

## BASES NEUROFISIOLÓGICAS DA ANESTESIA GERAL

DR. LUIZ F. DE OLIVEIRA, E.A. (\*)

*O mecanismo da anestesia geral classicamente é considerado, como uma seqüência de diferentes fases de depressão; entretanto, observações recentes parecem demonstrar que o estado de anestesia não é necessariamente resultante de um efeito depressor, podendo resultar de ações excitantes sobre certas áreas do sistema nervoso central (SNC).*

*É feita uma revisão da organização anatomofuncional do SNC com especial atenção para a formação reticular, bem como sobre o modo de ação dos anestésicos, à luz das teorias mais atuais enfeixados sobre o título de mecanismo de ação a nível celular, esclarecendo-se que o conhecimento dos fenômenos celulares que determinam estas alterações no SNC ainda não estejam perfeitamente esclarecidos. Admitindo-se porém a diversidade química dos agentes utilizados em anestesia geral, eles atuam por mecanismos específicos ao nível da membrana celular sináptica.*

Caracteriza-se, o estado de narcose por alteração da sensopercepção que se expressa fundamentalmente por analgesia e alteração da consciência, além de depressão da atividade reflexa e da atividade motora. Classicamente, atribuem-se essas alterações, a diferentes graus de depressão do sistema nervoso central (SNC), produzidos pelos anestésicos gerais. Observações recentes, entretanto, parecem demonstrar que o estado de narcose não é, necessariamente, resultante de efeito depressor, mas que também pode ser resultante de ação excitante sobre determinadas regiões do SNC.

O conhecimento, em nível molecular, dos fenômenos celulares que caracteriza este estado de alteração funcional do SNC, ainda está longe de ser esclarecido; admite-se, dada a diversidade química dos narcóticos, que eles atuam por mecanismos inespecíficos, ao nível da membrana celular sináptica.

(\*) Prof. Livre-Docente de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Anestesiologista do Hospital das Clínicas da Universidade do Estado da Guanabara — Rio de Janeiro.

AP 2124

## A — Organização Anátomo-Funcional do SNC.

A cortex divide-se filogeneticamente, em 3 regiões:

- a — Paleocórtex - representada pelo lobo piriforme.
- b — Arquicortex - representada pelo hipocampo.
- c — Neocortex.

Cada uma das regiões corticais possui suas próprias vias aferentes e eferentes. Ao conjunto representado por cada região cortical, e suas vias aferentes e eferentes, denomina-se um sistema. Identificam-se assim, três sistemas:

- 1 — Neocortical — cujas vias aferentes são mediadas pelo tálamo e as eferentes pelos núcleos da base;
- 2 — Arquicortical — cujas vias aferentes são medidas pelo hipotálamo posterior, e as eferentes pelos núcleos septais;
- 3 — Paleocortical — cujas vias aferentes são mediadas pelo hipotálamo anterior, e as eferentes pela amígdala.

Os dois últimos sistemas, formam o chamado sistema límbico.

O sistema límbico, o mais primitivo, está envolvido no controle das funções autônomas, do comportamento emocional básico, e na integração central das sensações protopáticas.

O sistema neocortical relaciona-se com a regulação do estado de alerta; o comportamento racional e as funções cognitivas e discriminativas. Através de suas conexões com o sistema límbico, pode ainda exercer influência sobre este, e, conseqüentemente, sobre o comportamento emocional.

As vias aferentes neocorticais dividem-se em dois grandes sistemas: o *Sistema Tálamo Cortical Específico* (STCE), relacionado com a discriminação têmporo-espacial das sensações específicas, e o *Sistema Tálamo Cortical Difuso* (STCD) inespecífico, responsável pela regulação do nível de excitabilidade cortical, e conseqüentemente, do estado de alerta.

## B — Formação Reticular do Tronco Cerebral.

O tronco cerebral, sai do bulbo ao mesencéfalo. Denomina-se formação reticular (FR), aquelas áreas do tronco que se caracterizam por agregados celulares de diferentes tipos, cercados por redes de fibras nervosas que se cruzam em todos os

sentidos, excluindo aqueles grupos celulares circunscriptos, definidos, como os grupos sensitivos e motores dos nervos cranianos, o núcleo vermelho e a substância negra. Embora seja definida como região de complexas interconexões, sabe-se hoje que a FR apresenta organização anatomo-funcional apreciável. A região mantém amplas conexões com estruturas mais rostrais e caudais. Através conexões eferentes, relaciona-se com o cerebelo e a medula (via retículo espinhal). Suas conexões eferentes ascendentes, dividem-se em duas vias ao nível do diencéfalo. A maior parte projeta no STCD, através os núcleos reticular e intralaminar do tálamo. A menor parte se dirige a estruturas sub-talâmicas, como a zona incerta e o núcleo sub-talâmico de Luys, ou projeta-se difusamente para o hipotálamo e os núcleos da base. Suas conexões aferentes provêm da cortex, principalmente frontal, e provavelmente também, da parietal e temporal, além dos gânglios da base, subtálamo e hipotálamo. Também recebe fibras de origem medular, a maior parte colaterais do sistema anterolateral, (incluindo a via espinotalâmica), além de fibras do feixe espi-no-reticular. Localizada paralelamente aos grandes sistemas aferentes, a FR recebe impulsos colaterais desses sistemas, sendo excitada indiscriminadamente. Através o STCD regula o nível de excitabilidade cortical.

Em resumo, a FR pode ser vista como constituída de vários subsistemas. Algumas regiões transmitem impulsos de origem cortical ou medular para o cerebelo. As regiões mais médias, efetoras, pertencem ao sistema cerebrotalámo-espinhal e espinoreticulocerebral, sendo que as áreas da FR envolvidas nestes sistemas, são diferentes. A FR mesencefálica está conectada reciprocamente com o hipotálamo, septo e gânglios da base. É claro, portanto, que a FR, não é estrutura difusamente organizada. É importante não esquecer, entretanto, o extensivo entrelaçamento entre as várias áreas e as inúmeras interconexões sinápticas entre os seus vários sistemas.

### C — Sono e Alerta.

O sono é um processo ativo, em que o tálamo, (<sup>27</sup>), a formação reticular (<sup>27</sup>), e a região do trato solitário (<sup>1,27</sup>) estão envolvidos, tanto na sua iniciação quanto na sua manutenção. Como o sono corresponde à fase de depressão da consciência depende do nível de excitabilidade cerebral, é claro que os mecanismos envolvidos no controle do ciclo sono-vigília estão relacionados com o controle da excitabilidade cerebral.

O STCD, regula o nível de excitabilidade cortical. Tendo origem no núcleo intralaminar do tálamo, dirige-se difusa-

mente à toda neo-cortex, recebendo impulsos que provém da FR, através o núcleo reticular.

Em 1935, Bremer (2,3) demonstrou que a transecção cervical (encéfalo-isolado), com o animal em ventilação controlada, não modifica as características normais do EEG e da pupila, durante o ciclo normal de sono-vigília. Quando a transecção é alta, (supra-pontina pré-colicular), produz-se condição permanente semelhante ao sono (cérebro-isolado). Essas observações levaram inicialmente ao conceito do sono como um processo passivo, isto é, um estado de desativação devido à redução dos impulsos aferentes. Mais tarde, Batini e col (1), demonstraram, entretanto, que a transecção médio-pontina-pretrigeminal do tronco cerebral, acarreta insônia relativa nos animais, caracterizada por ativação do EEG, (dessincronização) e sinais oculares típicos de alerta. Esta experiência mostra que os períodos de sono que se registram no "encéfalo isolado", devem estar relacionados a mecanismos sincronizadores, localizados na porção baixa do tronco (bulbo e porção caudal da ponte) e que são separados do restante do cérebro na preparação de Batini, pela transecção médio-pontina.

As estruturas sincronizadoras, mostram estudos recentes, localizam-se na porção rostral do trato solitário (4,27) e são tonicamente ativas.

Como essas estruturas sincronizadoras interagem com a FR ativadora e exercem seus efeitos, não é ainda conhecido. É possível que estas estruturas atuem antagonisticamente sobre o marca passo talâmico (núcleo-intralaminar), ou que os neurônios sincronizadores inibam diretamente a atividade dos mecanismos reticulares ativadores, que estão localizados na porção rostral da FR, o que parece mais provável (22,27).

#### D — Fases do Sono.

Durante o sono normal um indivíduo alterna, várias vezes por noite, períodos de sono sincronizado (sono de onda lenta ou NREM), com períodos de sono dessincronizado (sono paradoxal ou REM). O sono de onda lenta caracteriza-se por sincronização com gradativa lentificação do EEG (2 a 0,5 Hz), e aumento da voltagem, intercalada nas fases mais profundas por fusos de frequência rápida e de alta voltagem. Este aumento gradual da sincronização, corresponde a um aprofundamento do sono, e dura em média 90 a 120 min. Ao fim deste tempo, o indivíduo passa por um período curto de sono paradoxal (5 a 10 min), caracterizado por ativação (dessincronização do EEG, com atividade rápida — 10 a 20 Hz, e baixa voltagem), movimentos oculares rápidos, atonia

muscular e ocasionais abalos musculares, para então superficializar a reiniciar novo ciclo de sono de onda lenta.

Para Jouvet, <sup>(21,22)</sup> o sono paradoxal é a fase mais profunda do sono, e daí seu nome "paradoxal", pois o traçado do EEG é similar ao do alerta. Esta fase do sono é que mais freqüentemente se associa aos sonhos. A privação seletiva do REM acarreta tanto no homem, quanto em animais, alterações profundas do comportamento, com modificação da personalidade da memória, do humor e da coordenação motora <sup>(3)</sup>.

Jouvet acredita que a área envolvida na determinação e controle do REM, seja o "locus ceruleus" <sup>(21,22)</sup>.

Os circuitos neuronais envolvidos no controle dos ciclos de sono de onda lenta e sono paradoxal, embora diferentes, se interrelacionam. Vias adrenérgicas, serotoninérgicas, <sup>(21,22)</sup>, estão envolvidas no controle do sono. Enquanto que o sono de onda lenta, parece depender de estruturas serotoninérgicas, o sono paradoxal parece ser iniciado por influência colinérgica, embora sua manutenção dependa de vias eferotoras adrenérgicas.

### E — *Eletroencefalograma.*

O EEG, é o registro gráfico do somatório dos distúrbios elétricos (produzidos pelos potenciais pós-sinápticos) nos dendritos apicais das células piramidais corticais. Durante o período consciente, em repouso, o registro tem ritmo de 8 a 12 Hz, de amplitude entre 10 a 30 uV, denominado ritmo alfa. Durante o alerta, (estimulação visual, auditiva, ou trabalho intelectual), esse ritmo acelera, passando a 15 a 20 Hz, e denomina-se ritmo beta.

Esses ritmos traduzem dessincronização do EEG, ou alerta.

Nem todos os anestésicos têm efeitos similares no EEG, nem a perda de consciência é associada a padrão característico do EEG. Esta falta de uniformidade durante os primeiros estágios de narcose, sugere, também, a existência de vários mecanismos para a depressão narcótica do SNC.

Independentemente do padrão inicial do EEG, o aumento gradativo de concentração anestésica, leva a aumento da voltagem e redução da freqüência (sincronização). Altas concentrações do narcótico levam à supressão (traçado isoelétrico). Embora inicialmente os anestésicos possam induzir padrões diferentes no EEG, como, por exemplo, os barbitúricos que induzem atividade rápida de voltagem alta, nas fases mais profundas da narcose o EEG tende a ser uniforme <sup>(16,20,28,37)</sup>. Em geral, durante o primeiro estágio de analgesia,

todos produzem atividade rápida (15 a 30 Hz), de baixa voltagem. À medida que a narcose se aprofunda, a frequência se reduz e a voltagem aumenta. Durante o 3.º estágio, a frequência é lenta (3 a 4), e começa a surgir supressão em sucessão a surtos de atividade de voltagem. À medida que o plano se aprofunda mais, a supressão vai aumentando, e o traçado tendendo para o registro isoeletrico (16,20,28,37).

Alguns anestésicos, entretanto, levam à atividade disrítica, convulsivante, no EEG, que pode ser acompanhada de convulsão motora (3,29) (etranol, gama-hidroxi-butilato), ou não (ketamina e éter) (14,29).

O estado de inconsciência produzido pelos anestésicos gerais, difere do sono fisiológico, porque este pode ser interrompido por estimulação externa, apresenta períodos de sono paradoxal, e é acompanhado de sonhos. Essas diferenças demonstram que os dois estados, embora semelhantes, provavelmente envolvem diferentes mecanismos.

#### NEUROFISIOLOGIA DA NARCOSE

É bastante difícil reunir em uma revisão, todos os dados experimentais da literatura sobre os efeitos dos narcóticos no SNC. Em certos casos a literatura é tão vasta e conflitante, que, como dizem Clark e Rosner (5,35) chega a ser caótica.

O estado de narcose é classicamente definido como uma depressão descendente do sistema nervoso. A depressão cortical seria conseqüente à depressão primária da FR, onde se encontram os centros dessincronizadores (ativadores).

Essa hipótese surgiu com os estudos pioneiros de Moruzzi e Magoun (63) e French (15), e mostrou-se muito sedutora devido ao caráter ativador da FR, responsável pela manutenção do alerta, além de ser essa estrutura uma região multisináptica, e portanto, teoricamente muito sensível aos narcóticos. O centro dessa teoria, é que a FR exerce atividade excitatória tônica sobre a cortex, contribuindo para manter a consciência, e de que, quando deprimida, essa atividade tônica, seria removida e a consciência desapareceria.

Como observa Krnjevic (25), embora essas observações não tenham sido ainda provadas ser totalmente incorretas, simplificam demais a situação. Como já vimos, nem toda a FR tem função excitadora sobre a cortex.

Os centros sincronizadores da porção baixa da FR, inibem a FR alta, e acarretam inibição cortical (4). Além disso, não há relação simples entre nível de consciência e atividade elétrica cortical; atividade rápida no EEG (alfa e be-

ta), pode estar associada tanto a alerta, quanto a sono profundo (sono paradoxal).

A observação de que alguns anestésicos induzem ativação do EEG que progride para atividade convulsiva (<sup>9,14</sup>), é outro dado experimental, que se põe contra aquela hipótese. A ativação do EEG mostra atividade excitante por parte destes agentes, como o gama-hidroxibutirato e o etrano, o que não se coaduna com a hipótese clássica. Vários estudos recentes (<sup>5,6,7,35</sup>) mostram também, que nem todos os narcóticos deprimem seletivamente a FR como se acreditava, e que portanto, não seria a depressão primária de FR a responsável pela perda de consciência pelo menos geralmente.

Há evidências de que o estado consciente, é dependente, em grande parte, da atividade espontânea e repetitiva cortical (<sup>25</sup>), que está sob controle de influências mesencefálicas (FR).

Os narcóticos tendem a deprimir mais intensamente essa atividade celular espontânea e repetitiva, muito antes de produzir qualquer efeito na transmissão de impulsos propagados (P. ação) (<sup>25</sup>). Darbinjan e col (<sup>6,7</sup>), estudando as ações de vários narcóticos no SNC, obtiveram interessantes resultados. Observaram que o éter não deprime apreciavelmente a atividade da FR, até o terceiro plano do terceiro estágio. Já o ciclopropano, exerce discreta depressão. O metoxifluorano e o halotano produzem pronunciada depressão, embora o efeito depressor mais pronunciado, fosse registrado com a propanidid e o tiobarbiturato. Além desse efeito variável sobre a FR, estudaram esses autores os efeitos desses agentes no limiar de excitabilidade dos núcleos ventropóstero-laterais (VPLT) do tálamo e no limiar de excitabilidade da cortex somato-sensorial (CSS). O limiar talâmico modifica-se pouco, elevando-se mais com barbitúrico (90%) e metoxifluorano e éter (80%) e muito pouco com ciclopropano e propanidid (cerca de 40%).

Acentuada elevação da CSS entretanto, foi obtida com éter (+ de 250%) e ciclopropano (+ de 165%). Metoxifluorano e propanidid também elevam significativamente o limiar da CSS (cerca de 130%). O halotano causa pequena elevação. Estes resultados sugerem que vários mecanismos podem estar envolvidos na produção do estado de narcose. Enquanto que os barbitúricos e o propanidid poderiam exercer ação primária sobre a FR, o éter e o ciclopropano, que não parecem ter efeito apreciável na FR, em concentrações clínicas, exerceriam efeito depressor cortical direto, perturbando a análise da informação sensorial.

Recentemente, Clark e Rosner (<sup>5,35</sup>), estudando os efeitos dos barbitúricos e anestésicos gasosos e halogenados, chega-

ram a resultados parecidos. Os barbitúricos acarretam depressão primária da FR, (embora em fase inicial produzissem ativação de regiões restritas da FR), seguida de elevação de limiar talâmico e depressão cortical. O éter deprime inicialmente tanto a FR, quanto a cortex. Após a perda de consciência, a depressão da FR progride, sendo seguida de depressão talâmica. A correção desses efeitos centrais com o efeito analgésico e a depressão da consciência, ainda não estão perfeitamente estabelecidos.

Alguns dados experimentais parecem demonstrar, entretanto, que o estado analgésico pode depender, ao menos parcialmente, de ação seletiva dos anestésicos ao nível da primeira sinapse sensorial medular. De Jong e col (10,11), e Heavner et col. (19), demonstraram que o éter, halotano e o N<sub>2</sub>O deprimem, em concentrações baixas, a transmissão de impulsos sensoriais ao nível da primeira sinapse central no corno posterior da medula, em resposta à estimulação sensorial periférica.

Resumindo, dados experimentais parecem demonstrar que os diversos anestésicos gerais produzem diferentes efeitos no SNC, e que, em certos casos, excitação limitada de áreas restritas da FR pode ser registrada. Depressão da FR, elevação de limiar talâmico (nos núcleos do STCD) e depressão cortical, podem ser indistintamente observadas, bem como bloqueio sensorial medular.

*Ketamina* — Myasaka e Domino (31), estudando as sensações da ketamina no SNC, descrevem o estado de narcose característico dessa substância como: “anestesia dissociativa”. Dissociativa, porque esta substância produz ritmo delta, hipersíncrono, no sistema tálamo-neocortical, acompanhado de ritmo teta (ativação) no hipocampo, ou seja, depressão tálamo-cortical e ativação do sistema límbico.

Kayama e Iwama (23), contestaram, entretanto esta observação quando descreveram estimulação neo-cortical, hipocampal, e de outras estruturas sub-corticais pela ketamina.

Atividade convulsiva restrita ao sistema límbico, sem correlação no comportamento, foi observada por Ferrer-Alado et col. (14), com a ketamina. Recentemente Kitahata e col., (24) descreveram depressão da primeira sinapse sensorial central medular pela ketamina, e atribuem o efeito analgésico da ketamina, ao menos parcialmente, a esse efeito medular. Esses dados mostram que a ketamina apresenta nitidamente propriedades ativadoras no SNC, demonstrando que o conceito clássico, de que os anestésicos são necessariamente depressores do SNC, hoje não pode ser mais universalmente aceito.

NEUROFARMACOLOGIA DOS ANESTÉSICOS GERAIS

Os anestésicos gerais interferem com vários componentes nervosos e atividades neuronais:

*Receptores Periféricos* — Alguns narcóticos sensibilizam <sup>(36)</sup> os receptores pulmonares, ao que parece, por produzir ligeira despolarização dos terminais nervosos. Despolarização mais intensa pode entretanto acarretar bloqueio desses receptores periféricos.

*Sistemas Aferentes e Eferentes* — Dentre os sistemas aferentes, a via sensorial específica, oligossináptica direta, (espino-talâmica-cortical), é muito resistente aos anestésicos gerais.

Os sistemas eferentes motores são muito resistentes à ação depressora dos narcóticos. Clinicamente isto se traduz por depressão do tono muscular apenas em planos profundos de depressão anestésica. A depressão motora, parece ser o resultado de depressão de FR, que normalmente exerce atividade facilitatória sobre o reflexo miotático. Alguns anestésicos gerais exercem efeito na junção m'io-neural <sup>(17,32)</sup>, efeitos esses de natureza tanto pré, quanto pós-sináptica, que potencializam os efeitos dos bloqueadores neuro-musculares.

*Transmissão Sináptica* — A sinapse é o elo mais frágil na cadeia de transmissão da informação nervosa, devido às características da transmissão neuro-humoral, e por isso, bastante susceptível à ação dos narcóticos. Há sinapses mais e menos sensíveis aos narcóticos. A sinapse ganglionar, por exemplo é bastante sensível aos narcóticos. O mesmo parece acontecer com as sinapses da FR. Por outro lado, as sinapses talâmicas do STCE, são extremamente resistentes à ação dos narcóticos. Ao que parece, como veremos, os anestésicos gerais atuam fundamentalmente por interferirem no terminal pré-sináptico ou com o processo de invasão do terminal pela despolarização, ou com a mobilização, ou com o processo de liberação do neuro-transmissor <sup>(18)</sup>. A condução nervosa não é significativamente alterada pelos anestésicos gerais <sup>(36)</sup>.

*Sistema Nervoso Autônomo* — Em concentrações baixas, os efeitos dos narcóticos variam muito. Alguns acarretam excitação simpática como o éter e o ciclopropano; outros depressão, como o halotano e o metoxifluorano. A ketamina produz intensa excitação simpática. Em concentrações elevadas geralmente todos os anestésicos acarretam depressão do sistema nervoso autônomo.

*Metabolismo Celular* — Os anestésicos, em geral, deprimem o metabolismo celular <sup>(34)</sup>. A respiração celular é deprimida, embora nem todas as fases desse processo, sejam igualmente susceptíveis. O halotano, por exemplo, desacopla o processo de fosforilação oxidativa, reduzindo a formação de ATP. Os

barbitúricos são particularmente ativos, como depressores dos processos de respiração celular aeróbica, reduzindo o consumo de oxigênio.

As concentrações necessárias para produzir esses efeitos inibitórios no metabolismo são, entretanto, bastante elevadas e superiores àquelas necessárias para produzir o estado de narcose.

#### MECANISMO DE AÇÃO A NÍVEL CELULAR

Sob esse título enfeixam-se as chamadas "Teorias da Narcose". Vamos nos restringir, apenas ao estudo das teorias de aparecimento recente, e aos dados experimentais mais atuais. A quase totalidade das teorias da narcose propõem mecanismos físicos para a ação dos narcóticos, levando em conta o fato de que os narcóticos, em sua maioria, são considerados quimicamente inertes.

Na realidade, entretanto, interações de natureza físico-química acontecem entre os narcóticos e alguns componentes celulares inclusive com a própria água.

Observações recentes valorizam essas interações, e deram origem a hipóteses que procuram correlacioná-las à ação anestésica dos narcóticos.

Em 1961, Pauling<sup>(33)</sup> formulou a denominada "Teoria Clatratos" ou dos "Microcristais de Gelo", que se baseia na observação da formação, no tecido cerebral, de microcristais hidratados do tipo clatrato, durante a anestesia experimental pela hipotermia. Esses cristais de gelo formam-se normalmente à temperaturas inferiores a 25°C. A temperaturas superiores são altamente instáveis. Representam uma forma particular de cristalização da água onde os cristais possuem núcleo central oco, onde podem se acomodar íons do líquido extracelular ou cadeias laterais protéicas. Esse fenômeno, interferindo com a liberdade do movimento iônico, modifica as oscilações de potencial elétrico ao nível da membrana, que caracterizam a atividade nervosa. Em última análise, os microcristais, aumentam a impedância ao nível das sinapses, dificultando a transmissão do impulso nervoso. Para Pauling<sup>(33)</sup>, os anestésicos gerais, interagindo com a água do espaço extracelular e da própria membrana, estabilizariam esses microcristais à temperatura de 37°C, e assim levariam à narcose.

Miller também em 1961<sup>(38)</sup>, estudando gases inertes com propriedades anestésicas como o xenônio, postulou mecanismo semelhante admitindo apenas, que esses microcristais na realidade bloqueariam "poros" de membrana, ou ao se formarem na água da membrana, modificariam sua estrutura, tor-

nando-a mais rígida, assim dificultando, (por reduzir a permeabilidade) as trocas iônicas.

Recentemente <sup>(12)</sup>, entretanto, novos dados experimentais vieram dar suporte à teoria mais antiga, proposta por Meyer-Overton, que propôs que o "estado de narcose se inicia quando uma substância, quimicamente inerte, atinge certa concentração na membrana fosfo-lipídica", estabelecendo assim, a fase lipídica como o alvo da ação dos narcóticos. O anestésico, ao se dissolver na fase lipídica da membrana, acarreta distorção da membrana, com alteração estrutural dos poros da mesma.

Essas alterações poderiam interferir com o aparecimento dos potenciais pós-sinápticos, ou mais provavelmente, com o processo de liberação do neurotransmissor (pela estabilização da membrana das vesículas do neuro-transmissor <sup>(18)</sup>).

Este ano, Eyring e col. <sup>(13)</sup> avançaram nova hipótese com base em novos dados experimentais. Propõem estes autores, que os anestésicos gerais combinam-se com proteínas essenciais à manutenção das funções celulares produzindo alteração de sua configuração, transformando-as em formas menos ativas. Para estes autores, essas proteínas sensíveis poderiam estar localizadas na membrana das vesículas pré-sinápticas, assim modificando o processo de liberação do neurotransmissor, talvez por reduzir a capacidade de fixação do  $Ca^{++}$  à vesícula (fator essencial para a liberação do neurotransmissor).

## SUMMARY

### NEUROPHYSIOLOGICAL BASIS OF GENERAL ANESTHESIA

The mechanism of general anesthesia was considered as a sequence of central nervous system depression. However recent studies as shown that instead of a general depression there are certain areas of excitation.

A review of the anatomical functional organization of the central nervous system is done with special mention on the reticular formation, as well as the mode of action of anesthetics at cellular level. It is postulated that different kinds of chemical agents can specifically act at synaptic cellular membranes.

## REFERÊNCIAS

1. Batini C, Moruzzi G, Palestini M, Rossi G F, Zanchetti A — Effects of complete pontine transections on the sleep, wakefulness rhythm: The midpontine pretigeminal preparation. Arch Ital Biol. 97:1, 1959.
2. Bremer F — Cerveau isolé et physiologie du sommeil. C R Soc Biol (Paris) 118:1235, 1935.

- Brain Mechanisms and Consciousness. Springfield, Ill. Charles C Thomas Pb  
Brain mechanisms and consciousness. Springfield, Ill. Charles C Thomas Pb  
pp 137, 1954.
4. Bronzino J D — Evoked response of postulated neural circuit associated with sleep, waking process. *Life Sci* 11:419, 1972.
  5. Clark D L, Rosner B S — Neurophysiologic effects of general anesthetics: I-The electroencephalogram and sensory evoked responses in man. *Anesthesiology* 38:564, 1973.
  6. Darbinjan T M, Golovchinsky V B — Neurophysiological investigation of the mechanism of general anesthesia. *Excerpta Medica* 261:137, 1972.
  7. Darbinjan T M, Golovchinsky V B, Plehotkna S I — Effects of anesthetics on reticular and cortical activity. *Anesthesiology* 34:219, 1971.
  8. Dement W C — The biological role of REM sleep (circa 1968). In: *Sleep. Physiology and Pathology*, Kales A (ed). J B Lippincott, 1969.
  9. De Jong R H, Heavner J E — Comunicação pessoal.
  10. De Jong R H, Robles R, Heavner J E — Suppression of impulse transmission in the cat's dorsal horn by inhalation anesthetics. *Anesthesiology* 32:440, 1970.
  11. De Jong R H, Wagman I H — Control of sensory input at spinal-cord level: A possible mechanism of anesthesia. *Anesthesiology* 29:100, 1968.
  12. Eger E II, Lundgren C, Miller S L et al — Anesthetic potencies of sulfur hexafluoride, carbon tetrafluoride, chloroform and ethrane in dogs. *Anesthesiology* 30:129, 1969.
  13. Eyring H, Woodbury W, D'Arrigo J S — A molecular mechanism of general anesthesia. *Anesthesiology* 38:415, 1973.
  14. Ferrer-Alado T, Brechner V L, Dymond A, Cozen H, Grandall P — Ketamine induced electroconvulsive phenomena in the human limbic and thalamic regions. *Anesthesiology* 38:333, 1973.
  15. French J D — The Reticular Formation. *J Neurosurg* 15:96, 1968.
  16. Galindo A — Central Nervous System. In *Handbuch der Exp Pharmak.* XXX:4-1, 1971.
  17. Galindo A — Procaine, pentobarbital and halothane effect on the mammalian myoneural junction. *J Pharmac exp Ther*, 177:360, 1971.
  18. Halsey M J, Kent D W — Molecular mechanisms of anesthesia. *Anesthesiology* 36:313, 1972.
  19. Heavner J E, de Oliveira L F, de Jong R H — Ether inhibits spinal neuron firing. *Proc American Society of Anesthesiologists Meeting*, pg 95, 1971.
  20. Jenkins L C — General Anesthesia and the Central Nervous System. Williams and Wilkins Co (Pub), 1969.
  21. Jouvet M — Biogenic amines and the states of sleep. *Science* 163:32, 1969.
  22. Jouvet M — Neurophysiological and biochemical mechanisms of sleep. In: *Sleep. Physiology and Pathology*, Kales A (ed), J B Lippincott (Pub), 1969.
  23. Kayama Y, Iwama K — The EEG, evoked potentials and single unit activity during ketamine anesthesia in cats. *Anesthesiology* 36:316, 1972.
  24. Kitahata L M, Taub A, Kassaka Y — Lamina-specific suppression of dorsal horn unit activity by ketamine hydrochloride. *Anesthesiology* 38:4, 1973.
  25. Krnjevic K — The mechanism of general anesthesia. *Anesthesiology* 34:215, 1971.
  26. Larrabee M G, Posternak J M — Selective action of anesthetics on synapses and axons in mammalian sympathetic ganglia. *J Neurophysiol* 15:91, 1952.
  27. Bagnes J, Moruzzi G, Pompeiano O — Synchronization of the EEG produced by low-frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract. *Arch Ital Biol* 99:33, 1961.
  28. Marshall M, Longley B P, Stanton W H — Electroencephalography in anesthetic practice. *Brit J Anesth* 37:845, 1965.

29. Mori K — Excitation and depression of CNS electrical activities induced by general anesthetics. *Excerpta Medica* 261:5, 1972.
30. Moruzzi G, Magoun H W — Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalog Clin Neurophysiol* 1:455, 1949.
31. Myasaka M, Domino E F — Neuronal mechanisms of ketamine induced anesthesia. *Int J Neuropharmacol* 7:557, 1968.
32. Ngai S H — I: General anesthetics: Effects upon physiological systems. In: *Physiological Pharmacology*. Root W S, Holmann F G (ed). Academic Press Int pp 43, 1963.
33. Pauling L — A molecular theory of general anesthesia. *Science* 134:15, 1961.
34. Quastel J H — Effects of drugs on metabolism of the brain in vitro. *Brit Med Bull* 21:49, 1965.
35. Rosner B S, Clark D L — Neurophysiologic effects of general anesthetics: II. Sequential regional actions in the brain. *Anesthesiology* 39:59, 1973.
36. Whitteridge D — Effect of anaesthetics on mechanical receptors. *Brit Med Bull* 14:5, 1958.
37. Yamamura N, Kato S — Effect of anesthetics on the various cortical systems. *Int Anesthes Clin* 8:85, 1970.
38. Miller S L — A theory of gaseous anesthetics. *Proc Nat Acad Sci* 7:1515, 1961.