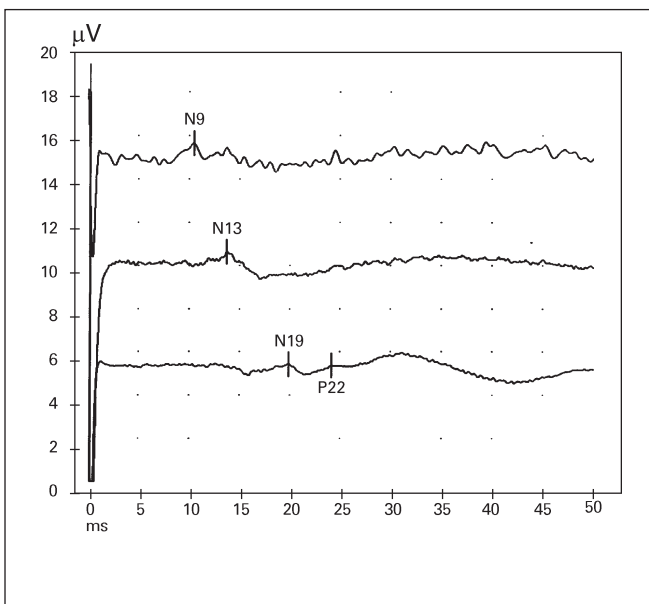


Figure 2B - SSEP Waves in the Anesthetized Patient (desflurane 1 MAC)

CELLULAR ACTIONS

Neurons have axons (long) and dendrites (short). They are connected to other fibers through the synapses, which may be monosynapses, when there is only one axon binding to another axon or to a dendrite; or polysynapses, when there are several axons of the same neuron binding to other axons or to several dendrites of the following neuron.

Pre-synaptic fibers contain neurotransmitters stored in synaptic vesicles and released by the ionic action of the electric current which propagates the nervous impulse. These neurotransmitters are sent to post-ganglionic fibers to interact with receptors and continue transmitting the impulse. Pharmacological actions of anesthetic agents on pre-synaptic fibers in general inhibit vesicular neurotransmitters release, or even destroy its molecule.

In post-synaptic fibers where neurotransmitter receptors are located, the action of such drugs is especially by blocking receptor nervous stimuli transportation.

GABA (gamma aminobutyric acid) is the most important neurotransmitter inhibiting CNS in mammals. It is the target for a wide variety of pharmacological agents with CNS depressing action.

There are reports on the stimulating action of anesthetics on GABA, especially GABA_A, which is related to ion chloride (IC) transportation. GABA_A increases membrane patency for the entrance of chloride, thus helping neuronal hyperpolarization. GABA_B is related to potassium ion (K⁺) which activates the 2nd messenger in nervous impulse transmission without relation with inhibitory actions^{20,21}.

Neurotransmitters movement toward complex receptors/channels is achieved on the synaptic cleft. The specific site might be close to the membrane side coated with protein and water (interface)^{22,23} or a different adequate site of membrane's protein structure.

CELL ENTROPY INHIBITION

Cell entropy and molecular mechanisms of nervous impulse generation and transportation.

Body fluid molecules and ions are in constant move. This movement generates heat and the faster the movement, the higher the temperature. Molecules and ions are spread through cell membranes²⁴.

Spread depends on molecular movement (energy), which depends on electrostatic and nuclear forces of the molecules in attraction or repulsion contact. So, molecules and ions move (jump) in several directions, billions of times per second (entropy).

Spread may be simple, by electric attraction or repulsion, or mediated by a carrier. In the latter case, the substance needs a specific carrying protein to facilitate the spread from one membrane side to the other. This is the case, for example, of specific receptors or certain transmitters and also of the insulin-mediated glucose cell entry process.

Active transportation occurs when there is no electrochemical gradient. ATP, through ATPase, forms ADP and energy (ionic) used to transport Na⁺ outside the cell and introduce K⁺ (countercurrent). It is the so-called ion pump the Na⁺ and K⁺ is the most studied pump. Currently, Ca⁺⁺ and Cl⁺ pumps are also being studied.

Membrane depolarization occurs when it becomes too patent to Na⁺ and the polarized status of -90mV is lost with membrane potential varying from +35 to +60mV. This is depolarization.

Repolarization occurs with the exit of Na^+ and the entrance of K^+ in the cell and the return to the negative charge of -90mV . These successive Membrane Potential variations form the Action Potential which transmits the nervous impulse.

Other ions participate on the action potential. The calcium pump (Ca^{++}) directs the ion from inside to outside the cell. Ca^{++} channels are frequency electrodependent. Such channels are far slower than Na^+ channels. Calcium channels are more frequent in smooth muscles, especially heart and vessels.

Chloride ions (Cl^-) leak through the resting membrane similarly to K^+ and Na^+ . The pump of such ion seldom works and is more frequent in the nervous fiber. When the inside of the fiber is at -90mV , such frequency prevents the entrance of Cl^- . This ion is spread inside the fiber in small amounts. The movement of such ion successively changes membrane frequency during action potential. GABA_A interferes with this movement.

Action potential and spread are achieved through Na^+ ions entering the fiber. This process may be triggered by mechanical, electrical and chemical stimuli which may transform energy and mobilize ions. Na^+ entrance in the cells undoes hyperpolarization (-90mV) which is followed by repolarization by K^+ , and more specifically Cl^- entering the nervous fiber by GABA_A interference. Such continuous electric changes generate the action potential.

Action potential generated in any membrane site excites regions adjacent to the excited site. There is ion movement (electrons) which is spread throughout the fiber (propagation).

Cell Entropy Inhibition by Anesthetic Agents

Mechanisms forming cell entropy which trigger action potentials and their respective propagation through the nervous fiber have already been described. Now it is time to describe possible ways through which anesthetics may inhibit cell entropy and the consequent interruption of nervous impulse transportation.

First it is necessary to understand the forces producing interactions between anesthetic molecules and the site of the nervous fiber molecule where it is fixed. Then, why such interactions change nervous fibers function in this site, resulting in anesthesia.

There are recent studies on anesthetics action site, especially complete anesthetics which are amnesic and immobilizing. These studies suggest a hypothesis different from Meyer Overton's theory, which is based on the anesthetic binding to the fatty membrane and on the anesthetic action directly on a specific protein membrane site, as well as on neurotransmitter receptors²⁵.

Meyer Overton's theory describes the anesthetic-lipidic membrane binding as a hydrophobic reaction (water release and isolation). Recent studies describe the anesthetic binding to the membrane protein, in its protein-water interface, inserted in the lipidic mass, thus having affinity with water. However, they also admit the possibility of anesthetic binding

to membrane's lipidic site in some action phase, according to physical-chemical properties of the agent^{23,25,26}.

These actions were observed in GABA_A receptors and also in brain and spinal cord glutamate, respectively²⁶.

There is a hypothesis that polar bindings (electrovalency), chemically more stable, would take place on the interactions between complete anesthetics and receptors or specific sites of the protein membrane. On the other hand, non immobilizing anesthetics have non polar bindings (covalency), which are less stable².

The anesthetic presence in neurotransmitter receptors and in a supposed site considered important for its membrane fixation results in bipolar electron attraction and the consequent interruption of ionic (electric) activities, momentarily disorganizing cell entropy and decreasing local temperature. This subject has been recently studied in an experimental trial that showed that energy interaction by bipolar function (anesthetic/receptor) decreases entropy and affects temperature which increases with binding and is afterwards decreased⁴. In this same study, it was observed that noble gases such as Xenon, although not distributing electrons to interact with membrane receptors or specific sites to form a classic dipole, might form a temporary bipole through physical characteristics of gases atoms where repulsion forces overcome retraction forces. This way, one may conclude that such gases have a weak immobilizing power, proven by their high MAC (71%) which indicates low potency.

CONCLUSION

More recent studies have reported that amnesia and unconsciousness are a result of anesthetics action predominantly on the brain, while immobility, that is, the inhibition of motor response to noxious stimuli would result of the anesthetic preferential and initial action on the spinal cord. These actions are a function of inhibition of energy transformation which creates nervous cell (fibers) action potentials, especially on the synapses, by interacting with neurotransmitters.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Halsey MJ - Mechanism of General Anesthesia, em: Edmond I, Eger II - Anesthetic Uptake and Action. Baltimore. Williams Wilkins, 1974;45-76.
02. Eger II EI, Koblin DD, Harris RA et al - Hypothesis: inhaled anesthetics produce immobility and amnesia by different mechanism at different sites. *Anesth Analg*, 1997;84:915-918.
03. Dutton RC, Rampil IJ, Eger II EI - Inhaled nonimmobilizers do not alter the middle latency auditory evoked response of rats. *Anesth Analg*, 2000;90:213-217.
04. Trudell JR, Koblin DD, Eger II EI - A molecular description of how the noble gases and nitrogen bind to a model site of anesthetic action. *Anesth Analg*, 1998;87:411-418.
05. Eger II EI - What is general anesthetic action? *Anesth Analg*, 1993,77:408-409.

06. Kissin I, Gelman S - Components of anaesthesia. Br J Anaesth, 1988;61:237-242.
07. Richards CD, Russel WJ, Samage JC - The action of ether and metoxyflurane on synaptic transmission in isolated preparation of the mammalian cortex. J Physiol, 1975;248:121-142.
08. Nicoll RA - The effect of anaesthetic on synaptic excitation and inhibition in the olfactory bulb. J Physiol, 1972;223:803-814.
09. MacIver MB, Roth SH - Inhalational anaesthetic exhibit pathway specific and differential actions on hippocampal synaptic response in vitro. Br J Anaesth, 1988;60:680-684.
10. Antognini JF, Schwartz K - Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. Anesthesiology, 1993;79:1244-1249.
11. Rampil IJ, Mason P, Singh H - Anesthetic potency (MAC) as independent of forebrain structures in the rat. Anesthesiology, 1993;78:707-712.
12. Maurer AJ, Sessler DI, Eger II EI et al - The nonimmobilizer 1,2 - Dichlorohexafluorocyclobutane (2 - n) does not affect thermoregulation in rat. Anesth Analg, 2000;91:1013-1016.
13. Kandel KL, Clorkoff BS, Sonner JM et al - Non anesthetics can suppress learning. Anesth Analg, 1996;82:321-326.
14. Halsey MJ, Roberts MG, McPhie G et al - Halothane and perfluoro pentane actions on hippocampal CA1 neurons. Anesthesiology, 1993;79:A402.
15. Antognini JF, Carstens E, Sudo M et al - Isoflurane depresses electroencephalographic and medial thalamic responses to noxious stimulation via indirect spinal action. Anesth Analg, 2000;91:1282-1288.
16. Rampil IJ - Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. Anesthesiology, 1994;80:606-610.
17. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ et al - A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. Anesth Analg, 1997;84:891-899.
18. Malha ME - Electrophysiologic monitoring of the brain and spinal cord. ASA Refresher Courses in Anesthesiology, 1991;19:87-99.
19. Saraiva RA - Monitorização Eletroneurofisiológica da Anestesia, em: Nociti JR, Gozzani JL, Sousa ML - Anestesia: Atualização e Reciclagem. Office Editora e Publicidade, 2000;31-37.
20. Tanelian DL, Kosek P, Mody I et al - The roler of GABA A receptor / chloride channel complex in Anesthesia. Anesthesiology, 1993;78:757-776.
21. Richards CD, White AN - The action of volatile anaesthetics on synaptic transmission in the dentate gyrus. J Physiology, 1972;252:241-246.
22. Franks NP, Lieb WR - Stereospecific effects of inhational general anesthetic optical isomers on nerve ion channels Science, 1991;254:427-430.
23. Pahorille A, Cieplak P, Wilson MA - Interactions of anesthetics with the membrane water interface. Chem Phys, 1996;204:337-345
24. Guyton AC - Tratado de Fisiologia Médica. 8ª Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1993; 34-59.
25. Franks NP, Lieb WR - Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. Nature, 1994;367:607-614.
26. Kending JJ, Kodde A, Gibbs LM et al - Correlates of anesthetic properties in isolated spinal cord cyclobutanes. Eur J Pharmacol, 1994;264:427-436.

RESUMEN

Saraiva RA - Mecanismo de Acción de los Anestésicos Inhalatorios

Justificativa y Objetivos - Estudios clínicos y experimentales han sido desarrollados para identificar los locales donde los anestésicos (inhalatorios) actúan y para determinar cuales las alteraciones funcionales que esos fármacos producen en las estructuras del sistema nervioso central, determinantes del estado de anestesia que es observado clínicamente. El objetivo de este trabajo es describir los resultados obtenidos por varios autores en estudios clínicos y experimentales realizados recientemente en la tentativa de esclarecer los mecanismos de acción de los anestésicos inhalatorios en el sistema nervioso central.

Contenido - Para facilitar la comprensión de los complejos mecanismos de acción de los anestésicos inhalatorios en el sistema nervioso central, ellos fueron divididos en tres niveles: el macroscópico, el microscópico y el molecular. Recientemente un grupo de autores describieron estos mecanismos de acción en: orgánicos, celulares, e inhibidores de la entropía. Estos mecanismos tentarían explicar el estado de anestesia que tendría como característica la capacidad de prevenir al paciente dos acciones principales: 1) inmovilidad, inhibición de la respuesta a estímulos nociceptivos; y 2) amnesia. Otros efectos (deseables) también son obtenidos por la administración de anestésicos: analgesia e hipnosis. Entretanto, tales efectos sea aisladamente o juntos, no definen el estado de anestesia. Teniendo como base estos conceptos, este grupo adopta y divulga la clasificación de los anestésicos en: 1) anestésicos completos, los que producen inmovilidad y amnesia; e 2) incompletos o no inmovilizantes, los que no producen inmovilidad más producen amnesia.

Conclusiones - De acuerdo con los resultados de varios estudios realizados recientemente, probablemente la amnesia y la inconsciencia ocurren por la acción del anestésico predominantemente en el cerebro, en cuanto la inmovilidad, o sea, la inhibición de la respuesta al estímulo nociceptivo por movimiento, sería por la acción del anestésico preferencialmente e inicialmente en la médula espinal. Estas acciones ocurren por inhibición de la transformación de energía (entropía) que forma los potenciales de acción en las células (fibras) nerviosas, especialmente en las sinapsis.