

Imobilidade: Uma Ação Essencial dos Anestésicos Inalatórios *

Immobility: Essential Inhalational Anesthetics Action

Leonardo Teixeira Domingues Duarte, TSA¹; Renato Ângelo Saraiva, TSA²

RESUMO

Duarte LTD, Saraiva RA - Imobilidade: Uma Ação Essencial dos Anestésicos Inalatórios

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A imobilidade é uma característica essencial da anestesia geral e que deve ser buscada e mantida durante todo o ato anestésico. A potência anestésica, chamada Concentração Alveolar Mínima (CAM), é a expressão da inibição dos movimentos em resposta a estímulos nociceptivos. Entretanto, apesar da medula espinhal ser reconhecida como principal mediadora da imobilidade cirúrgica, os mecanismos celulares e subcelulares da ação dos anestésicos inalatórios para produzirem imobilidade não são, ainda, totalmente conhecidos. Tendo em vista o grande avanço na pesquisa dos mecanismos de ação dos anestésicos inalatórios e a resultante grande quantidade de informações, essa revisão tem como objetivo avaliar criticamente os estudos clínicos e experimentais realizados para identificação dos mecanismos e locais de ação dos anestésicos inalatórios para produção de imobilidade em resposta a estímulos nociceptivos.

CONTEÚDO: Os mecanismos de ação dos anestésicos inalatórios no SNC podem ser divididos em três níveis: macroscópico, microscópico e molecular. No aspecto macroscópico, estudos comportamentais mostraram ser a medula espinhal o principal local da ação anestésica para promover imobilidade em resposta à estimulação dolorosa. No nível celular, a excitabilidade dos motoneurônios, neurônios nociceptivos e a transmissão sináptica estão, todos, envolvidos na ação dos anestésicos inalatórios. Sob o ponto de vista molecular, diversos receptores são afetados pelos anestésicos, mas poucos devem mediar diretamente a ação anestésica. Entre estes, destacam-se os receptores de glicina, NMDA de glutamato, 5-HT_{2A}, e canais de sódio voltagem-dependentes.

CONCLUSÕES: A imobilidade produzida pelos anestésicos inalatórios é mediada, principalmente, através de uma ação sobre a medula espinhal. Esse efeito ocorre pela ação anestésica sobre a excitabilidade dos neurônios motores espinhais, mas também sobre neurônios e interneurônios nociceptivos do corno posterior da medula. A ação sobre os receptores específicos exerce efeito sobre a transmissão sináptica desses neurônios.

Unitermos: ANESTESIA, Geral: inalatória; MONITORIZAÇÃO: profundidade anestésica

SUMMARY

Duarte LTD, Saraiva RA - Imobility: Essential Inhalational Anesthetics Action

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Imobility is an essential component of general anesthesia and should be looked for and maintained throughout anesthesia. Anesthetic potency, called Minimum Alveolar Concentration (MAC), results from the inhibition of movement response to noxious stimulation. However, although spinal cord is recognized as the primary mediator of surgical immobility, cellular and subcellular mechanisms of action of inhaled anesthetics to produce immobility are not yet totally known. Considering major research advances on mechanisms of action of inhaled anesthetics and resulting wide variety of information, this review aimed at critically evaluating clinical and experimental studies performed to identify sites of action and mechanisms of inhaled anesthetics to promote immobility in response to noxious stimulations.

CONTENTS: Complex mechanisms of action of inhaled anesthetics on central nervous system may be divided into three levels: macroscopic, microscopic, and molecular. Macroscopically, behavioral studies have shown spinal cord to be the primary anesthetic site of action to promote immobility in response to noxious stimulations. At cellular level, excitability of motor neurons, nociceptive neurons and synaptic transmission are involved in the anesthetic action. At molecular level, several receptors are affected by inhaled anesthetics, but only a few may directly mediate anesthetic action, among them: glycine, glutamate AMPA and 5-HT_{2A} receptors, in addition to voltage-gated sodium channels.

CONCLUSIONS: Inhaled anesthetics-induced immobility is primarily mediated by an action on the spinal cord, as a consequence of anesthetic action upon motor neurons excitability and upon nociceptive neurons of the spinal cord dorsal horn. Actions on specific receptors have an effect on their synaptic transmission.

Key Words: ANESTHESIA, General: inhalational; MONITORING: anesthesia profundity

INTRODUÇÃO

A anestesia geral é uma intervenção farmacológica usada para prevenir efeitos adversos psicológicos e somáticos do trauma cirúrgico e também para criar condições convenientes para cirurgia¹. É geralmente definida como a tríade de inconsciência, amnésia e imobilidade em resposta à estimulação nociceptiva².

Apesar de a anestesia geral ter um uso amplamente difundido, os mecanismos e locais da ação anestésica permanecem desconhecidos. Entretanto, o conhecimento sobre como os anestésicos inalatórios alteram, reversivelmente, a função do Sistema Nervoso Central (SNC) evoluiu significativamente nas duas últimas décadas, através de estudos neurofisiológicos *in vivo* e *in vitro*, e da aplicação de engenharia genética.

* Recebido do (Received from) Rede Sarah de Hospitais do Aparelho Locomotor, Brasília, DF

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

Apresentado (Submitted) em 23 de abril de 2004

Aceito (Accepted) para publicação em 13 de outubro de 2004

Endereço para correspondência (Correspondence to)

Dr. Leonardo Teixeira Domingues Duarte
SQSW 306, Bloco E - Aptº 304 Setor Sudoeste
70673-435 Brasília, DF
E-mail: leoekeila@ig.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2005

A observação, na década passada, de que a ocorrência de movimentos durante estimulação dolorosa não podia ser antecipada a partir da monitorização da atividade eletroencefalográfica inspirou a hipótese de que a atividade elétrica cortical não controla as respostas motoras^{3,4}. Além disso, a descoberta de drogas capazes de suprimir o aprendizado e a memória sem produzirem imobilidade^{5,6} é mais uma evidência de que os componentes da anestesia resultam da ação sobre locais diferentes do SNC^{7,8}. A compilação de estudos realizados no início da década de 90, usando diferentes métodos de pesquisa em espécies animais, mostrou claramente que a medula espinhal (ME), apesar de sofrer influências modulatórias supra-espinhais^{9,10}, é o principal local no SNC da ação dos anestésicos inalatórios para geração de imobilidade¹¹⁻¹³.

Pesquisas sobre os mecanismos da anestesia na ME resultaram na identificação de diversas estruturas, celulares e subcelulares, que poderiam ser potenciais alvos da ação anestésica. Os diferentes efeitos clínicos dos anestésicos provavelmente se devem a ações sobre um pequeno número de alvos moleculares específicos, contrariando o clássico ponto de vista de que todos os anestésicos gerais agem de forma inespecífica.

O corno posterior da ME é um local provável da ação anestésica tendo em vista que a atividade das células do corno posterior em resposta aos estímulos nocivos é deprimida pelos anestésicos voláteis¹⁴⁻²³. Entretanto, esse não é o único local de ação dos anestésicos inalatórios na ME envolvido na supressão da resposta motora. A depressão da transmissão sináptica²⁴ e a diminuição da excitabilidade do motoneurônio espinhal²⁵⁻²⁸ também são responsáveis pelo efeito dos anestésicos inalatórios na ME.

Técnicas de engenharia genética foram desenvolvidas permitindo o estudo de receptores específicos, seja no corno posterior da ME, seja no motoneurônio alfa, na busca de mecanismos moleculares específicos dos anestésicos inalatórios para produção da imobilidade. Embora muitos receptores tenham sido implicados inicialmente na gênese da imobilidade, hoje se sabe que poucos estão envolvidos diretamente²⁹.

O conhecimento dos mecanismos de ação dos anestésicos inalatórios é um campo fascinante e que está em constante evolução, com novas descobertas a cada dia, mas que, ao mesmo tempo, mantém-se, em parte, desconhecido. Os mecanismos pelos quais os anestésicos inalatórios produzem imobilidade, impedindo a ocorrência de movimentos em resposta à estimulação cirúrgica, permanecem igualmente desconhecidos, especialmente no que tange aos alvos celulares e moleculares da ação anestésica. Esses alvos são numerosos e sua importância relativa não é conhecida. O objetivo dessa revisão da literatura é apresentar estudos clínicos e experimentais realizados para determinação dos locais e mecanismos de ação dos anestésicos inalatórios para produção de imobilidade nos aspectos macroscópico, microscópico e molecular.

DEFINIÇÃO CLÍNICA DE ANESTESIA GERAL

A anestesia geral pode ser definida de diferentes formas, mas, sob um ponto de vista prático, é um estado fisiológico farmacologicamente induzido que inclui como componentes principais: inconsciência, amnésia e imobilidade em resposta à estimulação nociva. Antognini e col.² excluem explicitamente a analgesia como necessidade absoluta durante a anestesia geral já que pacientes anestesiados estão inconscientes e, por isso, não podem perceber a dor. Todavia, a analgesia torna-se um componente essencial da anestesia nos raros casos em que o paciente deve recuperar a consciência durante a cirurgia e tem a lembrança desta experiência.

O termo anestésico geral deve ser aplicado apenas àquelas drogas capazes de produzir anestesia geral. Os termos - "completo" e "total" - podem ser usados para denotar que essas drogas podem produzir todos os componentes essenciais da anestesia geral, e serem usadas como a única droga para anestesia cirúrgica. Os anestésicos "incompletos" ou "não-immobilizantes" são drogas com características físico-químicas semelhantes aos anestésicos gerais, mas que não possuem ação imobilizadora⁶.

Dessa forma, a imobilidade, definida como a ausência de movimentos propositais em resposta à estimulação nociceptiva da cirurgia, é um componente essencial da anestesia geral produzido pela ação dos anestésicos gerais no SNC⁸.

RELAÇÃO ENTRE IMOBILIDADE E CAM

A CAM descreve a concentração alveolar do anestésico necessária para evitar o movimento em resposta a um estímulo nocivo padrão em 50% dos indivíduos³⁰. Em equilíbrio, as pressões parciais de um gás são as mesmas em todos os compartimentos corporais. Como o efeito do anestésico depende da sua concentração no local de ação, Eger e col.³⁰ usaram concentrações alveolares em sua definição de CAM, assumindo que refletem um equilíbrio entre os pulmões e o sangue.

O desenvolvimento de uma referência da potência anestésica, definida como a CAM do anestésico inalatório, facilitou a comparação entre anestésicos inalatórios e serviu como padrão das concentrações anestésicas relevantes em mecanismos propostos de anestesia. Como a CAM é definida como a perda da resposta motora, essa ação anestésica tem sido, algumas vezes, confundida com antinocicepção ou analgesia. Todavia, antinocicepção e imobilidade, provavelmente, diferem uma da outra.

Os reflexos nociceptivos desenvolveram-se como um mecanismo protetor de retirada do corpo, ou parte dele, a partir de um estímulo nocivo. Esses reflexos estão envolvidos também na iniciação de respostas comportamentais mais complexas para escapar ou enfrentar o ambiente hostil. Todas essas respostas motoras são abolidas pelos anestésicos inalatórios para promover imobilidade.

Nociceptores periféricos são ativados pelo estímulo nocivo e transmitem impulsos a neurônios de segunda ordem no cor-

no posterior da ME. Os neurônios de segunda ordem podem fazer sinapse direta ou indiretamente com motoneurônios via interneurônios de ordens maiores. A ativação dos motoneurônios causa a contração muscular que, a depender da intensidade e do padrão da estimulação, resulta em um reflexo nociceptivo (Figura 1).

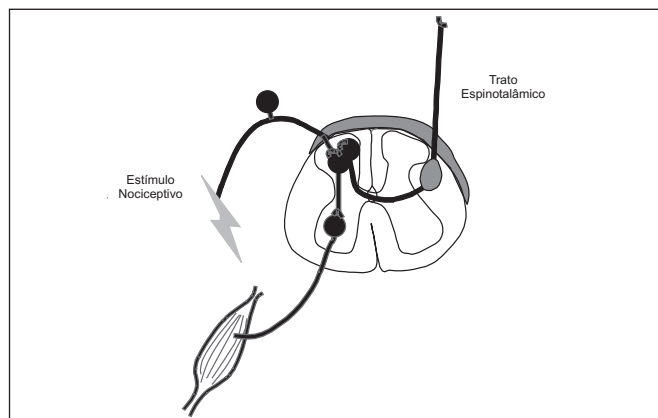


Figura 1 - Reflexo Nociceptivo
A estimulação nociva resulta na transmissão do impulso ao corno posterior, onde neurônios de segunda ordem enviam impulsos a tratos ascendentes ou a neurônios do corno anterior que iniciam a resposta motora

Por mais de um século, dois conceitos dominaram o pensamento sobre os mecanismos da anestesia - a hipótese unitária e a teoria de Meyer-Overton³¹. A hipótese unitária defendia que todos os anestésicos agem através de um mecanismo comum. Campagna e col.³¹ destacaram, em sua revisão, a correlação descrita por Meyer e Overton entre a potência dos anestésicos e sua solubilidade em óleo de oliva. Essas duas idéias levaram à teoria de que os anestésicos voláteis agem de forma inespecífica sobre componentes lipídicos das células. A maioria dos pesquisadores abandonou essa teoria, tendo em vista que os anestésicos causam apenas pequenas perturbações nos lipídeos, e estas alterações da membrana também podem ser reproduzidas por pequenas mudanças na temperatura que não afetam o comportamento em animais³².

Bem antes dos estudos de Meyer e Overton, a atividade motora de vários animais já havia sido usada para estudar anestesia. Os conhecimentos sobre o estado anestésico foram obtidos a partir da observação do comportamento motor reflexo desses animais²⁹. De forma semelhante, o conceito de Eger e col.³⁰ sobre a Concentração Alveolar Mínima (CAM) utiliza um reflexo motor como medida da anestesia geral.

EVOLUÇÃO DO CONHECIMENTO DOS MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

O conhecimento sobre como os anestésicos inalatórios agem no SNC para produzir imobilidade evoluiu muito nas duas últimas décadas. Entretanto, apesar do uso difundido e seguro dos anestésicos inalatórios, os mecanismos e os lo-

cais exatos da ação anestésica permanecem desconhecidos. As tentativas de definir um mecanismo de ação único para diferentes tipos de drogas com potência anestésica falharam de forma que, atualmente, admite-se que efeitos agente-específicos baseiam suas ações sobre áreas neuronais específicas.

Estudos comportamentais revelaram uma variedade de exceções à teoria de Meyer-Overton e à hipótese unitária⁶. Os chamados não-imobilizantes, alcanos halogenados voláteis, com semelhança estrutural aos anestésicos voláteis, segundo a teoria de Meyer-Overton, seriam anestésicos potentes. Entretanto, esses compostos não possuem ação imobilizadora e ainda podem causar convulsões⁶. Pelo fato de os não-imobilizantes voláteis produzirem amnésia em animais⁵, é provável que a imobilidade e a amnésia sejam mediadas por mecanismos separados⁸.

Com o conhecimento de que a amnésia representa um efeito anestésico sobre estruturas encefálicas, novos estudos concentraram-se na hipótese de que a ME seria o local de ação preferencial dos anestésicos inalatórios para produção de imobilidade³³.

A MEDULA ESPINHAL COMO LOCAL MEDIADOR PRIMÁRIO DA IMOBILIDADE

Por muito tempo assumiu-se que a imobilidade, como outros componentes da anestesia, era devida à ação anestésica no encéfalo³⁴. Inicialmente, existiu o conceito de que as respostas motoras eram controladas por grandes neurônios motores no córtex motor e de que a imobilidade refletia a ação anestésica sobre o córtex cerebral. Todavia, no início da década de 90, estudos mostraram que a ME é um importante local de ação anestésica, sendo o principal local no SNC para determinação da CAM dos anestésicos inalatórios. Rampil e col. demonstraram que a CAM permaneceu inalterada após descerebração pré-colicular¹² e transecção hipotérmica da ME em ratos (uma técnica que previne arreflexia e choque medular)¹¹. Antognini e Schwartz¹³ usaram um modelo em cabras para investigar o papel relativo do encéfalo e da medula espinhal nas ações anestésicas. Devido à peculiaridade da circulação encefálica das cabras e através de uma unidade de circulação extracorpórea, o encéfalo pode ser perfundido seletivamente *in situ*, separado da circulação normal, permitindo a administração preferencial de anestésicos voláteis ao encéfalo e tronco cerebral ou à ME³⁵. A CAM do isoflurano, encontrada nas cabras com a circulação nativa intacta, foi de 1,2%¹³. Entretanto, enquanto a concentração do anestésico na ME era mantida baixa (0,2% a 0,3%), a concentração de isoflurano no encéfalo necessária para supressão do movimento foi de cerca de 3%¹³. Esses resultados indicam que é necessária uma ação dos anestésicos inalatórios primariamente sobre a ME para produzir imobilidade e que apenas pequeno componente dessa imobilidade resulta de efeitos encefálicos.

Em outro estudo, também utilizando um modelo de administração diferencial de isoflurano ao encéfalo e à ME de cabras, quando a concentração de isoflurano no encéfalo foi reduzi-

da para 0,3%, as necessidades de isoflurano na ME diminuíram (CAM de 0,8%)⁹. Esse resultado confirma o achado de que a medula espinhal é o principal local do SNC para a ação imobilizadora dos anestésicos inalatórios. Ao contrário do estudo de Antognini e Schwartz¹³, em que foi necessário grande aumento da concentração de isoflurano no encéfalo, quando da administração de apenas 0,3% de isoflurano à ME, houve uma redução proporcionalmente menor na CAM do isoflurano com a administração de uma concentração semelhante de isoflurano ao encéfalo. Por outro lado, esse estudo sugere também que, apesar de a medula ser o principal local de ação para suprimir os movimentos, o encéfalo pode influenciar as necessidades anestésicas, exercendo um efeito inibitório descendente sobre a ME.

Outro estudo interessante mostrou o papel do encéfalo em afetar o equilíbrio excitatório e inibitório na ME. Nesse estudo, a administração seletiva ao encéfalo de altas concentrações de isoflurano (6% a 10%) provocou a ocorrência de movimentos espontâneos¹⁰. Provavelmente, o encéfalo afeta o equilíbrio excitatório e inibitório na ME, e as vias excitatórias e inibitórias descendentes podem ter diferentes sensibilidades aos anestésicos.

Existem, ainda, outras evidências do papel mediador da ME sobre a imobilidade produzida pelos anestésicos voláteis. Estudos mostram que a avaliação da profundidade da anestesia, através de monitores da atividade encefálica, seja cortical através do EEG e do BIS^{3,4,36}, seja subcortical através do potencial evocado auditivo^{36,37}, falhou em prever a resposta motora à estimulação nociceptiva. Esses estudos vêm confirmar que o papel do encéfalo na imobilidade é pequeno e que a ME é o principal local de ação anestésica para supressão das respostas somáticas a estímulos dolorosos. Outras evidências surgiram com a descoberta dos agentes não-imobilizadores que são capazes de produzir amnésia, um efeito sabidamente encefálico dos anestésicos, sem causarem imobilidade⁵⁻⁸.

INFLUÊNCIA DA MEDULA ESPINHAL SOBRE O ENCÉFALO

Enquanto estudos demonstram a importância da medula espinhal para a resposta motora, o encéfalo é certamente o local de ação dos anestésicos inalatórios na geração de amnésia e inconsciência durante a anestesia geral. Todavia, a ação anestésica na ME pode afetar indiretamente os componentes "encefálicos" da anestesia geral. É provável que, enquanto sinais descendentes modificam a ação imobilizadora dos anestésicos inalatórios na ME, sinais ascendentes originários da ME também afetem as ações hipnóticas dos anestésicos nos centros supra-espinhais.

As anestésias subaracnóidea e peridural diminuem a quantidade de sedativos necessários para alcançar determinado nível de sedação, provavelmente, por bloquearem os impulsos aferentes ao encéfalo reajustando o ponto de despertar³⁸. O estímulo doloroso durante a anestesia, outrora adequada, resulta em aumento da atividade neuronal na formação reticular e dessincronização do EEG, o que indica um desvio

em direção ao despertar³⁹. Os anestésicos voláteis bloqueiam impulsos nociceptivos na medula espinhal, diminuindo a transmissão ascendente da informação dolorosa que estimularia o despertar^{14,40-42}. O resultado final é um efeito sobre o estado de alerta do paciente que afeta o nível de consciência e amnésia durante a anestesia.

A formação reticular, o tálamo e o córtex são estruturas importantes para a consciência. Quando o isoflurano é administrado seletivamente ao encéfalo, a aplicação de um estímulo nocivo aumenta a atividade neuronal na formação reticular e no tálamo, e causa dessincronização do EEG. Por outro lado, a administração seletiva do anestésico à ME lentifica os sinais eletroencefalográficos corticais, enquanto a redução gradual da concentração de isoflurano na medula associa-se a um aumento das respostas de neurônios da formação reticular à estimulação dolorosa⁴². Esses resultados reafirmam o papel da medula espinhal na regulação da atividade supra-espinhal ao modular os estímulos ascendentes nociceptivos.

ALVOS CELULARES DA AÇÃO ANESTÉSICA NA PRODUÇÃO DE IMOBILIDADE

Os axônios periféricos e a junção neuromuscular provavelmente não estão envolvidos na ação dos anestésicos inalatórios para produzir imobilidade^{43,44}. A condução axonal dos potenciais de ação parece não ser afetada pelos anestésicos inalatórios em concentrações próximas à CAM. Concentrações supraclínicas são necessárias para produzir tais efeitos, quando comparadas àquelas necessárias para afetar a transmissão sináptica⁴⁵. Em 1967, de Jong e Nace⁴⁶ estudaram os efeitos do éter, metoxiflurano, halotano e óxido nitroso sobre o potencial de ação do ramo safeno após estimulação elétrica do nervo femoral. Esses anestésicos, em concentrações clínicas, não afetaram significativamente a condução do nervo periférico, nem a geração de impulsos em receptores cutâneos.

As latências de reflexos medulares e a contração muscular não se alteraram após exposição ao isoflurano, sugerindo que esse agente não deprime a condução axonal, nem a transmissão neuromuscular^{27,28,44,47}. Todavia, alguns anestésicos parecem, *in vitro*, causar sensibilização de nociceptores cutâneos ligados a fibras A δ e C⁴⁸. Esses efeitos excitatórios sobre nociceptores periféricos, entretanto, não explicam a ação supressora dos anestésicos inalatórios sobre neurônios do SNC. Em um estudo em cães, no qual os autores determinaram a CAM do isoflurano aplicando o estímulo nocivo na cauda do animal, a perfusão isolada das patas traseiras e da cauda, permitindo a redução seletiva da concentração anestésica, demonstrou que a CAM é independente da ação periférica do isoflurano⁴⁹.

Existem fortes evidências sobre a presença de múltiplos alvos na medula espinhal. Os componentes medulares que podem contribuir para a imobilidade incluem as terminações centrais de neurônios aferentes sensitivos primários, vários tipos de interneurônios e os corpos celulares e segmentos proximais dos axônios dos motoneurônios.

O corno posterior da medula é um local provável de ação anestésica, tendo em vista que está envolvido na transmissão e modulação da informação nociceptiva. Através de uma preparação em caprinos na qual a circulação e, então, o suprimento anestésico ao encéfalo e à ME foi separado³⁵, o isoflurano, quando administrado seletivamente à medula, apresentou efeito depressor direto sobre as respostas nociceptivas dos neurônios da coluna dorsal da ME²⁰. Por outro lado, essa ação não ocorreu quando o anestésico foi administrado seletivamente à circulação encefálica²⁰. Demonstrou-se, experimentalmente, que os anestésicos inalatórios suprimem a transmissão dos impulsos e deprimem a atividade neuronal do corno posterior da ME em resposta à estimulação nociva¹⁵⁻¹⁹.

Existem diversos estudos *in vivo* demonstrando uma ação depressora dos anestésicos inalatórios sobre interneurônios da coluna dorsal da ME²⁰⁻²³. Entretanto, a supressão das respostas nociceptivas é incompleta. Antognini e col.²¹ estudaram o efeito depressor do isoflurano sobre as respostas dos neurônios do corno posterior da medula espinhal durante a administração do anestésico em uma estreita faixa de concentrações acima e abaixo da CAM (0,9 a 1,1 CAM). Os autores observaram que o aumento da concentração de isoflurano de 0,9 para 1,1 CAM, apesar de produzir imobilidade, resultou em uma depressão modesta (15%) nas respostas evocadas das células do corno posterior da ME. Não está claro, por isso, se uma mudança de tão pequena ordem na atividade celular do corno posterior da medula espinhal justifica todo o efeito de imobilidade produzido pelo anestésico. Dessa forma, o mais provável é que a imobilidade esteja ligada à supressão da atividade de outros locais, além daquela sobre neurônios do corno posterior da ME. Mecanismos possíveis são a ação direta sobre motoneurônios do corno anterior da ME e influências modulatórias supra-espinhais. O efeito modulatório supra-espinhal foi sugerido em modelo com cabras no qual, durante administração de baixa concentração de isoflurano à ME, a diminuição progressiva das concentrações encefálicas de isoflurano causou aumento das respostas nociceptivas no corno posterior da ME⁵⁰.

Estudos recentes sugerem que a imobilidade cirúrgica é produzida pela supressão anestésica dos neurônios motores da medula espinhal²⁵⁻²⁸. O efeito anestésico sobre a via motora pode ser estudado através de métodos eletrofisiológicos como o potencial evocado motor⁴⁷, o reflexo de Hoffmann (reflexo H)^{27,28,51} e a onda F^{25-28,47,52,53}.

O potencial evocado motor é produzido pela estimulação magnética transcraniana sobre o córtex motor e captado por eletrodos colocados no músculo onde será avaliada a atividade motora. Assim, o potencial evocado motor avalia a integridade funcional de toda a via motora.

A excitabilidade dos neurônios motores espinhais pode ser avaliada de forma não invasiva através da pesquisa do reflexo de Hoffmann (reflexo H) e da onda F. O reflexo H é um reflexo monossináptico produzido pela estimulação elétrica de um nervo periférico misto⁵⁴. O reflexo é mediado por fibras calibrosas sensitivas (Ia) e motoras (A α) e contém, caracteristicamente, uma onda H amplificada centralmente, maior

que a onda M associada^{54,55}. Clinicamente, o reflexo H é usado para avaliar a integridade tanto das fibras sensitivas quanto das motoras. O reflexo é afetado pela excitabilidade do grupo de neurônios motores espinhais e pela responsividade dos neurônios sensitivos, sofrendo, então, modulação supra-espinhal⁵⁵. Uma alteração do reflexo H é inespecífica já que a anestesia geral pode suprimir o reflexo através da diminuição da excitabilidade do motoneurônio, da responsividade do neurônio sensitivo ou da transmissão sináptica.

As ondas F são sinais eletromiográficos evocados recorrentes⁵⁶. Ao contrário do reflexo H, a onda F não é um reflexo. É um potencial muscular tardio evocado por um estímulo elétrico supramáximo de um nervo periférico. As vias aferente e eferente consistem do mesmo neurônio motor alfa. A onda F representa a invasão antidrômica de motoneurônios centrais que se despolarizam desencadeando impulsos ortodrômicos após o período refratário absoluto^{56,57} (Figura 2). Além de representar a excitabilidade intrínseca do motoneurônio espinhal, a onda F reflete também as influências excitatórias e inibitórias sobre o motoneurônio.

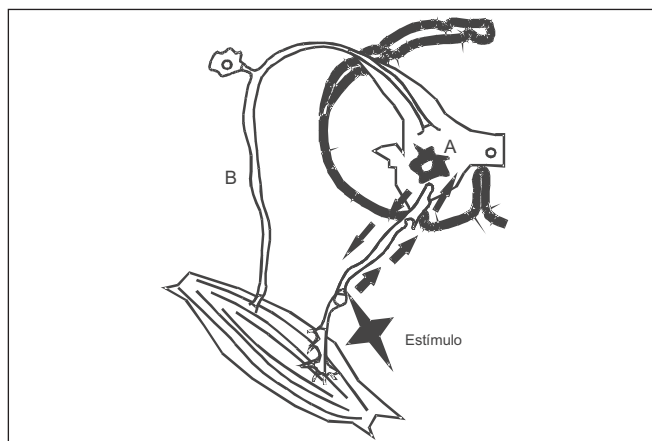


Figura 2 - Via de Estimulação para Pesquisa da Onda F
A estimulação do nervo periférico causa potenciais de ação na fibra motora que, por sua vez, se propagam ativando os motoneurônios. A- motoneurônio alfa; B- fibra Ia

A amplitude da onda F se relaciona com o tamanho e número de unidades motoras ativadas, ou seja, reflete a excitabilidade dos neurônios motores⁵⁸. A persistência da onda F indica a excitabilidade antidrômica de um grupo de motoneurônios⁵⁷. Assim, a supressão da amplitude e da persistência da onda F sugere uma redução da excitabilidade dos neurônios motores.

Os anestésicos inalatórios deprimem o reflexo H e a amplitude da onda F em concentrações que inibem o movimento em resposta ao estímulo nocivo^{25-28,47,52,53}. A depressão da onda F produzida pelos anestésicos voláteis é dose-dependente e se correlaciona intimamente com a supressão dos movimentos em resposta à estimulação nociceptiva (CAM)

^{25-28,52} (Figura 3). Em ratos, a supressão da onda F pelo isoflurano e óxido nitroso correlacionou-se com a depressão da resposta motora ao pinçamento da cauda do animal ⁵². Em humanos, o isoflurano, com ou sem óxido nitroso, diminuiu a amplitude das ondas H e F, e a persistência da onda F ²⁷. Esses achados sugerem que a imobilidade induzida pelos anestésicos pode ser devida, pelo menos em parte, à redução da excitabilidade dos neurônios motores. Entretanto, foram identificadas diferenças entre os agentes quanto aos efeitos sobre a onda F. O enflurano produziu depressão significativamente maior que o sevoflurano, o desflurano e o halotano, em concentrações acima de 1 CAM ²⁶.

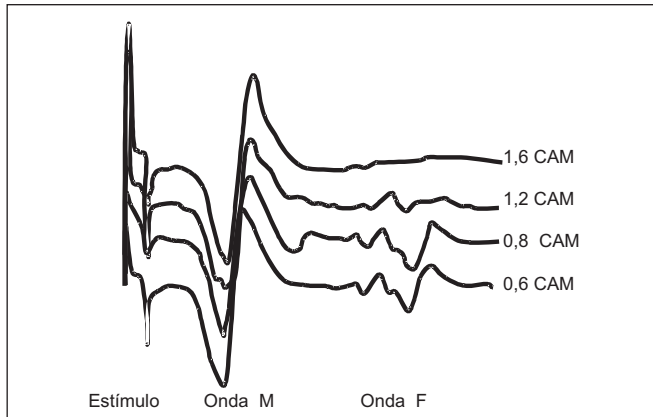


Figura 3 - Supressão da Onda F pelo Sevoflurano em Ratos. Enquanto a amplitude das ondas M não é alterada pelo aumento da concentração anestésica, ocorre uma depressão progressivamente maior das ondas F.

Não está claro, entretanto, se a depressão da excitabilidade do neurônio motor se deve a uma ação direta do anestésico inalatório na medula espinal ou se há, também, um efeito encefálico indireto que é transmitido à medula. Resultados de alguns estudos mostram que a depressão da onda F parece representar uma ação direta sobre o neurônio motor espinal com pequeno ou nenhum componente supra-espinal indireto ⁵³. O potencial evocado motor é praticamente abolido com a administração de baixa concentração de isoflurano (0,5%) ⁴⁷. Entretanto, nessa concentração de isoflurano, as ondas F permanecem presentes, apesar de deprimidas ⁴⁷. Tal fato sugere que a excitabilidade do neurônio motor espinal não é dependente da ação de neurônios motores superiores. A depressão quase total da onda F com concentração medular de 0,8%, independente da concentração encefálica, também sugere que o efeito anestésico sobre a excitabilidade do motoneurônio não resulta de ação supra-espinal indireta ⁵³. Entretanto, estudo anterior mostrou que o córtex pode modular a excitabilidade do motoneurônio espinal através de efeitos pós-sinápticos ⁵⁹. Além disso, é improvável que a supressão da excitabilidade do neurônio motor espinal seja o único mecanismo envolvido na produção de imobilidade, uma vez que a administração seletiva à ME de concentrações de isoflurano abaixo da CAM (0,8%) praticamente abole a onda F, mas ainda permite a ocorrência de mo-

vimento ⁵³. A combinação de 0,3% de isoflurano no encéfalo e 0,8% na medula é suficiente para prevenir o movimento em resposta a estímulos nocivos em 50% dos animais (CAM) ⁹. Essa baixa concentração de isoflurano no encéfalo, hipoteticamente, teria efeito mais pronunciado sobre a excitação supra-espinal descendente do que sobre a inibição favorecendo, assim, a imobilidade.

AÇÕES MOLECULARES DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS NA PRODUÇÃO DE IMOBILIDADE

Provavelmente, uma grande variedade de sistemas neurotransmissores é afetada pelos anestésicos inalatórios, mas permanece obscuro como essas ações se traduzem em anestesia. Por isso, é muito difícil associar os efeitos dos anestésicos inalatórios sobre canais iônicos específicos a efeitos comportamentais da anestesia. Estudos em que foram avaliados os efeitos pré e pós-sinápticos dos anestésicos inalatórios demonstraram ações tanto sobre a liberação de neurotransmissores quanto sobre a função dos respectivos receptores ⁶⁰.

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que um grande número de canais iônicos que modulam a atividade elétrica das células está associado às ações comportamentais e fisiológicas dos anestésicos ⁶¹. Nas sinapses, os canais iônicos podem influenciar a liberação pré-sináptica de neurotransmissores e alterar a excitabilidade pós-sináptica. Alguns desses canais são sensíveis a concentrações clinicamente efetivas de vários anestésicos inalatórios, indicando que são alvos possíveis da ação anestésica ⁶¹.

Estudos genéticos observam o efeito de mutações no receptor (seja de eliminação, seja de alteração) sobre a CAM. O estudo farmacológico analisa o efeito de agonistas e antagonistas de canais iônicos específicos sobre a CAM. Estudos farmacológicos complementam o conhecimento obtido em estudos genéticos. Revelam a importância de canais iônicos, candidatos a mediar a CAM. Quando diferentes mutações e drogas mostram o mesmo padrão de resposta, a consistência dos resultados reforça as conclusões sobre a relevância do receptor estudado.

A comparação dos efeitos de anestésicos e fármacos não-immobilizantes também pode ser usada para testar a importância de um determinado canal iônico. Apesar do anestésico 1-cloro-1,2,2-trifluorociclobutano (chamado F3) e do não-immobilizante F6 serem estruturalmente semelhantes, e terem lipossolubilidades compatíveis com uma capacidade anestésica, apenas o F3 afeta a função dos receptores GABA_A, de glicina, AMPA, kainato, e 5-HT₃, indicando que esses receptores podem estar envolvidos na imobilidade produzida pelos anestésicos inalatórios ⁶². Em contraste, tanto F3 quanto F6 são capazes de inibir receptores nicotínicos e vários receptores metabotrópicos de forma que esses receptores não devem estar envolvidos na imobilidade medida pelos anestésicos ⁶³.

A compilação de estudos farmacológicos e genéticos, *in vivo* e *in vitro*, permitiu avaliar o papel de diferentes neurotransmissores, canais iônicos e receptores metabotrópicos. A

partir dessa avaliação, e à luz do conhecimento atual, pode-se classificar essas áreas moleculares segundo sua relevância como mediadores diretos da imobilidade.

Mediador Relevante da Imobilidade

A avaliação conjunta dos resultados de estudos *in vitro* e *in vivo* confere aos receptores de glicina um papel de relevância na mediação da imobilidade produzida pelos anestésicos inalatórios.

Os receptores de glicina são importantes na neurotransmissão inibitória na ME. Tornam-se grandes candidatos a mediadores da CAM devido à sua localização espinhal e à potencialização pelos anestésicos inalatórios⁶⁴.

O halotano, isoflurano e enflurano prolongam a duração da corrente glicinérgica pós-sináptica em concentrações clinicamente relevantes, mas não aumentam sua amplitude⁶⁵. Em preparações intactas, os anestésicos não produzem um aumento absoluto da inibição. Assim, para a transmissão glicinérgica, os anestésicos afetam o tempo e não a magnitude da inibição, aumentando o período no qual ela é efetiva.

O efeito *in vitro* dos anestésicos inalatórios sobre o receptor de glicina se correlaciona com resultados de estudos *in vivo* em que a administração de antagonistas da glicina aumentou a CAM dos anestésicos inalatórios. Em animais, a administração venosa e subaracnóidea de esticnina aumenta a CAM^{66,67}. A correlação entre esse efeito sobre a CAM e os resultados encontrados *in vitro* indica que o receptor de glicina é responsável por parte do efeito imobilizador dos anestésicos voláteis⁶⁷.

Mediadores Possivelmente Relevantes

Alguns neurotransmissores e receptores exercem possivelmente um papel relevante na mediação da imobilidade. Apesar de o conhecimento recente apontar para um efeito direto sobre essas moléculas, a existência de alguns resultados contraditórios não nos permite afirmar que os anestésicos inalatórios realmente atuam diretamente sobre esses sistemas neurotransmissores e canais iônicos para produzir imobilidade.

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no SNC de mamíferos. Em preparações de partes da medula espinhal, os anestésicos voláteis deprimem correntes excitatórias evocadas pela aplicação de glutamato em neurônios motores⁶⁸. Além disso, os anestésicos voláteis deprimem as correntes geradas por receptores AMPA e NMDA, através de ações independentes dos receptores GABA_A e glicina, sugerindo que a inibição da atividade motora eferente resulte tanto da depressão da excitação quanto do aumento da inibição⁶⁸.

Vários resultados sugerem potencial importância dos receptores NMDA como mediadores do efeito imobilizante dos anestésicos inalatórios.

In vitro, o éter, o clorofórmio, o metoxiflurano, o halotano, o enflurano e o isoflurano diminuem a atividade do receptor NMDA⁶⁹. Receptores NMDA recombinantes também são de-

primidos por concentrações clinicamente relevantes de isoflurano, sevoflurano e desflurano de forma reversível e dose-dependente⁷⁰.

Entretanto, alguns estudos sugeriram um possível efeito supra-espinhal sobre a atividade dos receptores NMDA medulares. Masaki e col.⁷¹ notaram a redução da CAM do sevoflurano após aplicação intraventricular de D-AP5 (um antagonista NMDA), enquanto Ishizaki e col.⁷² encontraram uma redução máxima de 30% na CAM do isoflurano em ratos após administração subaracnóidea de AP5, MK-801, CPP e 7CKA (antagonistas NMDA). Esses resultados sugeriram, então, um efeito predominantemente supra-espinhal dos anestésicos inalatórios sobre receptores NMDA. Por outro lado, a administração de MK-801 em ratos diminui a CAM do isoflurano. A redução da CAM se correlacionou primariamente com as concentrações do antagonista na medula espinhal, e não com as concentrações no encéfalo, como um todo, ou no córtex. Esse resultado é consistente com um papel mediador do receptor NMDA da medula espinhal na produção de imobilidade⁷³.

Outro achado foi a persistência da somação temporal durante anestesia com isoflurano. Ao contrário, a somação temporal é eliminada pelo bloqueio NMDA⁷⁴ e anestesia com xenônio, indicando diferentes mecanismos de ação entre os anestésicos.

Dados recentes mostraram que a inibição de canais de sódio pré-sinápticos pode bloquear a liberação de neurotransmissores, particularmente do glutamato⁷⁵. Vários anestésicos voláteis inibem canais de sódio pré-sinápticos^{76,77}, enquanto os não-imobilizantes não são capazes de fazê-lo⁷⁸. Com isso, os canais de sódio podem ser alvos de relevância da ação anestésica.

Os receptores 5-HT_{2A} participam da nocicepção. Anestésicos inalatórios podem bloquear *in vitro* o efeito do 5-HT sobre receptores 5-HT_{2A} em concentrações próximas a 1 CAM⁶³. Doherty e col.⁷⁹ encontraram que o antagonista R51703 diminui a CAM do halotano em cães. De forma semelhante, Zhang e col.⁷⁵ encontraram reduções máximas de 60% na CAM do isoflurano em ratos. Estes dados são consistentes com a hipótese de que receptores 5-HT_{2A} podem mediar diretamente uma pequena parte da capacidade dos anestésicos inalatórios produzirem imobilidade. Todavia, existe o achado *in vitro* de que o receptor 5-HT_{2A} é igualmente afetado pelo halotano e pelo não-imobilizante F6⁶³.

Mediadores Possivelmente Irrelevantes

Os canais de potássio são candidatos plausíveis a mediadores da imobilidade por serem numerosos, devido a sua diversidade, e por aumentarem a condutância ao potássio diminuindo a excitabilidade do sistema nervoso. Entretanto, nenhuma evidência atual demonstra que os canais de potássio sejam os mediadores da imobilidade. A administração venosa do ativador riluzole tem o mesmo efeito sobre a CAM que a administração subaracnóidea. Por outro lado, o grande número e diversidade impedem uma conclusão definitiva sobre o papel desses canais.

Os receptores AMPA de glutamato atuam no componente rápido da transmissão pós-sináptica excitatória. São, por isso, alvos plausíveis da ação dos anestésicos inalatórios. De fato, antagonistas competitivos administrados pelas vias venosa⁸⁰ ou subaracnóidea⁸¹ diminuem grandemente a CAM do halotano e do isoflurano. Estudos eletrofisiológicos *in vitro* demonstraram que anestésicos inalatórios deprimem as correntes excitatórias pós-sinápticas mediadas pelos receptores AMPA⁶⁸.

Entretanto, ratos modificados geneticamente forneceram importantes informações sobre o papel da inibição dos receptores AMPA para as ações dos anestésicos inalatórios. Ratos sem a subunidade GluR2 mostram maior sensibilidade ao halotano, sevoflurano e isoflurano que ratos sem a modificação genética quanto aos efeitos de perda do reflexo de endireitamento e de antinocicepção, mas não para a imobilidade (CAM)⁸². Concentrações clínicas de halotano e isoflurano inibiram minimamente os receptores AMPA na produção de imobilidade, tanto em ratos sem a modificação genética quanto em ratos deficientes da subunidade GluR2⁸². Assim, estudos usando ratos deficientes da subunidade GluR2 suportam o postulado de que diferentes circuitos neuronais são os mediadores da CAM, da antinocicepção e do reflexo de endireitamento. Apesar de dados *in vivo* sugerirem que a ausência da subunidade GluR2 não afeta a CAM, não pode ser excluída a possibilidade de outras subunidades dos receptores AMPA contribuírem para a CAM.

Mediadores Provavelmente Irrelevantes

Alguns sistemas neurotransmissores provavelmente não exercem papel direto no efeito imobilizante dos anestésicos inalatórios. Resultados inconsistentes entre estudos *in vivo* e *in vitro* tornam improvável um papel desses sistemas neurotransmissores nos mecanismos de ação anestésica para produzir imobilidade.

Os receptores GABA_A são os receptores inibitórios mais abundantes no encéfalo. Os anestésicos inalatórios, em concentrações usadas clinicamente, aumentam, *in vitro*, a sensibilidade do receptor ao GABA e prolongam a corrente inibitória após ligação do neurotransmissor. O resultado final é o aumento da inibição da excitabilidade pós-sináptica contribuindo para as ações depressoras anestésicas⁸³. Na medula espinhal intacta, o bloqueio dos receptores GABA_A diminui o efeito depressor dos anestésicos⁸⁴.

Entretanto, a modulação apenas dos receptores GABA_A não é suficiente para explicar cada efeito de todos os anestésicos inalatórios. Apesar de muitos anestésicos inalatórios aumentarem a ação *in vitro* do GABA e estudos em ratos com receptores GABA_A manipulados geneticamente indicarem que estes receptores podem ter um papel mediador da imobilidade, resultados de estudos *in vivo* não indicam que esses receptores sejam responsáveis pela imobilidade produzida pelos anestésicos inalatórios.

O xenônio e o óxido nítrico praticamente não aumentam as ações do GABA *in vitro*⁸⁵. Ao contrário, esses gases inibem

receptores NMDA de glutamato e receptores nicotínicos de acetilcolina sugerindo que canais excitatórios constituem uma via alternativa para anestesia. Em ratos, a infusão de picrotoxina, um antagonista não-competitivo do GABA_A aumentou a dose imobilizante da cetamina e do isoflurano até um efeito-teto de 60%⁸⁶. Como a cetamina não age sobre receptores GABA_A, este achado provavelmente resultou do antagonismo do efeito da liberação natural de GABA. Ao contrário, a picrotoxina aumentou a ED₅₀ do propofol em cerca de 400%, sem efeito-teto, refletindo um antagonismo direto. Estes achados sugerem que o efeito imobilizante do isoflurano não é mediado diretamente por receptores GABA_A. Conclusões semelhantes surgiram após administração de picrotoxina em ratos inalando isoflurano, xenônio ou ciclopropano. A CAM aumentou igualmente para os três anestésicos indicando que os receptores GABA_A não são mais importantes para a ação imobilizante do isoflurano do que para anestésicos com mínimos efeitos sobre receptores GABA_A.

Apesar de receptores GABA_A serem mediadores improváveis da imobilidade, uma conclusão definitiva requer o desenvolvimento de ratos manipulados geneticamente cujos receptores GABA_A respondam normalmente ao GABA, mas não sejam potencializados pelos anestésicos inalatórios²⁹.

O receptor 5-HT₃ apresenta considerável homologia aos receptores GABA_A, glicina, e colinérgicos nicotínicos. Por isso, alguns anestésicos inalatórios potencializam a resposta do receptor 5-HT₃⁸⁷. Este efeito pró-excitatório encontrado *in vitro* sugere que o receptor 5-HT₃ não interfere na imobilidade. Confirmando essa conclusão, estudos em ratos demonstraram que o bloqueio dos receptores 5-HT₃ pela administração sistêmica ou subaracnóidea de ondansetron não afeta a CAM do isoflurano⁸⁸.

Os receptores de acetilcolina também são afetados pelos anestésicos voláteis. Todavia, apesar de poderem afetar profundamente a transmissão neuronal, o bloqueio dos receptores nicotínicos e muscarínicos não modificou a potência anestésica, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, de forma que não devem ter importância na produção de imobilidade^{89,90}. Administração, em ratos, de um antagonista nicotínico (mecamilamina) não diminuiu as respostas motoras após estimulação nociceptiva^{89,90}. De forma semelhante, a administração do agonista nicotina também não alterou a CAM do isoflurano⁸⁹. Por fim, não-imobilizantes também inibem receptores nicotínicos de acetilcolina, sugerindo que estes receptores não são responsáveis pela imobilidade produzida pelos anestésicos inalatórios.

Os receptores opióides também não têm importância direta na ação imobilizante dos anestésicos inalatórios tendo em vista que os anestésicos inalatórios não aumentam os opióides endógenos no líquido e a administração de grandes doses de naloxona em ratos não tem efeito sobre a CAM do halotano⁹¹ e do óxido nítrico⁹².

Apesar da administração de agonistas α_2 -adrenérgicos diminuir a CAM de anestésicos inalatórios em animais⁹³ e em humanos⁹⁴, é provável que os receptores α_2 -adrenérgicos sejam irrelevantes para a determinação da CAM. A depleção de receptores α_2 -adrenérgicos não altera a CAM do halotano

em ratos⁹⁵ e a administração de ioimbina e atipamezol (bloqueadores α -adrenérgicos) aumenta a CAM do isoflurano apenas cerca de 10%, atingindo um efeito-teto que não indica um papel direto desses receptores na mediação da imobilidade⁹⁶.

CONCLUSÃO

Não existe atualmente nenhum critério objetivo para quantificar todos os componentes clínicos dos anestésicos gerais modernos, tais como imobilidade, hipnose e supressão das respostas hemodinâmicas ao estímulo nocivo. A concentração de cada droga deve ser titulada e as diferentes variáveis funcionais monitoradas independentemente e simultaneamente para garantir que os objetivos terapêuticos da anestesia sejam atingidos.

Se os mecanismos e locais de ação para supressão do movimento fossem conhecidos, e um anestésico específico fosse desenvolvido, concentrações significativamente menores seriam necessárias para produzir outros componentes da anestesia (amnésia e inconsciência) tendo em vista que a dose anestésica necessária para produzi-los é significativamente menor que aquela necessária para suprimir o movimento.

Os conhecimentos dos mecanismos pelos quais os anestésicos inalatórios agem para produzir imobilidade aumentaram bastante nas últimas duas décadas. Sabe-se hoje que a ME é o principal local de ação dos anestésicos no SNC para promover imobilidade durante a anestesia geral. Não há, entretanto, um alvo único da ação anestésica. Tanto neurônios nociceptivos medulares quanto os motoneurônios são afetados, de diferentes formas, pelos anestésicos voláteis. Da mesma forma, diversos receptores - metabotrópicos e acoplados a canais iônicos - têm sua função modificada pelos anestésicos inalatórios. Entretanto, nem todos estão envolvidos diretamente na ação imobilizante dos anestésicos inalatórios.

Investigações moleculares, neurofisiológicas e comportamentais suportam um papel para os receptores de glicina, receptores 5-HT_{2A} e receptores NMDA. Entretanto, o bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes pelos anestésicos inalatórios e o aumento da função dos canais de potássio não podem ser excluídos como mecanismos possíveis. Ao contrário, outros membros da superfamília de canais iônicos mediados por ligante (GABA_A, colinérgicos nicotínicos e 5-HT₃) provavelmente não interferem na imobilidade produzida pelos anestésicos inalatórios apesar das evidências de que receptores GABA_A são responsáveis pela imobilidade produzida por alguns anestésicos venosos.

Immobility: Essential Inhalational Anesthetics Action

Leonardo Teixeira Domingues Duarte, TSA, M.D.; Renato Ângelo Saraiva, TSA, M.D.

INTRODUCTION

General anesthesia is a pharmacological intervention to prevent adverse psychological and somatic effects of surgical trauma and also to create adequate surgical conditions¹. In general, it is defined as the triad of unconsciousness, amnesia and immobility in response to noxious stimulations². Although being widely used, sites of action and mechanisms of general anesthesia are still unknown. However, the understanding of how inhalational anesthetics reversibly change central nervous system (CNS) functions has significantly evolved in the last two decades, through neurophysiologic in vivo and in vitro studies and genetic engineering techniques. In the last decade, the observation that movements occurring during painful stimulation could not be anticipated by EEG monitoring has raised the hypothesis that electric cortical activity does not control motor responses^{3,4}. In addition, that the development of drugs able to suppress learning and memory without promoting immobility^{5,6} is an additional evidence that components of the anesthetic status result from action sites other than the CNS^{7,8}. Compilation of studies of the early nineties with different research methods in animal species has clearly shown that the spinal cord (SC), although suffering supraspinal modulating influences^{9,10}, is the primary CNS site of action for inhalational anesthetics to promote immobility¹¹⁻¹³.

Studies on anesthetic mechanisms in the spinal cord have resulted in the identification of several cellular and subcellular structures that could be potential targets. Different clinical effects of anesthetics are probably due to actions on a small number of specific molecular targets, counteracting the classic opinion that all general anesthetics have nonspecific action.

The posterior horn of SC gray matter is a possible anesthetic site of action since posterior horn cells activity in response to noxious stimulations is depressed by volatile anesthetics¹⁴⁻²³. However, this is not the single SC site of action of inhalational anesthetics involved in motor response suppression. Synaptic transmission depression²⁴ and decreased spinal motor neuron excitability²⁵⁻²⁸ are also responsible for the SC effects of inhalational anesthetics.

Genetic engineering techniques were developed to allow the study of specific receptors, both in SC posterior horn and in alpha motor neurons, in the search for specific molecular mechanisms of inhalational anesthetics to promote immobility. Initially, several receptors were implied in the genesis of immobility, but today it is known that only a few of them are directly involved²⁹.

The understanding of inhalational anesthetics mechanisms of action is a fascinating field in constant evolution, with new

discoveries each day, but which, at the same time, remains partially unknown. Mechanisms through which inhalational anesthetics promote immobility, preventing movement response to surgical stimulation are still equally unknown, especially with regard to anesthetic action on cellular and molecular targets, which are numerous with unknown relative importance. This literature review aimed at presenting clinical and experimental studies performed to determine sites and mechanisms of actions of inhalational anesthetics to promote immobility, by analyzing macroscopic, microscopic and molecular aspects.

CLINICAL DEFINITION OF GENERAL ANESTHESIA

General anesthesia may be defined in different ways, but from a practical standpoint it is a pharmacologically induced physiological state involving unconsciousness, amnesia and immobility in response to noxious stimulation. Antognini et al.² explicitly exclude analgesia as absolute need during general anesthesia since anesthetized patients are unconscious, thus unable to perceive pain. However, analgesia is a critical anesthetic component in seldom cases when patients should recover consciousness during surgery and have recall of such experience.

The term general anesthetics should only be applied to those drugs able to induce general anesthesia. The terms "complete" and "total" may be used to show that these drugs may produce all essential components of general anesthesia and may be used as single drug for surgical anesthesia. "Incomplete" or "nonimmobilizing" anesthetics are drugs with physico-chemical characteristics similar to general anesthetics but which do not have immobilizing action⁶.

This way, immobility, defined as lack of conscious movements in response to surgical noxious stimulation, is an essential component of general anesthesia produced by general anesthetics actions on CNS⁸.

RELATIONSHIP BETWEEN IMMOBILITY AND MAC

MAC describes the anesthetic alveolar concentration necessary to prevent motor response to standard noxious stimulations in 50% of individuals³⁰. In equilibrium, partial pressures of a gas are the same in all body compartments. Since anesthetic effect depends on its concentration at the site of action, Eger et al.³⁰ have used alveolar concentration to define MAC, assuming that it reflects an equilibrium between lungs and blood.

The development of a reference for anesthetic potency, defined as MAC, has helped the comparison of inhalational anesthetics and has worked as a standard for relevant anesthetic concentrations in proposed anesthetic mechanisms. Since MAC is defined as loss of motor response, this anesthetic action has been sometimes confused with antinociception or analgesia. However, antinociception and immobility are probably different from each other.

Nociceptive reflexes are a protective mechanism which withdraw the body or part of it, after noxious stimulation. These reflexes are also involved in the triggering of more complex behavioral responses to escape or face a hostile environment. All these motor responses are abolished by inhalational anesthetics to promote immobility.

Peripheral nociceptors are activated by noxious stimulations and transmit impulses to second order neurons in SC posterior horn. Second-order neurons may directly or indirectly synapse with motor neurons via higher-order interneurons. Motor neurons activation leads to muscle contraction which, depending on stimulation intensity and pattern, results in nociceptive reflex (Figure 1).

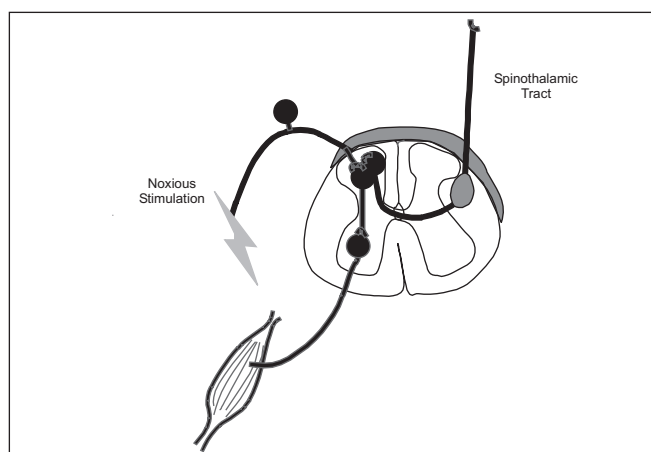


Figure 1 - Noxious Reflex
Noxious stimulation results in the transmission of the impulse to posterior horn where second order neurons send impulses to ascending tracts or anterior horn neurons, which start a motor response

For more than one century, two concepts have dominated the reasoning about anesthetic mechanisms - the unitary hypothesis and the Meyer-Overton's lipid solubility theory³¹. Unitary hypothesis claimed that all anesthetics act through a common mechanism. Campagna et al.³¹, have stressed in their review the correlation described by Meyer and Overton between anesthetic potency and solubility in olive oil. These two ideas have led to the theory that volatile anesthetics would unspecifically act on cell fatty components. Most investigators have abandoned this theory because anesthetics cause just minor lipid disorders and these membrane changes may also be reproduced by minor temperature changes that do not affect behavior in animal models³². Well before Meyer and Overton's studies, motor activity of different animals had already been used to study anesthesia. The understanding of the anesthetic state was obtained from the observation of reflex motor behavior of such animals²⁹. Similarly, the concept of Eger et al.³⁰ about Minimum Alveolar Concentration (MAC) uses motor reflex as a measure of general anesthesia.

EVOLUTION OF THE UNDERSTANDING OF MECHANISMS OF ACTION OF INHALATIONAL ANESTHETICS

The understanding of how inhalational anesthetics act on CNS to promote immobility has greatly evolved in the last two decades. However, in spite of the widespread and safe use of inhalational anesthetics, exact sites and mechanisms of action are still unknown. Attempts to define a single mechanism of action for different anesthetic drugs have failed and today it is admitted that agent-specific effects are based on their action on specific neuronal areas.

Behavioral studies have revealed many exceptions to Meyer-Overton's lipid solubility theory and the unitary hypothesis⁶. The so-called nonimmobilizers, volatile halogenated alkanes with structures similar to volatile anesthetics, would be potent anesthetics according to Meyer-Overton's lipid solubility theory. However, these compounds have no immobilizing action and may even cause seizures⁶. Because volatile nonimmobilizers induce amnesia in animals⁵, it is possible that immobility and amnesia are mediated by separate mechanisms⁸.

Knowing that amnesia is an anesthetic effect on brain structures, new studies have concentrated in the hypothesis that SC would be the preferential site of action for inhalational anesthetics to promote immobility³³.

SPINAL CORD AS PRIMARY MEDIATOR OF IMMOBILITY

It has been assumed for a long time that immobility, together with other anesthetic components, was due to anesthetic action on the brain³⁴.

Initially there was the concept that motor responses were controlled by major motor neurons in the motor cortex, and that immobility would reflect anesthetic action on the cerebral cortex. However, in the early 90s, studies have shown that the SC is a major anesthetic site of action, being CSN the major site to determine inhalational anesthetics MAC.

Rampil et al. have shown that MAC has remained unchanged after pre-collicular decerebration¹² and SC hypothermic transection in rats (a technique which prevents loss of reflexes and spinal shock)¹¹. Antognini and Schwartz¹³ have used a goat model to investigate the relative role of brain and spinal cord on anesthetic actions. Due to goats' encephalic circulation uniqueness and through a circulatory bypass unit, the brain could be selectively perfused in situ and separated from normal circulation, allowing the preferential administration of volatile anesthetics to the brain and brainstem or SC³⁵. Isoflurane MAC in goats with intact native circulation was 1.2%¹³. However, when SC anesthetic concentration was maintained low (0.2% to 0.3%), the brain isoflurane concentration to suppress movements was approximately 3%¹³. These results indicate that inhalational anesthetics must primarily act on SC to promote immobility and that just a minor component of such immobility results from brain effects.

In a different study, also using a model of preferential isoflurane administration to brain and SC of goats, when brain isoflurane concentration was decreased to 0.3%, SC

isoflurane needs were decreased (0.8% MAC)⁹. This result confirms the finding that spinal cord is the primary CNS site for inhalational anesthetic immobilizing action, as opposed to Antognini and Schwartz¹³, who needed major increase in brain isoflurane concentration when just 0.3% isoflurane was administered to SC. There has been a proportionally lower decrease in isoflurane MAC with the administration of similar isoflurane concentration to the brain. On the other hand, this study also suggests that, notwithstanding the spinal cord being the primary site of action to suppress movements, the brain may influence anesthetic needs by a descending inhibitory effect on SC.

Another interesting study has shown the role of brain in affecting SC excitatory and inhibitory balance. In this study, selective brain administration of high isoflurane concentrations (6% to 10%) has promoted spontaneous movements¹⁰. It is likely that the brain affects SC excitatory and inhibitory balance, and that descending excitatory and inhibitory pathways may have different sensitivity to anesthetics.

There are still other evidences of the SC mediator role on immobility induced by volatile anesthetics. Studies have shown that anesthetic depth evaluation by brain activity monitors, either cortical through EEG and BIS^{3,4,36}, or subcortical through auditory evoked potential^{36,37}, has failed in anticipating motor response to noxious stimulation. These studies have confirmed that the brain plays a minor role in immobility and that SC is the primary anesthetic site of action to suppress somatic responses to painful stimulations. Other evidences appeared with the discovery of non-immobilizing agents, able to promote amnesia, a known brain effect of anesthetics, without promoting immobility⁵⁻⁸.

INFLUENCE OF SPINAL CORD ON THE BRAIN

While studies have shown the importance of spinal cord for motor response, brain is certainly the site of action of inhalational anesthetics to promote amnesia and unconsciousness during general anesthesia. However, anesthetic action in the SC may indirectly affect brain effects of general anesthesia. It is possible that while descending signals change inhalational anesthetics immobilizing action on SC, ascending signals coming from SC also affect hypnotic actions on supraspinal centers.

Spinal and epidural anesthesia decrease the dose of sedatives needed to reach a certain sedation level, probably by blocking afferent impulses to the brain and readjusting emergence time³⁸. Painful stimulation during previously adequate anesthesia, results in increased neuronal activity in reticular formation and EEG desynchronization, indicating a shift toward emergence³⁹. Volatile anesthetics block spinal cord noxious impulses decreasing ascending transmission of painful information, which would stimulate emergence^{14,40-42}. The final result would be an effect on patient's state of alertness, affecting the level of consciousness and amnesia during anesthesia.

Reticular formation, thalamus and cortex are major structures for consciousness. When isoflurane is selectively ad-

ministered to brain, noxious stimulations increase neuronal activity in reticular formation and thalamus and desynchronize EEG. Conversely, selective anesthetic administration to SC slows down cortical EEG signals, while gradual isoflurane concentration decrease in SC is associated to an increase in reticular formation neuron responses to painful stimulation⁴². These results reaffirm the role of spinal cord in regulating supraspinal activity by modulating ascending noxious stimulations.

CELL TARGETS FOR ANESTHETIC ACTION TO PROMOTE IMMOBILITY

Peripheral axons and neuromuscular junction are unlikely to be involved in inhalational anesthetics action to promote immobility^{43,44}. Axonal conduction of action potentials does not seem to be affected by inhalational anesthetics in concentrations close to MAC. Supraclinical doses are needed to produce such effects as compared to those needed to affect synaptic transmission⁴⁵. Jong and Nace⁴⁶, in 1967, studied the effects of ether, methoxyflurane, halothane and nitrous oxide on saphenous nerve action potential after electric femoral nerve stimulation. In clinical concentrations, those anesthetics have not significantly affected peripheral nerve conduction or the generation of impulses in cutaneous receptors. Spinal reflexes latency and muscle contraction were not changed after exposure to isoflurane, suggesting that this agent does not depress axonal conduction or neuromuscular transmission^{27,28,44,47}. However in vitro, some anesthetics seem to sensitize cutaneous nociceptors linked to A δ and C fibers⁴⁸. These excitatory effects on peripheral nociceptors, however, do not explain the suppressive action of inhalational anesthetics on CNS neurons. In a study in dogs, where authors determined isoflurane MAC by applying noxious stimulation to the tail, isolated perfusion of hind legs and tail, allowing the selective decrease of anesthetic concentration, has shown that MAC is independent of isoflurane peripheral action⁴⁹.

There are strong evidences of the presence of multiple spinal cord targets. Spinal components, that can contribute to immobility include central terminations of primary sensory afferent neurons, several interneurons and cell bodies, and proximal segments of motoneuron axons.

Spinal cord posterior horn is a possible anesthetic site of action since it is involved in nociceptive information transmission and modulation. Through a preparation in goats, in which circulation, and then anesthetic supply to the brain and SC was separated³⁵, selective administration of isoflurane to the spinal cord had a direct depressing effect on nociceptive responses of SC dorsal column neurons²⁰. On the other hand, this was not seen when the anesthetic was selectively administered to brain circulation²⁰. It has been experimentally shown that inhalational anesthetics suppress impulse transmission and depress SC posterior horn neuronal activity in response to noxious stimulation¹⁵⁻¹⁹.

There are several in vivo studies showing inhalational anesthetics depressing action on SC dorsal column interneurons²⁰⁻²³. However, nociceptive response suppression is incom-

plete. Antognini et al.²¹ studied the depressing effects of isoflurane on spinal cord posterior horn neuron responses during administration within a narrow concentration range above and below MAC (0.9 to 1.1 MAC).

The authors observed that increased isoflurane concentration from 0.9 to 1.1 MAC, although promoting immobility, resulted in mild depression (15%) of SC posterior horn cells evoked responses. It is not clear, if such minor changes in cell activity of spinal cord posterior horn would totally justify the immobility effect induced by the drug. It is more likely that immobility is linked to suppressive activity on other sites, in addition to SC posterior horn neurons. Possible mechanisms could include direct action on SC anterior horn motor neurons and supraspinal modulating influences. Supraspinal modulating effect has been suggested in goats in which, during low isoflurane concentrations administration to SC, progressive brain isoflurane concentrations decrease has promoted increased SC posterior horn nociceptive responses⁵⁰.

Recent studies have suggested that surgical immobility is promoted by anesthetic suppression of spinal cord motor neurons²⁵⁻²⁸. Anesthetic effect on motor pathways can be studied through electrophysiological methods such as motor evoked potential⁴⁷, Hoffmann's reflex (H-reflex)^{27,28,51} and F-wave^{25-28,47,52,53}.

Motor evoked potential is produced by transcranial magnetic stimulation on the motor cortex and is captured by electrodes placed on the muscle where motor activity is to be assessed. Motor evoked potential evaluates the functional integrity of the whole motor pathway.

Spinal motor neurons excitability may be noninvasively evaluated through Hoffmann's reflex (H-reflex) and F-wave. H-reflex is a monosynaptic effect produced by electrical stimulation of a mixed peripheral nerve⁵⁴. Reflex is mediated by large sensory (Ia) and motor (A α) fibers, typically containing a centrally amplified H wave which is larger than the associated M wave^{54,55}. Clinically, H-reflex is affected by spinal motor neurons excitability and sensory neurons responsiveness, thus suffering supraspinal modulation⁵⁵. H-reflex changes are nonspecific since general anesthesia may suppress the reflex by decreasing motoneuron excitability, sensory neuron responsiveness or synaptic transmission.

F-waves are recurrent evoked electromyographic signals⁵⁶. As opposed to H-reflex, F-wave is not a reflex. It is a delayed muscle potential evoked by supramaximal electric stimulation of a peripheral nerve. Afferent and efferent pathways are of the same alpha motor neuron. F-wave represents antidromic invasion of central motor neurons which are depolarized triggering orthodromic impulses after the absolute refractory period^{56,57} (Figure 2). In addition to representing spinal motor neuron intrinsic excitability, F-wave also reflects excitatory and inhibitory influences on motor neurons.

F-wave amplitude is related to the size and number of activated motor units, that is it reflects motor neurons excitability⁵⁸. F-wave persistence indicates antidromic excitability of a group of motor neurons⁵⁷. So, suppression of F-wave amplitude and persistence suggests decreased motor neurons excitability.

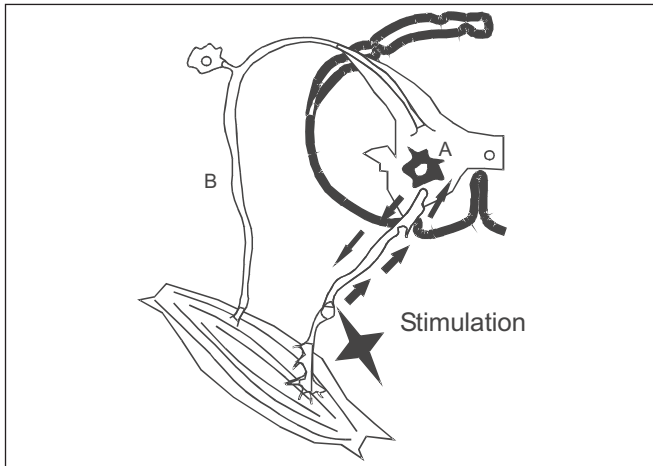


Figure 2 - Stimulation Pathway for F-Wave Evaluation
Peripheral nerve stimulation promotes action potentials on motor fiber which, in turn, are propagated and activate motor neurons. A - ALPHA motor neuron; B la fiber

Inhalational anesthetics depress H-reflex and F-wave amplitude in concentrations that inhibit motor responses to noxious stimulations^{25-28,47,52,53}. F-wave depression by volatile anesthetics is dose-dependent and closely related to suppression of movement in response to noxious stimulation (MAC)^{25-28,52} (Figure 3). In rats, F-wave suppression by isoflurane and nitrous oxide was correlated to depression of motor response to tail clamping⁵². In humans, isoflurane, with or without nitrous oxide, decreased H-reflex and F-wave amplitude and persistence²⁷. These findings suggest that the decrease of motor neuron excitability can play a major role in anesthetic-induced immobility. However, differences were identified among agents regarding their effects on F-wave, enflurane significantly greater depression than sevoflurane, desflurane and halothane in concentrations above 1 MAC.

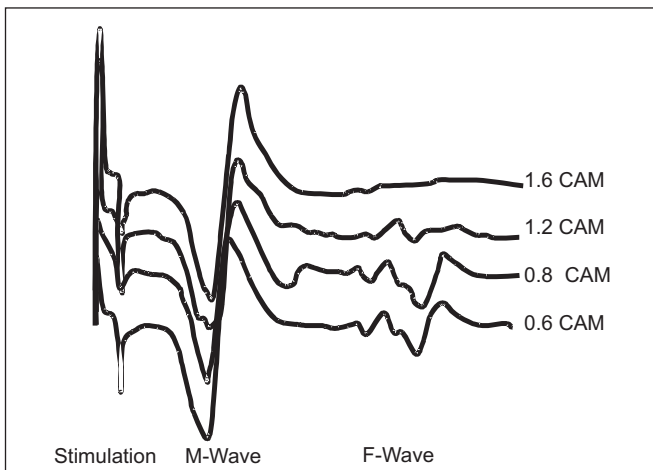


Figure 3 - F-Wave Suppression by Sevoflurane in Rats
While M-waves amplitude is not changed by increasingly anesthetic concentration, there is a progressively greater F-waves depression

It is not clear, however, whether motor neuron excitability depression is due to a direct action of inhalational anesthetics on spinal cord, or if there is also an indirect brain effect transmitted to SC. Some studies have shown that F-wave depression seems to represent a direct action on spinal motor neurons with minor or none indirect supraspinal component⁵³. Motor evoked potentials are virtually abolished by low isoflurane concentrations (0.5%)⁴⁷, but F-waves, although depressed, are still present⁴⁷. This suggests that spinal motor neuron excitability is independent of upper motor neuron action. Almost total F-wave depression with 0.8% spinal concentration, regardless of brain concentration, also suggests that anesthetic effects on motor neuron excitability is not an indirect supraspinal action⁵³. However, a previous study has shown that the cortex is able to modulate spinal motor neuron excitability through post-synaptic effects⁵⁹.

In addition, it is unlikely that spinal motor neuron excitability suppression is the single mechanism involved with immobility since selective SC administration of isoflurane concentrations below MAC (0.8%) virtually abolishes F-wave, but still allows for the presence of movements⁵³. The combination of 0.3% brain and 0.8% spinal isoflurane concentrations is enough to prevent movements in response to noxious stimulations in 50% of animals (MAC)⁹. This low brain isoflurane concentration would hypothetically have more pronounced effects on descending supraspinal excitation than on inhibition, thus favoring immobility.

MOLECULAR ACTIONS OF INHALATIONAL ANESTHETICS TO PROMOTE IMMOBILITY

It is possible that a wide variety of neurotransmitter systems are affected by inhalational anesthetics, but how these actions are translated into anesthesia is still unknown. So, it is very difficult to associate inhalational anesthetic effects on specific ionic channels to behavioral effects of anesthesia. Studies evaluating pre and post-synaptic effects of inhalational anesthetics have shown actions both on neurotransmitters release and related receptors functions⁶⁰. In vitro and in vivo studies have shown that a large number of ion channels modulating cell electric activity are associated to anesthetics behavioral and physiological actions⁶¹. In synapses, ion channels may influence presynaptic release of neurotransmitters and change post-synaptic excitability. Some channels are sensitive to clinically effective concentrations of several inhalational anesthetics, indicating that they are possible targets for anesthetic action⁶¹.

Genetic studies have observed the effect of receptor mutations (elimination or change) on MAC. Pharmacological studies evaluate the effect of specific ion channel agonists and antagonists on MAC and add to the knowledge obtained with genetic studies by revealing the importance of ion channels candidate to mediate MAC. When different mutations and drugs show the same response pattern, the consistency of results reinforces conclusions about the relevance of the receptor under evaluation.

The comparison of anesthetic effects and non-immobilizing drugs may also be used to test the importance of a certain ion channel. Although 1-chlorine-1,2,2-trifluorocyclobutane (called F3) and nonimmobilizer F6 are structurally similar, with liposolubility compatible with anesthetic properties, only F3 affects the function of GABA_A, glycine, AMPA, kainate, and 5-HT₃ receptors, indicating that these receptors may be involved with inhalational anesthetics-induced immobility⁶². In contrast, both F3 and F6 are able to inhibit nicotinic receptors and several metabotropic receptors, so these receptors should not be involved with anesthetic-mediated immobility⁶³.

A compilation of pharmacological and genetic *in vivo* and *in vitro* studies has evaluated the role of different neurotransmitters, ion channels and metabotropic receptors. Molecular areas may be classified according to their relevance as direct mediators of immobility.

Relevant Mediators of Immobility

The joint evaluation of *in vitro* and *in vivo* studies grants to glycine receptors a relevant role in mediating immobility promoted by inhalational anesthetics. Glycine receptors are the primary sites of SC inhibitory neurotransmission. They are major candidates to MAC mediators due to their spinal location and potentiation by inhalational anesthetics⁶⁴.

In clinically relevant concentrations, halothane, isoflurane and enflurane prolong post-synaptic glycinergic current duration, but do not increase its amplitude⁶⁵. In intact preparations, anesthetics do not promote absolute increase of inhibition. So, anesthetics affect inhibition duration but not the magnitude of glycinergic transmission, increasing the period in which it is effective.

In vitro effects of inhalational anesthetics on glycine receptors correlate to *in vivo* studies in which glycine antagonists increased inhalational anesthetics MAC. Intravenous and spinal strychnine administration in animals increases MAC^{66,67}. Correlation between this effect on MAC and *in vitro* results indicates that glycine receptor is partially responsible for volatile anesthetics immobilizing effects⁶⁷.

Probably Relevant Mediators

Some neurotransmitters and receptors could play a relevant role in mediating immobility. Although recent knowledge points to a direct effect on these molecules, some contradictory results do not allow us to state that inhalational anesthetics really have a direct action on such neurotransmitter systems and ion channels to induce immobility.

Glutamate is the major excitatory neurotransmitter in mammalian CNS. In preparations of spinal cord segments, volatile anesthetics depress excitatory currents evoked by glutamate administration to motor neurons⁶⁸. In addition, volatile anesthetics depress currents generated by AMPA and NMDA receptors through actions independent from GABA_A and glycine receptors, suggesting that efferent motor activity in-

hibition results both from depression of excitation and increase of inhibition⁶⁸.

Several results suggest potential importance of NMDA receptors as mediators of inhalational anesthetics immobilizing effect.

In vitro, ether, chloroform, methoxyflurane, halothane, enflurane and isoflurane decrease NMDA receptor activity⁶⁹. Recombinant NMDA receptors are also depressed by clinically relevant isoflurane, sevoflurane and desflurane concentrations, in a reversible and dose-dependent way⁷⁰.

Some studies, however, have suggested a possible supraspinal effect on spinal NMDA receptors activity. Masaki et al.⁷¹ have shown sevoflurane MAC decrease after brain intraventricular administration of D-AP5 (NMDA antagonist), while Ishizaki et al.⁷² have found a maximum 30% decrease in isoflurane MAC in rats after spinal administration of AP5, MK-801, CPP and 7CKA (NMDA antagonists).

These results have then suggested a predominantly supraspinal effect of inhalational anesthetics on NMDA receptors. Conversely, MK-801 in rats has decreased isoflurane MAC. MAC decrease was primarily correlated to the concentration of antagonist in the spinal cord instead of its brain or cortical concentration. This result is consistent with the mediator role of spinal cord NMDA receptor to promote immobility⁷³.

Another finding was the persistence of temporal summation during anesthesia with isoflurane. Conversely, temporal summation is eliminated by NMDA blockade⁷⁴ and anesthesia with xenon, indicating different mechanisms of action between anesthetic drugs.

Recent data have shown that pre-synaptic sodium channels inhibition can block neurotransmitters release, especially glutamate⁷⁵. Different volatile anesthetics inhibit pre-synaptic sodium channels^{76,77}, while nonimmobilizers are unable to do it⁷⁸. So, sodium channels might be relevant targets for anesthetic action.

5-HT_{2A} receptors participate of nociception. Inhalational anesthetics may block *in vitro* the effect of 5-HT on 5-HT_{2A} receptors in concentrations close to 1 MAC⁶³. Doherty et al.⁷⁹ observed that R51703 antagonist decreases halothane MAC in dogs. Similarly, Zhang et al.⁷⁵ found a maximum 60% decrease in isoflurane MAC in rats. These data are consistent with the hypothesis that 5-HT_{2A} receptors could directly mediate a minor component of inhalational anesthetics induced immobility. However, there is one *in vitro* finding that 5-HT_{2A} receptor is equally affected by both halothane and the nonimmobilizer F6⁶³.

Possibly Irrelevant Mediators

Potassium channels are feasible candidates to mediators of immobility because they are numerous, diverse, and increase potassium conductance decreasing nervous system excitability. However, there is no current evidence showing that potassium channels are mediators of immobility. Intravenous administration of the activator riluzole has the same effect on MAC as its spinal administration. On the other hand,

their great number and diversity prevent a final conclusion on their role.

Glutamate AMPA receptors act on fast post-synaptic excitatory transmission component and could be feasible targets for inhalational anesthetics action. In fact, competitive intravenous⁸⁰ or spinal⁸¹ antagonists largely decrease halothane and isoflurane MAC. Electrophysiological *in vitro* studies have shown that inhalational anesthetics depress post-synaptic excitatory currents mediated by AMPA receptors⁶⁸. However, genetically modified rats have supplied major information on the role of AMPA receptors inhibition upon inhalational anesthetics actions. Rats lacking the GluR2 subunit were more sensitive to halothane, sevoflurane and isoflurane than rats with no genetic modification in terms of loss of righting reflex and antinociception, but not in terms of immobility (MAC)⁸².

Clinical concentrations of halothane and isoflurane have minimally inhibited AMPA receptor in producing immobility, both in rats with no genetic modification and GluR2 subunit deficient rats⁸². So, studies with GluR2 subunit deficient rats support the idea that different neuronal circuits are mediators of MAC, antinociception and righting reflex. Although *in vivo* data suggest that the lack of GluR2 subunit does not affect MAC, the possibility of other AMPA receptor subunits contributing to MAC cannot be ruled out.

Probably Irrelevant Mediators

Some neurotransmitter systems are unlikely to play a direct role on inhalational anesthetics immobilizing effect. Inconsistent results of *in vivo* and *in vitro* studies, however, could not show a role of these neurotransmitter systems in promoting immobility.

GABA_A are the most abundant brain inhibitory receptors. In clinical concentrations, inhalational anesthetics increase *in vivo* GABA receptor sensitivity and prolong inhibitory currents after neurotransmitter binding. The end result is increased post-synaptic inhibition contributing to anesthetic depressing actions⁸³. In the intact spinal cord, GABA_A receptors blockade decreases depressor effects of anesthetics⁸⁴. However, GABA_A receptors modulation alone is not enough to explain the effect of all inhalational anesthetics. Although many inhalational anesthetics increase GABA action *in vitro*, and studies in rats with genetically modified GABA_A receptors indicate that these could mediate immobility, *in vivo* studies have not indicated that these receptors are responsible for inhalational anesthetics-induced immobility.

Xenon and nitrous oxide virtually do not increase GABA actions *in vitro*⁸⁵. Conversely, these gases inhibit glutamate NMDA receptors and acetylcholine nicotinic receptors, suggesting that excitatory channels are alternative anesthetic pathways. In rats, picrotoxine, non-competitive GABA_A antagonist, increased ketamine and isoflurane immobilizing dose up to a ceiling effect of 60%⁸⁶. Since ketamine does not act on GABA_A receptors, this finding was probably the result of antagonism of GABA natural release effect. Conversely, picrotoxin has increased propofol ED₅₀ in approximately

400% without ceiling effect, reflecting direct antagonism. These findings suggest that isoflurane immobilizing effect is not directly mediated by GABA_A receptors. Similar conclusions were drawn after picrotoxin administration in rats inhaling isoflurane, xenon or cyclopropane. MAC has equally increased for all anesthetics indicating that GABA_A receptors are not more important for isoflurane immobilizing action than for anesthetics with minor effects on GABA_A receptors. Although GABA_A receptors are unlike mediators of immobility, a final conclusion would require the development of genetically modified rats with GABA_A receptors normally responding to GABA, but which are not potentiated by inhalational anesthetics²⁹.

5-HT₃ receptor is considerably similar to GABA_A, glycine and nicotinic cholinergic receptors. Therefore, some inhalational anesthetics potentiate 5-HT₃ receptor response⁸⁷. This pro-excitatory *in vitro* effect suggests that 5-HT₃ receptors do not interfere with immobility. Confirming this conclusion, studies in rats have shown that 5-HT₃ receptors blockade by systemic or spinal ondansetron does not affect the MAC of isoflurane⁸⁸.

Acetylcholine receptors are also affected by volatile anesthetics. However, although able to deeply affect neuronal transmission, nicotinic and muscarinic receptors blockade did not change anesthetic potency, both *in vitro* and *in vivo*, and should not be important to promote immobility^{89,90}. The administration of a nicotinic antagonist (mecamylamine) to rats did not decrease motor responses after nociceptive stimulation^{89,90}. Similarly, nicotine agonist administration did not change the MAC of isoflurane⁸⁹. Finally, nonimmobilizers also inhibit acetylcholine nicotinic receptors, suggesting that these receptors are not responsible for inhalational anesthetics-induced immobility.

Opioid receptors have also no direct importance on inhalational anesthetics immobilizing action, since inhalational anesthetics do not increase endogenous CSF opioids and high naloxone doses in rats have no effects on halothane⁹¹ and nitrous oxide⁹² MAC.

Alpha₂-adrenergic antagonists decrease inhalational anesthetic MAC in animals⁹³ and humans⁹⁴, but it is possible that alpha₂-adrenergic receptors are irrelevant for MAC. Alpha₂-adrenergic receptors depletion does not change halothane MAC in rats⁹⁵ and iomibine and atypamezol (alpha-adrenergic blockers) increase isoflurane MAC in just approximately 10%, reaching a ceiling effect and not indicating a direct role of these receptors in mediating immobility⁹⁶.

CONCLUSION

There are currently no objective criteria to quantify all clinical components of modern general anesthetic drugs, such as immobility, hypnosis and suppression of hemodynamic responses to noxious stimulations. Concentration of each drug should be titrated and different functional variables should be independently and simultaneously monitored to assure that therapeutic objectives of anesthesia are reached.

If sites and mechanisms of action to suppress movement were known, and a specific anesthetic drug was developed, significantly lower concentrations would be needed to produce other anesthetic components (amnesia and unconsciousness) since anesthetic dose enough to produce them is significantly lower than that needed to suppress movement.

The understanding of mechanisms through which inhalational anesthetics act to promote immobility has greatly progressed in the last two decades. Today it is known that SC is the primary site of action for anesthetics in the CNS to promote immobility during general anesthesia. However, there is no single anesthetic action target. Spinal nociceptive neurons and motor neurons are differently affected by volatile anesthetics. Similarly, several receptors - metabotropic and coupled to ion channels - have their function modified by inhalational anesthetics, but not all of them are directly involved with inhalational anesthetics immobilizing action.

Molecular, neurophysiologic and behavioral investigations support a role for glycine 5-HT₃ receptors and NMDA receptors. However, voltage-dependent sodium channels blockade by inhalational anesthetics and increased potassium channels function should not be ruled out as possible mechanisms. On the other hand, other members of the superfamily of ligand-mediated ion channels (GABA_A, nicotinic cholinergic and 5-HT₃) are unlikely to interfere with immobility promoted by inhalational anesthetics in spite of the evidences that GABA_A receptors are responsible for immobility promoted by some intravenous anesthetics.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Kissin I - General anesthetic action: an obsolete notion? *Anesth Analg*, 1993;76:215-218.
02. Antognini JF, Carstens E - In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth*, 2002;89:156-166.
03. Rampil IJ, Laster MJ - No correlation between quantitative electroencephalographic measurements and movement response to noxious stimuli during isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology*, 1992;77:920-925.
04. Dwyer RC, Rampil IJ, Eger EI II et al - The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 1994;81:403-409.
05. Kandel L, Chortkoff BS, Sonner J et al - Nonanesthetics can suppress learning. *Anesth Analg*, 1996;82:321-326
06. Koblin DD, Chortkoff BS, Laster MJ et al - Polyhalogenated and perfluorinated compounds that disobey the Meyer-Overton hypothesis. *Anesth Analg*, 1994;79:1043-1048
07. Sonner JM, Li J, Eger EI 2nd - Desflurane and the nonimmobilizer 1,2-dichlorohexafluorocyclobutane suppress learning by a mechanism independent of the level of unconditioned stimulation. *Anesth Analg*, 1998;87:200-205.
08. Eger EI II, Koblin DD, Harris RA et al - Hypothesis: inhaled anesthetics produce immobility and amnesia by different mechanisms at different sites. *Anesth Analg*, 1997;84: 915-918.
09. Borges M, Antognini JF - Does the brain influence somatic responses to noxious stimuli during isoflurane anesthesia? *Anesthesiology*, 1994;81:1511-1515.
10. Antognini JF - Movement associated with high cerebral concentrations of isoflurane: no evidence of seizure activity. *Can J Anaesth*, 1996;43:310-314.
11. Rampil IJ - Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology*, 1994;80:606-610.
12. Rampil IJ, Mason P, Singh H - Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology*, 1993;78:707-712.
13. Antognini JF, Schwartz K - Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology*, 1993;79:1244-1249.
14. Collins JG, Kendig JJ, Mason P - Anesthetic actions within the spinal cord: contributions to the state of general anesthesia. *Trends Neurosci*, 1995;18:549-553.
15. de Jong RH, Robles R, Heavner JE - Suppression of impulse transmission in the cat's dorsal horn by inhalation anesthetics. *Anesthesiology*, 1970;32:440-445.
16. Jinks SL, Martin JT, Carstens E et al - Peri-MAC depression of a nociceptive withdrawal reflex is accompanied by reduced dorsal horn activity with halothane but not isoflurane. *Anesthesiology*, 2003;98:1128-1138.
17. O'Connor TC, Abram SE - Halothane enhances suppression of spinal sensitization by intrathecal morphine in the rat formalin test. *Anesthesiology*, 1994;81:1277-1283.
18. O'Connor TC, Abram SE - Inhibition of nociception-induced spinal sensitization by anesthetics agents. *Anesthesiology*, 1995;82:259-266.
19. Namiki A, Collins JG, Kitahata LM et al - Effects of halothane on spinal neuronal responses to graded noxious heat stimulation in the cat. *Anesthesiology*, 1980;53:475-480.
20. Antognini JF, Carstens E, Tabo E et al - Effect of differential delivery of isoflurane to head and torso on lumbar dorsal horn activity. *Anesthesiology*, 1998;88:1055-1061.
21. Antognini JF, Carstens E - Increasing isoflurane from 0.9 to 1.1 minimum alveolar concentration minimally affects dorsal horn cell responses to noxious stimulation. *Anesthesiology*, 1999;90:208-214.
22. Yamamory Y, Kishikawa K, Collins JG - Halothane effects on low-threshold receptive field size of rat spinal dorsal horn neurons appear to be independent of supraspinal modulatory systems. *Brain Res*, 1995;702:162-168.
23. Yanagidani T, Ota K, Collins JG - Complex effects of general anesthesia on sensory processing in the spinal dorsal horn. *Brain Res*, 1998;812:301-304.
24. Savola MK, Woodley SJ, Maze M et al - Isoflurane and an alpha sub 2-adrenoceptor agonist suppress nociceptive neurotransmission in neonatal rat spinal cord. *Anesthesiology*, 1991;75:489-498.
25. King BS, Rampil IJ - Anesthetic depression of spinal motor neurons may contribute to lack of movement in response to noxious stimuli. *Anesthesiology*, 1994;81:1484-1492.
26. Rampil IJ, King BS - Volatile anesthetics depress spinal motor neurons. *Anesthesiology*, 1996;85:129-134.
27. Zhou HH, Mehta M, Leis AA - Spinal cord motoneuron excitability during isoflurane and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 1997;86:302-307.
28. Zhou HH, Jin TT, Qin B et al - Suppression of spinal cord motoneuron excitability correlates with surgical immobility during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 1998;88:955-961.
29. Sonner JM, Antognini JF, Dutton RC et al - Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg*, 2003;97:718-740.
30. Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B - Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*, 1965;26:756-763.

31. Campagna JA, Miller KW, Forman SA - Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med*, 2003;348:2110-2124.
32. Franks NP, Lieb WR - Molecular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*, 1982;300:487-493.
33. Saraiva RA - Mecanismo de ação dos anestésicos inalatórios. *Rev Bras Anesthesiol*, 2002;52:114-123.
34. Antognini JF, Carstens E - Macroscopic sites of anesthetic action: brain versus spinal cord. *Toxicol Lett*, 1998;100-101:51-58.
35. Antognini JF, Kien ND - A method for preferential delivery of volatile anesthetics to the in situ goat brain. *Anesthesiology*, 1994;80:1148-1154.
36. Kochs E, Kalkman CJ, Thornton C et al - Middle latency auditory evoked responses and electroencephalographic derived variables do not predict movement to noxious stimulation during 1 minimum alveolar anesthetic concentration isoflurane/nitrous oxide anesthesia. *Anesth Analg*, 1999;88:1412-1417.
37. Schwender D, Conzen P, Klasing S et al - The effects of anesthesia with increasing end-expiratory concentrations of sevoflurane on midlatency auditory evoked potentials. *Anesth Analg*, 1995;81:817-822.
38. Hodgson PS, Liu SS - Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anesthesia as measured by the Bispectral Index monitor. *Anesthesiology*, 2001;94:799-803.
39. Ropcke H, Rehberg B, Koenen-Bergmann M et al - Surgical stimulation shifts EEG concentration-response relationship of desflurane. *Anesthesiology*, 2001;94:390-399.
40. Kitahata LM, Ghazi-Saidi K, Yamashita M et al - The depressant effect of halothane and sodium thiopental on the spontaneous and evoked activity of dorsal horn cells: lamina specificity, time course and dose dependence. *J Pharmacol Exp Ther*, 1975;195:515-521.
41. Kendig JJ - Spinal cord as a site of anesthetic action. *Anesthesiology*, 1993;79:1161-1162.
42. Antognini JF, Wang XW, Carstens E - Isoflurane action in the spinal cord blunts electroencephalographic and thalamic-reticular formation responses to noxious stimulation in goats. *Anesthesiology*, 2000;92:559-566.
43. Pereon Y, Bernard JM, Nguyen The Tich S et al - The effects of desflurane on the nervous system: from spinal cord to muscles. *Anesth Analg*, 1999;89:490-495.
44. Costa VV, Saraiva RA - Ação do óxido nítrico no sistema nervoso central. Estudo eletrofisiológico como agente único e como agente coadjuvante. *Rev Bras Anesthesiol*, 2002;52:255-271.
45. Richards CD - The synaptic basis of general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 1995;12:5-19.
46. de Jong RH, Nace RA - Nerve impulse conduction and cutaneous receptor responses during general anesthesia. *Anesthesiology*, 1967;28:851-855.
47. Zhou HH, Zhu C - Comparison of isoflurane effects on motor evoked potential and F wave. *Anesth Analg*, 2000;93:32-38.
48. MacIver MB, Tanelian DL - Volatile anesthetics excite mammalian nociceptor afferents recorded in vitro. *Anesthesiology*, 1990;72:1022-1030.
49. Antognini JF, Kien ND - Potency (minimum alveolar anesthetic concentration) of isoflurane is independent of peripheral anesthetic effects. *Anesth Analg*, 1995;81:69-72.
50. Jinks S, Antognini JF, Carstens E et al - Isoflurane can indirectly depress lumbar dorsal horn activity in the goat via action within the brain. *Br J Anaesth*, 1999;82:244-249.
51. Freund FG, Martin WE, Hornbein TF - The H-reflex as a measure of anesthetic potency in man. *Anesthesiology*, 1969;30:642-647.
52. Friedman Y, King BS, Rampil IJ - Nitrous oxide depresses spinal F waves in rats. *Anesthesiology*, 1996;85:135-141.
53. Antognini JF, Carstens E, Buzin V - Isoflurane depresses motoneuron excitability by a direct spinal action: an F-wave study. *Anesth Analg*, 1999;88:681-685.
54. Kimura J - The H-Reflex and other Late Responses. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. Philadelphia, FA Davis, 1983;379-398.
55. Schieppati M - The Hoffmann reflex: a means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man. *Progr Neurobiol*, 1987;28:345-376.
56. Panayiotopoulos CP, Chroni E - F-waves in clinical neurophysiology: a review, methodological issues and overall value in peripheral neuropathies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996;101:365-374.
57. Kimura J - The F-wave, *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. Philadelphia, FA Davis, 1983;353-377.
58. Fox JE, Hitchcock ER - F wave size as a monitor of motor neuron excitability: the effect of deafferentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987;50:453-459.
59. Mercuri B, Wassermann EM, Manganotti P et al - Cortical modulation of spinal excitability: an F-wave study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996;101:16-24.
60. Pocock G, Richards CD - Cellular mechanisms in general anesthesia. *Br J Anaesth*, 1991;66:116-128.
61. Franks NP, Lieb WR - Which molecular targets are most relevant to general anaesthesia? *Toxicol Lett*, 1998;100-101:1-8.
62. Harris RA, Mihic SJ, Dildy-Mayfield JE et al - Actions of anesthetics on ligand-gated ion channels: role of receptor subunit composition. *FASEB J*, 1995;9:1454-1462.
63. Minami K, Minami M, Harris RA - Inhibition of 5-hydroxytryptamine type 2A receptor-induced currents by n-alcohols and anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997;281:1136-1143.
64. Downie DL, Hall AC, Lieb WR et al - Effects of inhalational general anaesthetics on native glycine receptors in rat medullary neurones and recombinant glycine receptors in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol*, 1996;118:493-502.
65. Cheng G, Kendig JJ - Pre- and postsynaptic volatile anaesthetic actions on glycinergic transmission to spinal cord motor neurons. *Br J Pharmacol*, 2002;136:673-684.
66. Zhang Y, Wu S, Eger EI II et al - Neither GABA(A) nor strychnine-sensitive glycine receptors are the sole mediators of MAC for isoflurane. *Anesth Analg*, 2001;92:123-127.
67. Zhang Y, Laster MJ, Hara K et al - Glycine receptors mediate part of the immobility produced by inhaled anesthetics. *Anesth Analg*, 2003;96:97-101.
68. Cheng G, Kendig JJ - Enflurane directly depresses glutamate AMPA and NMDA currents in mouse spinal cord motor neurons independent of actions on GABA_A or glycine receptors. *Anesthesiology*, 2000;93:1075-1084.
69. Martin DC, Plagenhoef M, Abraham J et al - Volatile anesthetics and glutamate activation of N-methyl-D-aspartate receptors. *Biochem Pharmacol*, 1995;49:809-817.
70. Hollmann MW, Liu HT, Hoeneemann CW et al - Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: Interactions with volatile anesthetics. *Anesth Analg*, 2001;92:1182-1191.
71. Masaki E, Yamazaki K, Ohno Y et al - The anesthetic interaction between adenosine triphosphate and N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the rat. *Anesth Analg*, 2001;92:134-139.
72. Ishizaki K, Yoshida N, Yoon DM et al - Intrathecally administered NMDA receptor antagonists reduce the MAC of isoflurane in rats. *Can J Anaesth*, 1996;43:724-730.
73. Stabernack C, Sonner JM, Laster M et al - Spinal NMDA receptors may contribute to the immobilizing action of isoflurane. *Anesth Analg*, 2003;96:102-107.

74. Woolf CJ, Thompson SW - The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*, 1991;44:293-299.
75. Zhang Y, Laster MJ, Eger EI II et al - Blockade of 5-HT_{2A} receptors may mediate or modulate part of the immobility produced by inhaled anesthetics. *Anesth Analg*, 2003;97:475-479.
76. Lingamaneni R, Birch ML, Hemmings HC Jr - Widespread inhibition of sodium channel-dependent glutamate release from isolated nerve terminals by isoflurane and propofol. *Anesthesiology*, 2001;95:1460-1466.
77. Ratnakumari L, Hemmings HC Jr - Inhibition of presynaptic sodium channels by halothane. *Anesthesiology*, 1998;88:1043-1054.
78. Ratnakumari L, Vysotskaya TN, Duch DS et al - Differential effects of anesthetic and nonanesthetic cyclobutanes on neuronal voltage-gated sodium channels. *Anesthesiology*, 2000;92:529-541.
79. Doherty TJ, McDonnell WN, Dyson DH et al - The effect of a 5-hydroxytryptamine antagonist (R51703) on halothane MAC in the dog. *J Vet Pharmacol Ther*, 1995;18:153-155.
80. McFarlane C, Warner DS, Todd MM et al - AMPA receptor competitive antagonism reduces halothane MAC in rats. *Anesthesiology*, 1992;77:1165-1170.
81. Ishizaki K, Yoon DM, Yoshida N et al - Intrathecal administration of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist reduces the minimum alveolar anaesthetic concentration of isoflurane in rats. *Br J Anaesth*, 1995;75:636-638.
82. Joo DT, Gong D, Sonner JM et al - Blockade of AMPA receptors and volatile anesthetics: reduced anesthetic requirements in GluR2 null mutant mice for loss of the righting reflex and antinociception but not minimum alveolar concentration. *Anesthesiology*, 2001;94:478-488.
83. Jones MV, Harrison NL - Effects of volatile anesthetics on the kinetics of inhibitory postsynaptic currents in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurophysiol*, 1993;70:1339-1349.
84. Wong SM, Cheng G, Homanics GE et al - Enflurane actions on spinal cords from mice that lack the beta3 subunit of the GABA(A) receptor. *Anesthesiology*, 2001;95:154-164.
85. Yamakura T, Harris RA - Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels. Comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology*, 2000;93:1095-1101.
86. Sonner JM, Zhang Y, Stabernack C et al - GABA(A) receptor blockade antagonizes the immobilizing action of propofol but not ketamine or isoflurane in a dose-related manner. *Anesth Analg*, 2003;96:706-712.
87. Suzuki T, Koyama H, Sugimoto M et al - The diverse actions of volatile and gaseous anesthetics on human-cloned 5-hydroxytryptamine₃ receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesthesiology*, 2002;96:699-704.
88. Rampil IJ, Laster MJ, Eger EI II - Antagonism of the 5-HT₃ receptor does not alter isoflurane MAC in rats. *Anesthesiology*, 2001;95:562-564.
89. Flood P, Sonner JM, Gong D et al - Heteromeric nicotinic inhibition by isoflurane does not mediate MAC or loss of righting reflex. *Anesthesiology*, 2002;97:902-905.
90. Eger EI II, Zhang Y, Laster M et al - Acetylcholine receptors do not mediate the immobilization produced by inhaled anesthetics. *Anesth Analg*, 2002;94:1500-1504.
91. Harper MH, Winter PM, Johnson BH et al - Naloxone does not antagonize general anesthesia in the rat. *Anesthesiology*, 1978;49:3-5.
92. Smith RA, Wilson M, Miller KW - Naloxone has no effect on nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 1978;49:6-8.
93. Bloor BC, Flacke WE - Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-adrenergic agonist. *Anesth Analg*, 1982;61:741-745.
94. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A et al - Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology*, 1997;86:1055-1060.
95. Rabin BC, Reid K, Guo TZ et al - Sympatholytic and minimum anesthetic concentration-sparing responses are preserved in rats rendered tolerant to the hypnotic and analgesic action of dexmedetomidine, a selective alpha-2 adrenergic agonist. *Anesthesiology*, 1996;85:565-573.
96. Eger EI II, Xing Y, Laster MJ et al - Alpha-2 adrenoreceptors probably do not mediate the immobility produced by inhaled anesthetics. *Anesth Analg*, 2003;96:1661-1664.

RESUMEN

Duarte LTD, Saraiva RA - Inmovilidad: Una Acción Esencial de los Anestésicos Inhalatorios

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: La inmovilidad es una característica esencial de la anestesia general que debe ser buscada y mantenida durante todo el acto anestésico. La potencia anestésica, llamada Concentración Alveolar Mínima (CAM), es la expresión de la inhibición de los movimientos en respuesta a estímulos nociceptivos. Mientras, a pesar de la médula espinal ser reconocida como principal mediadora de la inmovilidad quirúrgica, los mecanismos celulares y subcelulares de la acción de los anestésicos inhalatorios para que produzcan inmovilidad no son, aún, totalmente conocidos. Considerando el grande avance en la pesquisa de los mecanismos de acción de los anestésicos inhalatorios y el resultado de grande cantidad de informaciones, esa revisión tiene como objetivo evaluar críticamente los estudios clínicos y experimentales realizados para identificación de los mecanismos y locales de acción de los anestésicos inhalatorios para producir inmovilidad como respuesta a estímulos nociceptivos.

CONTENIDO: Los mecanismos de acción de los anestésicos inhalatorios en el SNC pueden ser divididos en tres niveles: macroscópico, microscópico y molecular. En el aspecto macroscópico, estudios comportamentales mostraron que la médula espinal es el principal local de la acción anestésica para promover inmovilidad en respuesta a la estimulación dolorosa. A nivel celular, la excitabilidad de los motoneuronios, neuronas nociceptivas y la transmisión sináptica están, todos, envueltos en la acción de los anestésicos inhalatorios. Bajo el punto de vista molecular, diversos receptores son afectados por los anestésicos, pero pocos deben mediar directamente la acción anestésica. Entre éstos, se destacan los receptores de glicina, NMDA de glutamato, 5-HT_{2A}, y canales de sodio voltaje-dependientes.

CONCLUSIONES: La inmovilidad producida por los anestésicos inhalatorios es mediada, principalmente, a través de una acción sobre la médula espinal. Ese efecto ocurre por la acción anestésica sobre la excitabilidad de las neuronas motoras espinales, pero también sobre neuronas e interneuronas nociceptivas del cuerno posterior de la médula. La acción sobre receptores específicos ejerce efecto sobre la transmisión sináptica de esas neuronas.