

Eugesse Cremonesi,
E.A. *

AS BASES NEUROFISIOLÓGICAS DA ANESTESIA

São revistos sob o ponto de vista neurofisiológicos os quatro aspectos básicos da anestesia, a saber: analgesia, inconsciência, bloqueio dos reflexos nocivos e relaxamento muscular.

Técnicas e drogas diversas são classificadas de acordo com as alterações que provocam nos mecanismos neurofisiológicos.

Considerações gerais

A finalidade básica da anestesia é a de proteger o doente do sofrimento e dos efeitos deletérios dos diversos procedimentos cirúrgicos. Para tanto são necessários quatro efeitos diferentes⁴³.

- Analgesia
- Inconsciência
- Relaxamento muscular
- Bloqueio dos reflexos nocivos

Os efeitos básicos de uma anestesia dependem de diferentes mecanismos, distribuídos por diversos níveis do sistema nervoso central. Uma droga pode atuar de modo direto, por reação química entre o agente e a célula ou por ação indireta, devido à inibição ou excitação de outras células nervosas ou mesmo por alterações sistêmicas não nervosas.

O que resulta, no final, é uma ação do anestésico sobre a atividade nervosa, isto é, alteração da atividade elétrica e transmissão do impulso, quer de uma célula, um grupo de neurônios, ou de grandes sistemas neuronais do encéfalo e da medula^{20,34}. A anestesia, em última análise, atua por alterar a transmissão do influxo nervoso, diminuindo a excitabilidade e despolarizando o nervo. Contudo o mecanismo íntimo dessa ação dos anestésicos, permanece obscuro. Numerosas teorias foram sugeridas, e conseguem explicar um determinado aspecto dos efeitos dessas drogas, mas não são capazes de esclarecer todo o mecanismo. Essas teorias serão apenas citadas, devendo os leitores interessados procurar explicação em livros de texto e trabalhos de revisão^{18,33,36}. Elas podem ser agrupadas em 4 grandes categorias:

- a) Teorias biofísicas: dentre as quais situam-se
- Teoria lipóidica de Meyer-Overton;

AS BASES NEUROFISIOLÓGICAS DA ANESTESIA

Recebido em 7.12.79

Aceito para publicação em 10.01.80

* Professora Livre Docente, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

- Teoria da diminuição da tensão superficial de Traube;
 - Teoria da diminuição da permeabilidade da membrana celular de Hober e Lillie.
- b) Teorias bioquímicas
- Teoria da inibição do metabolismo oxidativo de Warburg;
 - Teoria da diminuição da utilização de energia de Ngai e Quastel;
 - Teoria da reação química com componentes celulares de Pauling e Miller.
- c) Teoria eclética que combina as teorias biofísicas e bioquímicas, proposta por Mc Ilwain, que propõe ser a anestesia decorrente da supressão dos movimentos iônicos, alterando dessa maneira a atividade da membrana e dos processos metabólicos intracelulares.
- d) Teorias neurofisiológicas que apesar de não explicarem o mecanismo íntimo da anestesia, conseguem elucidar alguns aspectos do local de ação dos anestésicos.

Sabe-se que os anestésicos podem inibir os axônios e as terminações pré-sinápticas, em doses elevadas, maiores que as utilizadas clinicamente^{12,15,38}. Entretanto, o ponto mais vulnerável da ação dessas drogas é ao nível das sinapses nervosas^{15,34}. A esse nível as drogas podem atuar de várias maneiras:

- Diminuindo a síntese ou liberação do mediador químico;
- Inibindo a passagem do impulso nervoso pela fenda sináptica;
- Bloqueando a membrana pós-sináptica (despolarização prolongada ou estabilização da membrana);
- Antagonizando o mediador.

Nas sinapses a excitação chega à terminação pré-sináptica e libera o mediador químico, o qual pode determinar na membrana pós-sináptica, fenômenos de excitação ou de inibição. As possibilidades de ocorrência de um ou outro desses fenômenos dependem das características elétricas e bioquímicas das membranas. O mediador químico liberado determina uma variação temporária da permeabilidade da membrana pós-sináptica que pode ser de dois tipos:

- A) Nas sinapses excitadoras há mi-

gração de íons sódio para dentro da célula e de íons potássio para fora da mesma, desencadeando uma despolarização temporária da membrana. As variações de potencial decorrentes são denominadas potenciais pós-sinápticos excitatórios (EPSP). São de amplitude pequena, determinando uma despolarização graduada, que não obedece à lei do tudo ou nada, isto é, a somação de vários estímulos pequenos pode desencadear um potencial de ação pós-sináptico.

B) Nas sinapses inibidoras, o mediador químico liberado (diferente do liberado nas sinapses excitadoras), produz uma alteração da permeabilidade da membrana pós-sináptica, com migração de íons potássio para dentro e de sódio para fora da célula, produzindo uma hiperpolarização. As oscilações do potencial da membrana são chamadas de potenciais pós-sinápticos inibitórios (IPSP), que impedem o aparecimento do potencial de ação. É necessário que a soma dos EPSP e IPSP ultrapasse o nível limiar para que ocorra um potencial de ação.

A excitação e inibição são os dois processos fundamentais sobre os quais se baseia a transmissão nervosa em nível sináptico. As características funcionais de uma sinapse dependem de fatores de natureza bioquímica e topográfica e podem explicar os efeitos diversos dos diferentes anestésicos sobre o sistema nervoso central. Como uma sinapse possui várias ramificações, um anestésico pode atuar suprimindo a excitação ou aumentando os fenômenos inibitórios, ou por uma ação mista. O resultado final pode ser o mesmo, isto é, bloqueio da célula, mas o mecanismo é diferente. Assim, se considerarmos a diferença de estruturas dos anestésicos e o grande número de mediadores químicos do sistema nervoso central (SNC), alguns relacionados com a excitação e outros com processos inibitórios, podemos entender porque existem comportamentos diferentes entre eles, quanto aos processos da estimulação e inibição. Esses diferentes comportamentos constituem a base para o estudo do mecanismo de ação dos anestésicos. Esse estudo baseia-se nas modificações induzidas por esses compostos sobre a atividade elétrica cerebral. Essa atividade é registrada de várias maneiras. As principais relacionadas com a anestesia são:

- Potenciais de corrente alternada espontâneos, medidos na superfície, isto é, por eletrodos colocados no couro cabeludo, denominados eletroencefalograma (EEG).
- Potenciais espontâneos de corrente alternada medidos na superfície do córtex cerebral, o eletrocorticograma (ECoG).
- Potenciais unitários, obtidos por técnicas especiais através de microeletrodos implantados ao longo do neurônio, intra e extracelularmente, usados apenas em circunstâncias especiais, como durante cirurgia estereotáxica para epilepsia.

d) Potenciais de corrente alternada evocados, isto é, obtidos como resposta elétrica dos neurônios corticais aos estímulos auditivos, sensoriais ou somato-sensitivos.

As ondas do eletroencefalograma (EEG) podem ser de 4 (quatro) tipos: ondas α , de amplitude baixa (50 mV) e frequência de 8-13 cps. Encontradas em indivíduos normais, acordados e em repouso, são mais abundantes nas regiões occipitais, mas existentes também nas regiões parietais e frontais. Desaparecem com o sono e se modificam (aumenta a frequência e diminui a amplitude) com a atenção concentrada. Originam-se provavelmente no sistema tálamo-cortical difuso. Ondas β , de amplitude um pouco maior e frequência mais baixa (4-25 cps), presentes nas regiões parietais e frontais. As ondas β mais rápidas aparecem com o indivíduo em atenção concentrada. Ondas θ , mais amplas e mais lentas (4-7 cps), encontradas nas regiões parietais e temporais de crianças e durante estados de tensão emocional no adulto, principalmente nos estados de frustrações e nas alterações mentais. Ondas Δ , as mais amplas e de menor frequência (menos de 3-5 cps). Ocorrem na infância, durante o sono profundo e em enfermidades graves do cérebro. São de origem cortical, dependendo de influências sub-corticais. Surgem inclusive nas transecções entre tálamo e córtex.

O estudo das ondas induzidas pelos potenciais evocados é mais complexo, pois elas variam muito com a região analisada e o tipo de estímulo utilizado. Mais comumente é estudada a resposta do córtex (células piramidais) aos estímulos visuais. Essa resposta consiste de três componentes principais: uma onda positiva, de latência curta, de origem lemniscal e núcleos talâmicos específicos que atinge o córtex pela radiação talamo-cortical. Uma segunda onda, negativa, que segue pelos núcleos talâmicos inespecíficos e se espalha por todo o córtex. Um terceiro componente, mais tardio e duradouro, constituído por uma seqüência de ondas positivas e negativas, descrito como componente de Forbes e denominado por ele de «descarga secundária». Provém também dos núcleos talâmicos específicos e pode ser registrado em todo o córtex 1,4,5,10.

Os efeitos dos vários anestésicos sobre o EEG e ECoG e os potenciais evocados, permitem uma explicação sobre os mecanismos neurofisiológicos da anestesia. Os estudos desses efeitos foram realizados, em épocas e por métodos diversos, por numerosos col. 1,3,10,11,39,42, e atualmente existe um consenso geral, a partir dos trabalhos de Falconer & Bickford, 1960 13, Martin e col. 1959 25 e Courtin col. 1950 11. Martin e col. 25 descreveram 6 (seis) padrões diferentes eletroencefalográficos induzidos pelos anestésicos, que são semelhantes para quase todos eles e servem de estimativa razoável da profundidade da anestesia. Com a depressão progressiva do sis-

tema nervoso central, a atividade cortical aumenta de início, até o nível de anestesia superficial. O ritmo α desaparece, sendo substituído por um traçado de baixa voltagem e alta frequência (estágio I da anestesia pelo esquema de Guedel). No nível II (fase rítmica) correspondendo ao estágio II da anestesia, em que ocorre perda de consciência, surgem ondas lentas (2-8 cps) e de grande amplitude (200-300 mV) e com descargas rítmicas. No nível III (fase complexa), a ritmicidade é perdida e surge um complexo de ondas lentas superpostas por descargas de ondas rápidas. Corresponde ao estágio III, plano 1 da anestesia. No nível IV (fase de supressão superficial) aparecem períodos de inatividade (salvas de supressão), de pequena duração (menor que 3 s.). A frequência das descargas é de 2 a 4 cps e a amplitude é de 20 mV. Corresponde ao plano moderado de anestesia cirúrgica. O nível V (fase de supressão moderada), corresponde ao plano profundo de anestesia cirúrgica, com perda do tono muscular. A amplitude das ondas lentas diminui e os períodos de supressão ou de inatividade são mais frequentes e duradouros (3 - 10 s.). O nível VI corresponde a períodos de inatividade maiores que 10 s., com descarga de ondas lentas de amplitude baixa (70mv). No nível VII, correspondente ao plano exageradamente profundo de anestesia, não ocorrem mais ondas lentas e a amplitude da atividade elétrica, se existe, não ultrapassa 20 mV. Os níveis VI e VII correspondem ao plano 4 do estágio III e ao estágio IV da anestesia. Entretanto, nem todos os anestésicos produzem alterações eletroencefalográficas na seqüência citada 10,13. Clark e col. 10 verificaram em voluntários, que o padrão eletroencefalográfico varia com a estrutura dos anestésicos, os quais podem ser divididos de acordo com o grau de irritabilidade do sistema nervoso central que induzem.

Do ponto de vista dos potenciais evocados visuais 1,2,5,9,42, os anestésicos podem ser divididos em dois grupos. O primeiro, constituído pelo éter dietílico, halotano, barbitúricos, diazepínicos, que determinam três alterações: aumento do período de latência e diminuição da amplitude do primeiro componente positivo, que representa o sistema aferente específico e inibição da grande onda negativa que provém dos aferentes não específicos.

Em contraste com esse grupo, o gama OH, a quetamina e outros, aumentam tanto o primeiro componente positivo como a última fase negativa, sem efeito sobre a latência. Isso mostra que esses agentes possuem efeito oposto ao nível da formação reticular. Enquanto os anestésicos comuns bloqueiam as respostas evocadas nos neurônios a esse nível, a quetamina, gama OH e outros aumentam e difundem essa resposta.

Então os anestésicos não exibem o mesmo efeito sobre os potenciais evocados e sobre o eletroencefalograma. Hoje sabe-se que diferentes

anestésicos induzem diferentes efeitos sobre o sistema nervoso central. Alguns, como os barbitúricos, e halotano, atuam determinando sincronização de todo o traçado, enquanto que outros, como o ciclopropano, γ OH, quetamina, enflurano, induzem hipersincronização em certas áreas com excitação mesmo em fases iniciais ou anestesia profunda 1,9,10,31,35,41.

Isso mostra que o estado da anestesia não significa simplesmente a inibição da chegada de impulsos sensitivos ao córtex 42. Também não pode a anestesia ser considerada como uma depressão global do sistema nervoso central, nem como um mecanismo semelhante ao sono fisiológico ou depressão do sistema reticular ativador ascendente. Não existe realmente um mecanismo único. Por outro lado os mecanismos envolvidos, apenas agora estão sendo estudados e explicados, restando ainda muito a ser esclarecido.

Esses estudos estão sendo realizados sobre os diversos aspectos da anestesia, ou seja, a indução de analgesia, bloqueio dos reflexos nocivos, relaxamento muscular, inconsciência ou hipnose.

Analgesia

Nos últimos anos, numerosos trabalhos foram realizados no sentido de elucidar a anatomia funcional e as estruturas do SNC responsáveis pela analgesia. Essas pesquisas conduziram a um consenso geral a respeito de alguns aspectos do problema, e ao mesmo tempo abriram novos caminhos para o estudo da neurofisiologia da dor e de sua terapêutica. A maior parte dessas pesquisas estão ainda incompletas e conflitantes, apesar de excitantes.

De acordo com os conceitos atuais, a dor não é considerada como uma modalidade sensorial isolada, mas com a consequência da disfunção dos mecanismos de controle que se exercem sobre as formas de sensibilidade mais elementares 35. Hoje sabe-se que a sensação dolorosa é influenciada por atividades cognitivas diversas, como ansiedade, atenção, sugestão, placebo, nível cultural, hipnose, condicionamento, experiência anterior, condições ambientais, etc. Dessa maneira, admite-se que a dor representa o resultado de pelo menos dois processos neuro-psicológicos 8,29 (figura 1).

- um processo sensorial discriminativo, pelo qual o estímulo é localizado no tempo, espaço e intensidade;
- um componente motivacional-afetivo, que mobiliza o organismo para a luta contra a dor.

As bases anatômicas e fisiológicas da transmissão dos estímulos dolorosos que levaram a essa teoria foram estudadas intensivamente por vários autores 3,21,22,27,30,35,40, através de

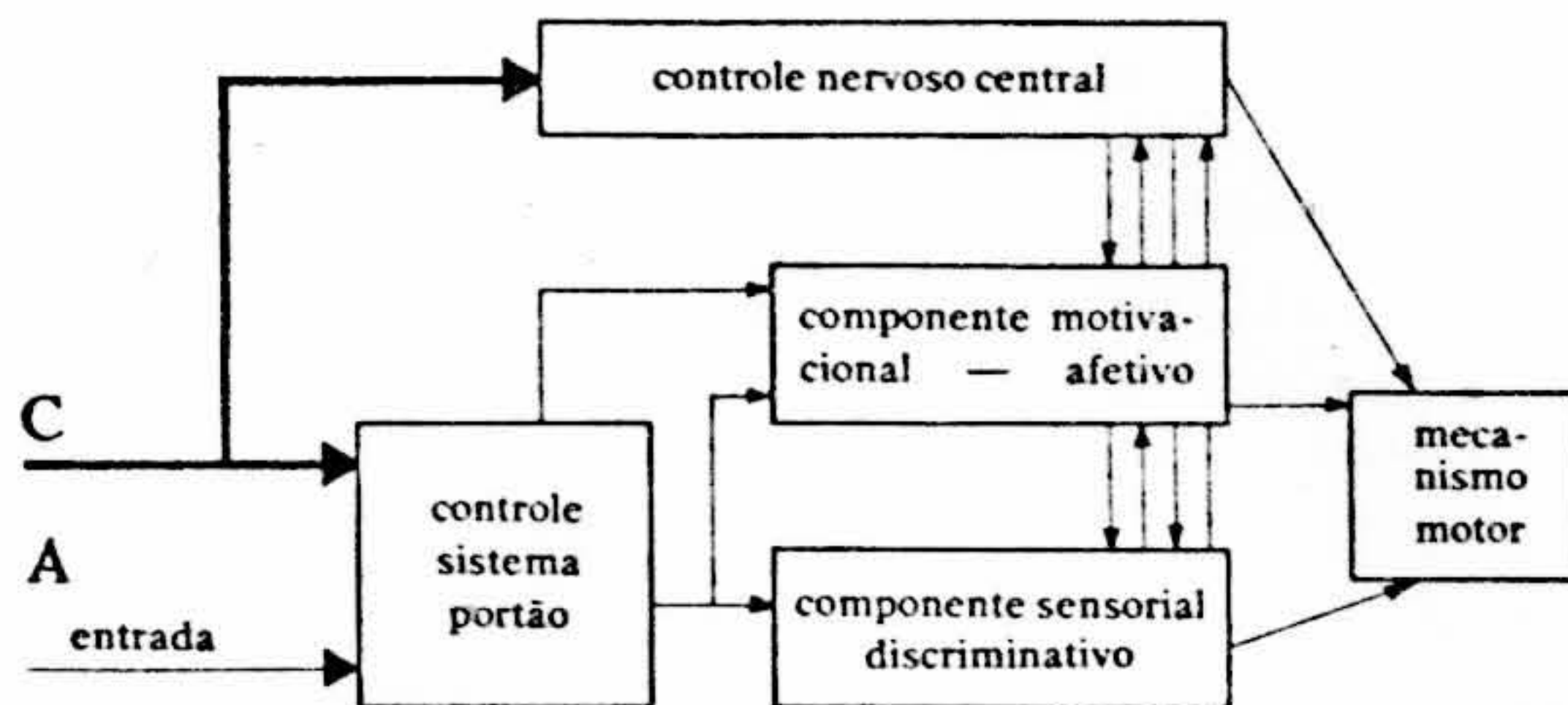


Figura 1 — Processos neuro-fisiológicos relacionados com a dor. A = Fibras sensitivas grossas. C = Fibras transmissoras da sensibilidade dolorosa. O sistema portão T projeta os estímulos para os sistemas sensorial-discriminativo (fibras neo-espinotalâmicas) e motivacional-discriminativo (sistema ascendente

te dorsal) e para o controle nervoso central (coluna dorsal e sistema ascendente dorsal). O controle central (CIC), por sua vez, envia projeção para os demais sistemas, todos eles interagindo uns com os outros e com mecanismos motores (segundo Melzack & Casey, 1965²⁹).

dissecções anatômicas, estudos microscópicos, estimulação elétrica de núcleos e fibras nervosas em vários pontos do sistema nervoso central, injeção de drogas diversas em núcleos e estruturas nervosas e ativação antidrômica (estimulação elétrica da terminação de um neurônio). Esses estudos levaram ao esclarecimento parcial dos mecanismos da dor, que será resumida em seus aspectos principais.

a Receptores periféricos

É conceito clássico que existem receptores periféricos para a dor, as terminações livres da pele, mucosas e vísceras. Essas estruturas são quimioceptivas e excitadas por agentes algógenos, mesmo na ausência de lesão. Uma grande variedade de substâncias possui essa propriedade, quando produzidas endogenamente ou administradas ao organismo, tais como os íons potássio e hidrogênio, bradicinina, serotonina, acetilcolina, histamina, e prostaglandinas. Isso mostra que esses receptores são de caráter inespecífico, ativados por uma atração eletrofilica, pois são dotados de carga negativa, sendo as substâncias algógenas carregadas positivamente²². Entretanto, algumas substâncias são mais potentes, tendo sido isoladas em tecidos lesados e sendo consideradas como as substâncias geradoras da dor. Elas são a bradicinina, a histamina e as prostaglandinas. As substâncias analgésicas antipiréticas, que atuam em nível periférico, possuem um mecanismo de ação baseado, pelo menos parcialmente, em um efeito antagonista a essas substâncias (Ex.: interferência com a síntese de prostaglandinas).

b Vias transmissoras da dor (Fig. 2)

As fibras sensitivas penetram na medula pelas raízes posteriores, em situação

ventro-lateral e se bifurcam, emitindo ramos ascendentes longos que constituem o trato de Lissauer e ramos curtos que penetram no corno cinzento posterior, no mesmo metâmero ou após cur-

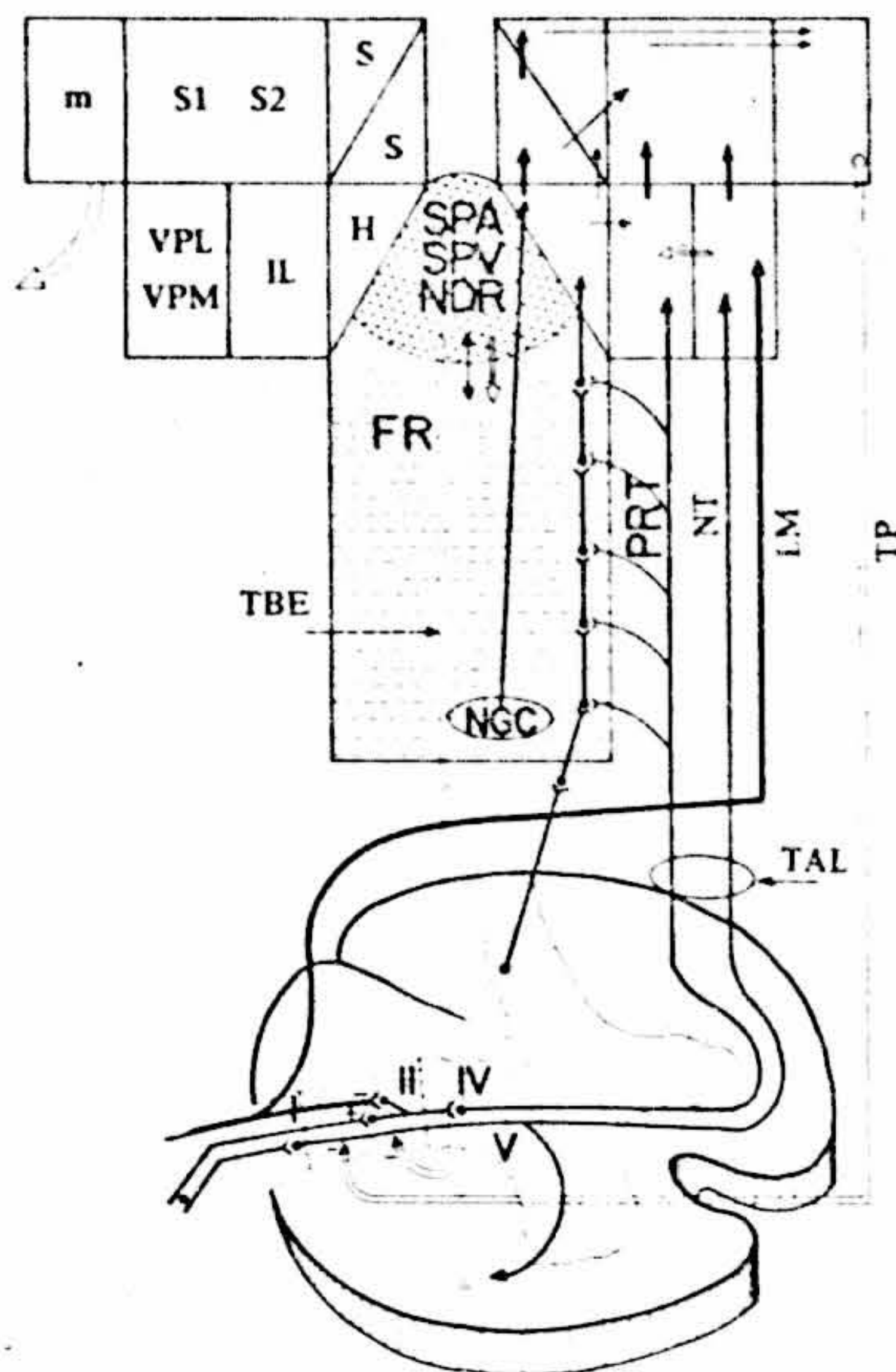


Figura 2 — Vias de transmissão do influxo doloroso. M = córtex motor. S1S2 = córtex sensitivo. SS = áreas de associação. VPL = núcleo ventral póstero-lateral. VPM = núcleo ventral póstero-medial (núcleos sensitivos específicos). IL = núcleo intralaminar (núcleo sensitivo inespecífico). H = hipotálamo. SPA = substância cinzenta periaquedutal. SPV = substância cinzenta periventricular. NDR = núcleo dorsal da rafe. NGC = núcleo gigante-celular FR = fenômenos motores de reação. TBE = trato bulbo-espinal. PRT = trato paleo-espinotalâmico. NT = trato neo-espinotalâmico. TAL = trato anterolateral. TP = trato piramidal. LM = lemnisco medial. Ab =

fibras sensitivas A β (tácteis e proprioceptivas). Ad = fibras dolorosas A delta. C = fibras dolorosas C. I, II, III, IV, V = camadas de Rexed do corno anterior da medula.

to trajeto ascendente ou descendente. No corno posterior as fibras dolorosas A Δ e C terminam na camada I de Rexed, formando sinapse excitatória, isto é, o estímulo doloroso excita a sinapse, promovendo a transmissão do influxo através do trato espinotalâmico. As fibras mais finas (tipo C), terminam mais profundamente nas camadas II, III, IV, V e provavelmente VI, VII e VIII (fibras sensitivas viscerais) de Rexed, fazendo sinapse com os neurônios do núcleo próprio (inibitórias) ou com as células de origem do trato espinoretículo-talâmico (excitatórias). Algumas fibras se projetam também, através de vias polissinápticas, sobre os neurônios do corno anterior, fazendo parte das vias reflexas polissinápticas medulares.

As fibras sensitivas mais grossas (A β), que transmitem a sensibilidade tátil e proprioceptiva, se bifurcam ao penetrar na medula, dando ramificações ascendentes longas, que seguem pela coluna dorsal e colaterais curtas que terminam na camada II de Rexed (substância gelatinosa de Rolando), fazendo sinapse (excitatória) com os dendritos apicais dos neurônios do núcleo próprio. Dessa maneira, elas ativam estas pequenas células, da substância gelatinosa de Rolando, estruturas inibidoras que farão sinapse com as células de origem do trato espinoretículo-talâmico.

As fibras aferentes A Δ e C se projetam dessa maneira, sobre os neurônios espinoretículo-talâmicos, que se distribuem pelo trato ântero-homolateral (15%) ou ântero-contralateral (85%). O trato ântero-lateral é constituído pelo trato neo-espinotalâmico (NT), que segue pelas vias lemniscais até os núcleos ventral pósterolateral e ventral pósteromedial tálamo e pelo trato paleo-espinoretículo-talâmico (PRT), que se projeta na formação reticular bulbar (núcleo gigante-celular), mesencefálica (substância cinzenta peri-aquedutal, núcleo dorsal da rafe) e núcleos talâmicos inespecíficos.

O fascículo neo-espinotalâmico é responsável pela localização topográfica e discriminação do estímulo doloroso (componente sensorial-discriminativo). O fascículo paleo-espinoretículo-talâmico é responsável pela transmissão da intensidade do estímulo e pelas reações à dor (componente motivacional-afetivo).

A existência de interconexões das fibras grossas A β (responsáveis pela sensibilidade tátil e proprioceptiva) com as fibras finas A Δ e principalmente C (que conduzem a sensibilidade dolorosa), através dos neurônios internunciais da substância gelatinosa de Rolando nas camadas II e III de Rexed, levou Melzack e Wall³⁰ a formularem a «teoria do portão» para a regulação da

transmissão da dor. Essa teoria, em suas linhas gerais, permanece verdadeira, constituindo a base das pesquisas sobre os sistemas descendentes inibitórios da dor, em nível medular e central. Em síntese a teoria do portão de Melzack e Wall (figura 3) admite que os dois tipos de fibras sensitivas, grossas (A β e Δ) e finas (C), ao penetrarem na medula ramificam-se dando colaterais longas, que

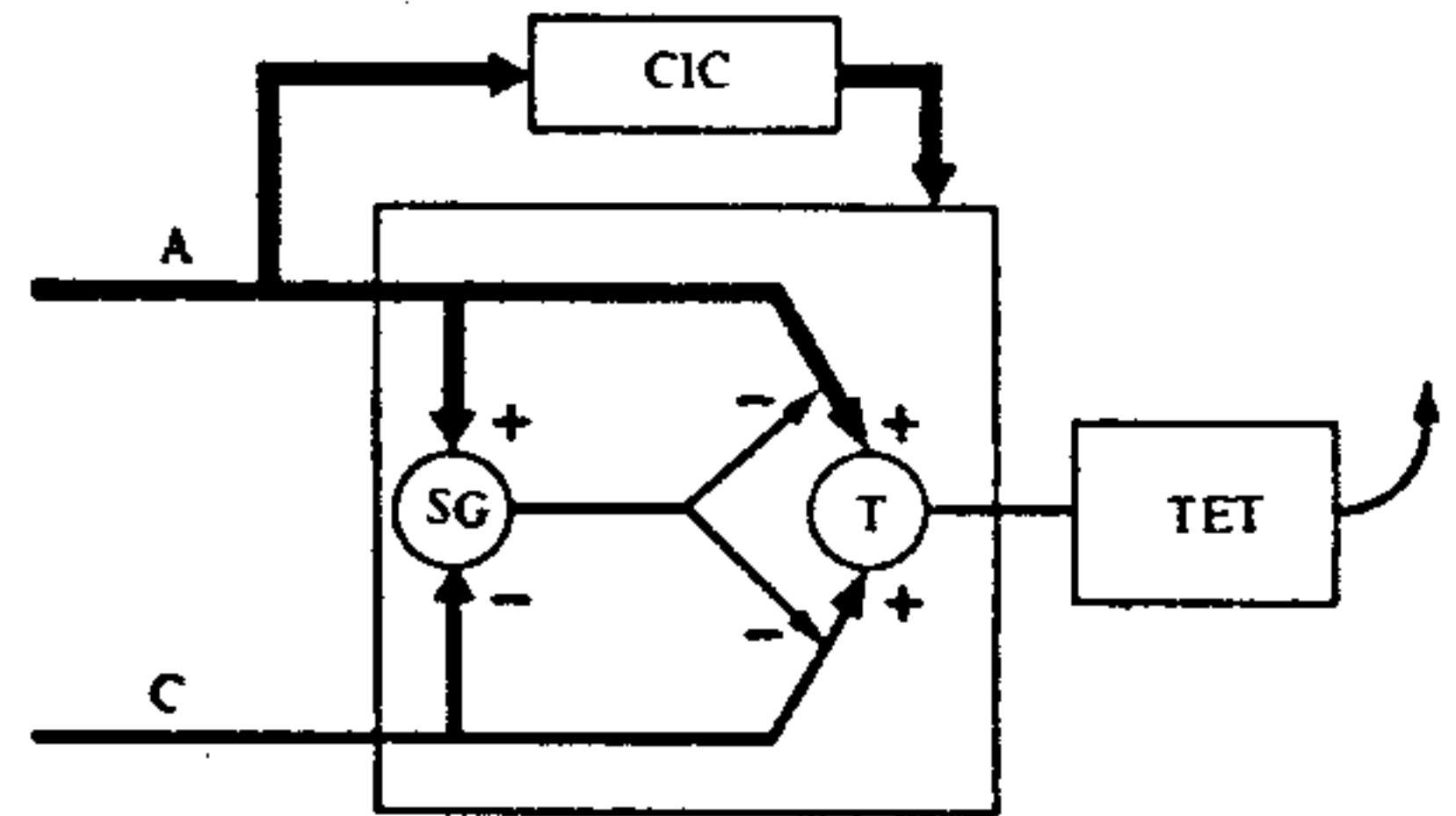


Figura 3 — Teoria do portão para os mecanismos medulares reguladores da transmissão dolorosa. As fibras sensitivas grossas (A) e finas (C) projetam-se para os neurônios internunciais da substância gelatinosa de Rolando (SG) e para o neurônio inicial do trato espinotalâmico (TET). A inibição exercida pelas células SG sobre o neurônio T é intensificada pela estimulação das fibras A (sensitivas tácteis e proprioceptivas) e bloqueada pela estimulação das fibras C (dolorosas). As fibras grossas enviam colaterais para os centros de controle superiores (CIC) que por sua vez se projetam sobre o sistema SG-T, modulando dessa maneira a transmissão dos impulsos dolorosos C para o trato TET (adaptado de Melzack & Wall, 1965³⁰).

seguem trajetos ascendentes e descendentes e ramificações curtas, que terminam, pelo menos em parte, fazendo sinapse com os neurônios internunciais da substância gelatinosa de Rolando: as fibras grossas excitando essas células, as fibras finas, inibindo-as. Esse neurônio internuncial recebe também influências excitadoras através de vias descendentes, oriundas de regiões mais superiores do SNC, como as áreas do córtex motor, orbitário (através do trato piramidal e extrapiramidal), áreas subcorticais como o núcleo caudado, hipocampo e outras regiões do sistema límbico. Essas células, por outro lado, fazem sinapse com um neurônio T, origem das vias espinoretículo-talâmicas, o qual inibem. Quando a estimulação dolorosa é pequena, a transmissão do estímulo pelas fibras A Δ , e principalmente C é inibida pelo fluxo maior de impulsos tácteis e proprioceptivos transmitidos pelas fibras grossas A β . Apenas quando a estimulação dolorosa for grande, ela vence a inibição exercida por essas fibras. A inibição através das fibras A β serve como modulação da dor ao nível da medula, em nível segmentar. As conexões descendentes, a partir das estruturas corticais, subcorticais e límbicas, servem para modulação da dor em nível superior, bloqueando a transmissão sináptica do estímulo doloroso. Nos últimos anos, numerosos trabalhos foram realizados no sentido de elucidar essas estruturas do SNC responsáveis pelo bloqueio do

impulso doloroso. Foi observado que a estimulação elétrica, ou a micro-injeção de morfina em certas áreas cerebrais produzia analgesia, no animal e no homem. Essas áreas correspondem às estruturas mediais do tronco encefálico, que se estendem desde o diencéfalo medial, caudalmente ao núcleo da rafe mediana. As regiões da substância cinzenta periaquedutal e periventricular são as mais ativas e também as mais ricas em receptores à morfina. Baseados nessas experiências, Mayer e Price²⁷, sugeriram que a analgesia induzida por drogas e pela estimulação elétrica pode ser devida a dois mecanismos: a) bloqueio de alguma via transmissora da dor, semelhante ao efeito dos anestésicos locais b) ativação de alguma via inibidora, que seria um mecanismo endógeno. Este segundo mecanismo parece ser o mais atuante, isto é, os hipnoanalgésicos agiriam principalmente por ativação das vias inibitórias descendentes. Isso acontece também na analgesia por acupuntura e estimulação elétrica, porém não em outros tipos de analgesia. Esse mecanismo sugere que a estimulação nervosa determina a liberação de uma substância endógena, no SNC, semelhante à morfina. Com efeito, já foi isolado, purificado e sintetizado, em animais e no homem, um polipeptídeo de baixo peso molecular, mais abundante nas regiões mais ricas em receptores à morfina e que possui atividade semelhante à ela¹⁷. Essa substância é denominada encefalina, endorfina, substância morfínóide endógena, sendo seus efeitos inibidos pelos antagonistas da morfina. Ela desempenha, com relação à dor e a analgesia, o mesmo papel da acetilcolina em relação à nicotina e à muscarina, isto é, exerceria uma ação reguladora da transmissão sináptica da dor. Hoje conhecem-se numerosos compostos desse tipo, que atuariam como mediadores químicos em uma série de atividades nervosas, e que têm papel, inclusive, na gênese de várias doenças mentais e neurológicas.

Atualmente admitimos então que existe, ao nível do sistema nervoso central, um sistema que atua como modulador da transmissão de estímulos dolorosos¹⁷. Nesse sistema, um dos principais neurotransmissores é a encefalina, ou β -endorfina. Entretanto, vários outros mediadores químicos atuam na transmissão do influxo nervoso dos receptores até o córtex cerebral e na resposta do SNC a esse influxo. Em nível medular, o mediador responsável pela transmissão do influxo doloroso seria a substância P. Ao nível dos neurônios inibidores atuam a β -endorfina e a serotonina. Em vias descendentes, provavelmente atuam a serotonina, a substância P e as β -endorfinas. A serotonina²⁶ atua em vias ascendentes e descendentes, ao nível do encéfalo e da medula, sendo um dos mediadores do mecanismo do portão, em nível medular. A sua depleção, como durante o uso de LSD 25, impede a analgesia. A serotonina seria indispensável para a anal-

gesia, enquanto que a noradrenalina reduziria a atividade analgésica. O uso de bloqueadores adrenérgicos puros potencializa a analgesia. Bloqueadores monoaminérgicos completos, como a reserpina, antagonizam a analgesia. A acetilcolina também desempenha um papel na analgesia por inibição competitiva. Inclusive muitas das ações dos hipnoanalgésicos podem simular a atividade colinérgica. A analgesia é potencializada por anticolinésterásicos e antagonizada por anticolinérgicos.

Entre as estruturas envolvidas no complexo mecanismo da dor estão hipotálamo e os centros relacionados com o sistema nervoso autônomo. Este pode atuar na modulação da dor por quatro mecanismos³⁷.

- Liberação de neurotransmissores que alteram a sensibilidade das terminações nervosas aferentes.
- Remoção dos metabólitos responsáveis pela estimulação das terminações periféricas, por modificação da circulação local.
- Estimulação da resposta do organismo ao estímulo nociceptivo, por atuação do hipotálamo, com hiperatividade simpática operando no componente motivacional-afetivo da dor.
- Interferência da noradrenalina e outras aminas endógenas, em algum ponto do mecanismo central de modulação da dor.

Baseados nesses mecanismos neurofisiológicos, ainda não bem esclarecidos, podemos admitir dois tipos de dor³⁷.

- a) Dor devida a um excesso de estimulação aferente, relacionada com as lesões dos tecidos, provocada por agentes traumáticos de vários tipos. Outra causa dessa dor seriam as lesões dos nervos periféricos que determinam o aparecimento de neuromas, por regeneração incompleta dos nervos e hiperexcitabilidade aos estímulos externos e internos.
- b) Dor relacionada com a falência dos processos inibitórios, por lesão das fibras grossas, por exemplo, por secção cirúrgica de nervos e raízes posteriores, amputação, lesão do plexo braquial neuro e radiculopatias (zona, aracnoidites, Herpes zoster).

Dessa maneira podemos sistematizar o tratamento da dor de acordo com sua fisiopatologia.

- Bloqueio dos receptores periféricos (analgésicos antipiréticos)
- Bloqueio das vias aferentes dolorosas (bloqueios anestésicos, cirurgia)
- Estimulação das vias aferentes inibitórias (acupuntura, estimulação elétrica)
- Estimulação das vias descendentes inibitórias em nível medular ou central (acupuntura, estimulação elétrica, encefalina, hipnoanalgésicos)
- Bloqueio (hipnoanalgésicos, diazepínicos, anestésicos gerais, neurolepticos, hipnose, sugestão).

Bloqueio dos reflexos nocivos

Com base nos mecanismos neurofisiológicos da dor, podemos observar que um estímulo doloroso, mesmo quando o processo sensorial-discriminatório está bloqueado (por exemplo, por uma droga hipnótica), pode desencadear uma reação à dor pela permanência do componente motivacional-afetivo. A permanência em atividade desse componente determina uma reação à dor, representada pela mobilização do sistema neuro-vegetativo, a partir da estimulação do hipotálamo. Esse fato desencadeia uma hiperatividade simpática com todas as suas implicações. Dessa maneira, justifica-se, a inclusão, como um componente necessário da anestesia, do bloqueio dos reflexos autônomos nocivos, principalmente em nível central. Esse bloqueio existe com a maioria dos anestésicos, por ação direta sobre o hipotálamo, ou indiretamente por bloqueio de algumas vias de associação.

Relaxamento muscular

A anestesia deve promover a imobilidade do doente, para permitir o trabalho satisfatório do cirurgião, reduzir o consumo de energia pela movimentação inútil e outras manifestações indesejáveis durante a cirurgia. Os anestésicos podem agir sobre a contratilidade muscular de várias maneiras:

- Pelo controle da motricidade voluntária e automática e do tono muscular, por ação ao nível do sistema nervoso central (córtex, vias aferentes e eferentes, áreas de associação, cerebelo). Essa ação pode ocorrer em níveis mais profundos de anestesia inalatória (plano 3 estágio III de Guedel), ou com certos agentes venosos como diazepínicos.
- Inibição direta dos músculos estriados, não empregada normalmente em anestesia.
- Inibição da transmissão ao nível da junção mio-neural, induzida, em certo grau, por alguns anestésicos, que potencializam dessa maneira a ação dos agentes curarizantes.
- Inibição do sistema γ dos fusos musculares, que determinaria depressão apenas do tono muscular, preservando a possibilidade de movimentação espontânea. Esse mecanismo ainda não está desenvolvido para aplicação em anestesia¹⁶.

Inconsciência e hipnose

O complexo problema do sono e da vigília começou a ser esclarecido a partir dos estudos eletroencefalográficos do sono fisiológico e

da sonolência induzida pela secção do tronco encefálico ao nível intercolicular de animais. Contudo, foram os trabalhos clássicos de Moruzzi e Magoun, em 1949³², que esclareceram o papel da formação reticular sobre o controle da consciência. Hoje, sabe-se, graças a um número enorme de pesquisas, que os mecanismos envolvidos na manutenção da consciência constituem a base para a compreensão da neurofisiologia da anestesia. De acordo com Brazier⁶ para a manutenção do estado de vigília são necessárias três funções.

- Transmissão de uma mensagem sensitiva para o cérebro;
- Percepção dessa sensação pelo córtex cerebral;
- Memória dessa sensação.

Essas três funções são desempenhadas pelos sistemas sensitivo específico, sensitivo inespecífico e límbico (figura 4). O sistema sensi-

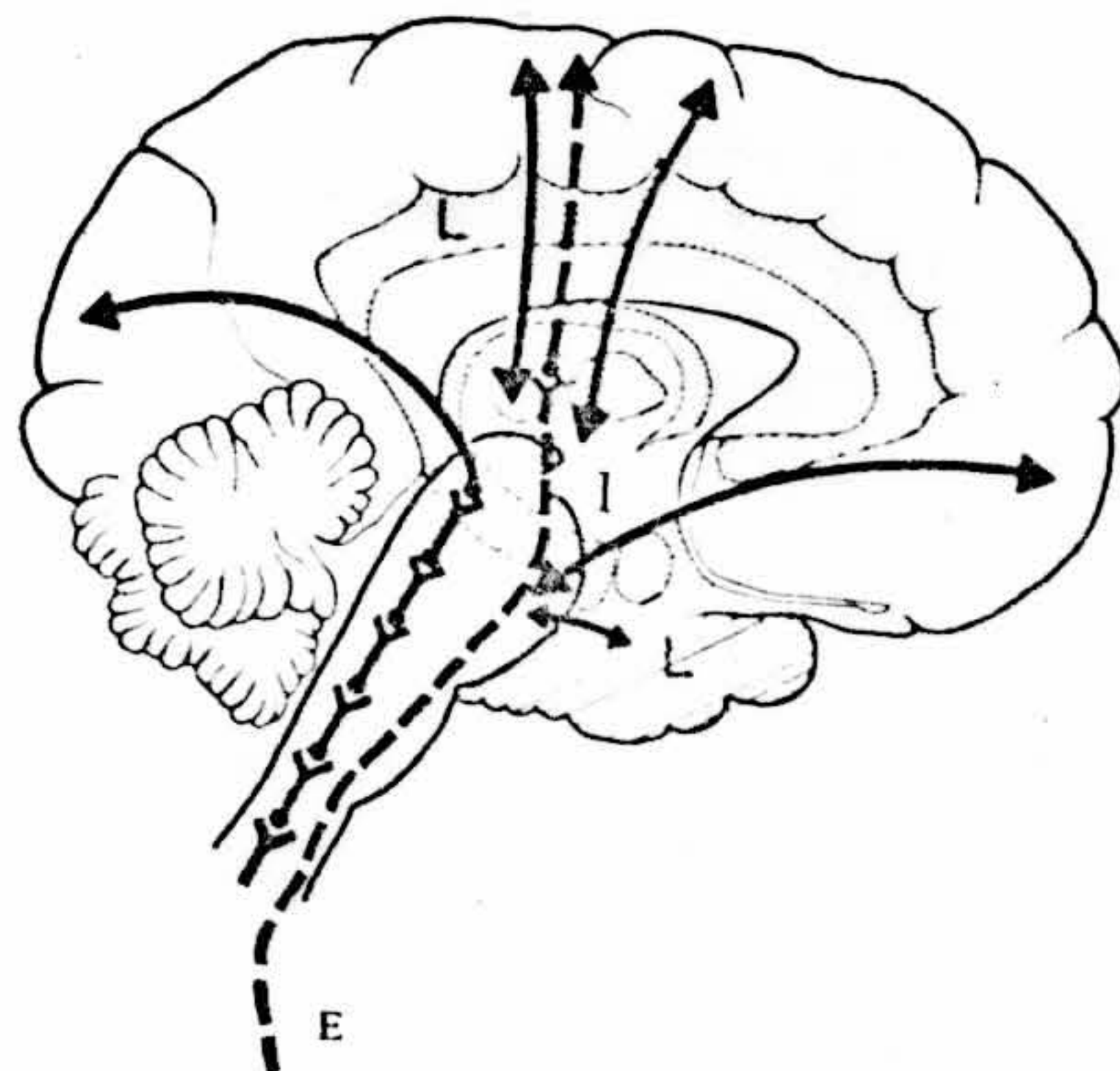


Figura 4 — Sistemas envolvidos no mecanismo de sono e vigília. E = sistema sensitivo específico. I = sistema sensitivo inespecífico ou reticular ativador ascendente. L = sistema límbico.

tivo específico, espinotalamocortical, é constituído por uma cadeia de poucos neurônios, com escala nos núcleos talâmicos específicos. É a via sensitiva clássica, que termina no giro pós-central do córtex cerebral: é o modo de se localizar um estímulo sensitivo. Sua transmissão é rápida, com período de latência pequeno, sendo pouco sensível aos anestésicos e drogas depressoras.

O sistema sensitivo inespecífico, sistema reticular ativador ascendente ao talamocortical difuso é multissináptico, transita até os núcleos talâmicos inespecíficos mediais reticulares e intralaminares e se difunde por toda a superfície do córtex cerebral. Seu tempo de latência é grande e a duração do estímulo maior que o do sistema específico. Sua estimulação é responsável pela reação do despertar, determinando uma ativação ou dessincronização de todo o sistema nervoso central^{24,32}. Por outro lado, um certo número

de regiões corticais podem projetar-se para o sistema reticular, determinando despertar. Isso ocorre especialmente a partir do giro do cíngulo, regiões orbital e frontal lateral, para-occipital e giro superior do lobo temporal.

A partir dos trabalhos de Magoun²⁴ e McLean²³, sabemos que o sistema límbico, também chamado de circuito de Papez, apresenta conexões complexas com a formação reticular, integrando dessa maneira todo o mecanismo de despertar, sono e vigília com as emoções e a memória.

Em 1953, French e col.¹⁴ observaram que os anestésicos bloqueavam seletivamente as respostas da formação reticular aos estímulos periféricos, fato que não ocorria com a condução pelas vias sensitivas clássicas. Ao mesmo tempo, os anestésicos bloqueavam as respostas de despertar eletrocorticais, induzidas pela estimulação reticular. Com base nessas experiências admitiu-se que a depressão da formação reticular seria a base neurofisiológica da anestesia. Entretanto, estudos mais recentes, utilizando-se técnicas de implantação de eletrodos em regiões profundas do SNC e registro da atividade elétrica espontânea e provocada em vários níveis, mostraram que esse fenômeno não é a explicação exata para o mecanismo da anestesia. Com efeito, os anestésicos determinam ações diversas de excitação, depressão e desorganização da atividade elétrica e neuronal, em pontos variados do SNC. Mesmo os anestésicos como o halotano, que induz depressão progressiva do SNC, mostram efeitos excitatórios ao ECoG, como aumento da excitabilidade neuronal na formação reticular. Alguns anestésicos como o N₂O, tricloroetileno, γ OH, quetamina, induzem anestesia somente até o estágio II de Guedel, com atividade eletroencefalográfica rápida (15-20 Hz) e aparecimento de ondas *teta*. Outros anestésicos (halotano, metoxiflurano), após essa fase inicial, induzem depressão do SNC até o estágio II e IV, com traçado de progressiva lentificação, supressão e achatamento das ondas eletroencefalográficas⁴¹. Certos éteres anestésicos, entretanto, com o aumento de concentração além do estágio III, induzem um estado de excitação do SNC, caracterizado por convulsões elétricas generalizadas. Esse fenômeno, para o éter dietílico, o fluoroxeno e o enflurano representa um efeito excitatório, direto sobre o sistema límbico e neocórtex, por supressão da inibição induzida pelo tronco encefálico¹⁹. Isso é devido à ação estimulante do tronco e dessincronização do EEG. Alguns agentes, como a quetamina,

produzem um estado anestésico do tipo catatonia ou dissociação, por um mecanismo complexo ainda não bem esclarecido, de excitação e depressão de níveis elevados do SNC, além de ação excitatória no tronco cerebral e sistema límbico³¹. A morfina atua por depressão elétrica do hipocampo, amígdala, áreas mesencefálicas e núcleos talâmicos, isto é, por remoção do componente afetivo da dor²⁸, não agindo praticamente nos centros do tronco cerebral relacionados com o despertar. A associação de neurolepticos e hipnoanalgésicos atua provavelmente ao nível do tronco encefálico.

O enflurano determina, ao nível do EEG uma excitação que aumenta com a profundidade da anestesia, relacionada com mecanismos excitatórios do sistema límbico e com pouca ou nenhuma depressão da formação reticular mesencefálica. Os complexos espícula-onda lenta surgem do sistema límbico e neocórtex e progridem rapidamente para todo o encéfalo. Esse traçado coincide com a perda das respostas aos estímulos nociceptivos e outros sinais clínicos da anestesia¹⁹. Os anestésicos, classificados como anestésicos estimulantes determinam atividade epileptiforme que coincide com a perda de consciência⁹.

Dessa maneira, os mecanismos da anestesia, do ponto de vista da inconsciência e hipnose não são relacionados exclusivamente com a depressão progressiva do SNC nem das estruturas encefálicas (formação reticular) relacionadas com o despertar⁴².

Os anestésicos atuam por mecanismos diversos, tais como:

- Depressão cortical: barbitúricos, anestésicos venosos.
- Depressão dos sistemas específicos espinotalâmicos: quetamina, éter dietílico, halotano.
- Depressão dos sistemas inespecíficos espinoretículo-talâmicos: halotano, ciclopropano, barbitúricos, neurolepticos, éter dietílico, hipnoanalgésicos.
- Depressão do sistema límbico: diazepínicos, hipnoanalgésicos.
- Excitação do sistema límbico: éter dietílico, fluoroxeno, quetamina, enflurano.
- Excitação do tronco encefálico (estágio II de Guedel): N₂O, éter dietílico, quetamina, tricloroetileno, gama OH, enflurano.
- Excitação do neocórtex: enflurano.

O estado de anestesia pode ser produzido dessa maneira por depressão, excitação ou irritação de diferentes níveis do SNC, simultânea ou seqüencialmente.

SUMMARY

The neurophysiological basis of anesthesia as revised by the author with special reference to the four basic points of anesthesia: analgesia, unconsciousness, block of autonomic reflexes and neuromuscular block.

The various technics and drugs are classified according to the alterations provoked on neurophysiological mechanisms.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albe-Fessard D, Besson JM & Abdelmoumène M. Action of anesthetics on somatic evoked activities. In *Anesthesia and Neurophysiology*. Intern Anesth Clin, 8: 129, 1970.
2. Bimar J & Naquet R. Approche neurophysiologique des mécanismes d'action de certains agente utilisés en anesthésie. VI Congrès National d'Anesthésies-Reanimation, Paris, 1976 pg 438-443.
3. Bowsher D. Pain pathways and mechanisms. *Anesthesia*, 33: 935, 1978.
4. Brazier MAB. The Neurophysiological Background for Anesthesia. Charles C. Thomas Publisher, Spring-Verlag, Illinois, 1972. Cap. 5 pp 82-110.
5. Brazier MAB. Effect of anesthesia in visually evoked responses. In *Anesthesia and Neurophysiology*. Internal Anesth Clin, 8: 103, 1970.
6. Brazier MAB. Role of limbic system in maintenance of consciousness. *Anesth & Analg*, 42: 748, 1963.
7. Carpenter FC. Anesthetic action of inert and unreactive gases on intact animals and isolated tissues. *Amer J Physiol*, 178: 505, 1954.
8. Casey KL & Melzack R. Neural mechanisms of pain: a conceptual model. In *New Concepts in Pain and Its Clinical Management*. El Way FA Davis Co, Philadelphia, 1967, pg 13-31.
9. Chen G. Sympathomimetic anesthetics. *Canad. Anesth. Soc J*, 20: 180, 1973.
10. Clark DL & Rosner BS. Neurophysiologic effects of general anesthetics. I. The electroencephalogram and sensory evoked responses in man. *Anesthesiology*, 38: 564, 1973.
11. Courtin RF, Bickford RG & Faulconer Jr. A. The classification and significance of electroencephalographic patterns produced by nitrous oxide ether anesthesia during surgical operation. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 25: 197, 1950.
12. De Jong RH & Nace RA. Nerve impulse conduction and cutaneous receptor responses during general anesthesia. *Anesthesiology*, 28: 182, 1968.
13. Falconer AJ & Bickford RG. *Electroencephalography in Anesthesiology*. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1960.
14. French JD, Verzeano M & Magoun HW. A neural basis of anesthetic state. *Arch Neurol Psychiat (Chicago)* 69: 519, 1953
15. Galindo A. Effects of procaine, pentobarbital and halothane on synaptic transmission in the central nervous system. *J Pharmacol Exper Ther*, 169: 185, 1969.
16. Granit R. The gamma OH loop in the mediation of muscle tone. *Clin Pharmacol Ther*, 5: 837, 1964.
17. Hughes J. Isolation of an endogenous compound from brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Res*, 88: 295, 1975.
18. Jenkins LC. *General Anesthesia and the Central Nervous System*. The William & Wilkins Co, Baltimore, 1969, pg 153-184.
19. Julien RM & Kavan EV. Electroencephalic studies of a new volatile anesthetic agent: enflurane (Ethrane). *J Pharmac Exp Therap* 183: 383, 1972.
20. Killam EK. Drug action on the brain stem reticular formation. *Pharmacol Rev* 14: 125, 1962.
21. Levante A, Albe-Fessard D & Thurel C. Données recentes sur les voies de la douleur. *Ann Anesth Franç* 19: 301, 1978.
22. Lim RKS. Pharmacologic viewpoint of pain and analgesia. In *New Concepts in Pain and Its Clinical Management*. El Way FA Davis Co, Philadelphia, 1967 pg 33-53.
23. Mac Leand PD. Man and his animal brain. *Med Canad* 19: 41, 1964.
24. Magoun HW. *The Waking Brain*. Charles C. Thomas, 1963, 2nd ed., pg 18-39.
25. Martin JT, Faulconer Jr. A & Bickford RG. Electroencephalography in Anesthesiology. *Anesthesiology* 20: 376, 1959.
26. Messing RB & Lythe LD. Serotonin-containing neurons: their possible role in pain and analgesia. *Pain*, 4: 1, 1978.
27. Mayer DJ & Price DD. Central nervous system mechanisms of analgesia. *Pain* 2: 379, 1976.
28. McKenzie JS. The influence of morphine and pethidine on somatic evoked responses in the hippocampal formation of the cat: *Electroenceph clin Neurophysiol* 40: 575, 1974.
29. Melzak R & Wall PD. Psychophysiology of pain. In *Anesthesia and Neurophysiology*. H. Yamamura. Intern Anesth Clin 8: 3, 1970.
30. Melzack R & Wall PD. Pain mechanisms: a new Theory. *Science* 150: 971, 1965.
31. Mori K, Kawamata M, Mitani H, Yamazaki Y & Fugita M. A neurophysiologic study of ketamina anesthesia in cat. *Anesthesiology* 35: 373, 1971.
32. Moruzzi G & Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1: 455, 1949.
33. Ngy SH. General anesthetics: effects upon physiological system. In *Physiological Pharmacology* WSRoot & FG Hofmann, Academic Press, New York, 1963, pg 43.
34. Paton WD & Speden RN. Uptake of anaesthetics and their action on the central nervous system. *Brit Med Bull* 21: 44, 1965.
35. Paty J & Barat M. Neurophysiologie et traitement de la douleur. *Bordeaux Medical* 17: 789, 1975.
36. Pittinger CB & Keasling HH. Theories of narcosis. *Anesthesiology* 20: 204, 1959.
37. Sindou M, Quoëu C & Baleyrier C. Les voies d'entrée des afferences douloureuses dans la moelle. *Ann Anesth Franç* 19: 311, 1978.
38. Songen GG. Effects of ether and thiopental on spinal presynaptic terminals. *J Pharmacol Exp Ther* 140: 396, 1963.
39. Stockard J & Bickford R. The neurophysiology of anesthesia. In *A Basis and Practice of Neuroanaesthesia*. E Gordon

- Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, New York, 1974 pg 3-46.
40. Trevino DL, Mauz RA, Bryan RN & Willis ND. Location of cells of origin of the spinothalamic tract in the lumbar enlargement of cat. *Exper Neurol* 34: 64, 1972.
41. Winters WD. Epilepsy of anesthesia with ketamine. *Anesthesiology* 36: 309, 1972.
42. Winters WD, Mori K, Spooner CE & Bauer RO. The Neurophysiology of anesthesia. *Anesthesiology* 28: 65, 1967.
43. Woodbridge PD. The components of general anesthesia. *JAMA* 186: 641, 1963.

Resumo de Literatura

ISQUEMIA DO MIOCÁRDIO DURANTE CIRURGIA EM PACIENTE COM CORONARIOPATIA

Roy WL, Edelist G & Gilbert B. Myocardial ischemia during non-cardiac surgical procedures in patients with coronary-artery disease. *Anesthesiology* 51: 393 - 397, 1979.

Os autores determinaram a incidência de depressão do segmento ST e ECG durante o ato anestésico-cirúrgico, tendo em vista a correlação existente entre esta depressão e isquemia do miocárdio. Foram comparados 29 pacientes com doença coronariana pré-existente, com 11 pacientes sem patologia cardíaca monitorizados quanto ao ECG, e submetidos a diversos procedimentos não cardíacos sob as mais diferentes técnicas anestésicas. Foram estabelecidas comparações entre os traçados obtidos com um monitor de ECG comum e com um monitor electrocardiográfico de exercício, o Viagraph. Entre os 29 pacientes, 11 apresentaram depressão do segmento ST e o período do ato anestésico-cirúrgico mais susceptível ao problema foi o de indução e intubação traqueal. Destes onze casos, nove não foram reconhecidos no monitor comum de ECG mas, apenas no Viagraph. Estudo retrospectivo destes pacientes revelou valores superiores a 11.000 para o produto frequência cardíaca \times pressão arterial sistólica em dez destes. Dos pacientes sem patologia cardíaca, nenhum apresentou depressão do segmento ST no ECG. A incidência do problema foi da ordem de 38% e a derivação que melhor se prestou para a detecção foi a V5. Os autores chamam a atenção para o período de intubação traqueal, considerando-a de alto risco nos pacientes coronarianos, especialmente naqueles que apresentam altos valores para o produto FC \times PAS.

C.A.: Duas conclusões importantes ressaltam deste trabalho. A primeira é a correlação entre a ocorrência de episódios isquêmicos e os aumentos de frequência cardíaca e de pressão arterial que acompanham a intubação traqueal. A segunda diz respeito ao fato de que nem sempre a monitorização do ECG com aparelhos comuns (usando-se a derivação D-II) consegue detectar o sinal de isquemia.

(Nocite, JR)