



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

Silvia Chiaroni

Anestésicos gerais: de suas origens à compreensão de seu funcionamento

Florianópolis

2021

Silvia Chiaroni

Anestésicos Gerais: de suas origens à compreensão de seu funcionamento

Trabalho de conclusão apresentado em defesa pública ao Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Rogério Tonussi

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Chiaroni, Silvia

Anestésicos gerais: de suas origens à compreensão de seu funcionamento / Silvia Chiaroni ; orientador, Carlos Rogério Tonussi, 2021.

74 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Anestésicos gerais. 3. Anestésicos inalatórios. I. Tonussi, Carlos Rogério. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. III. Título.

Silvia Chiaroni

Anestésicos Gerais: de suas origens à compreensão de seu funcionamento

O presente trabalho em nível de mestrado profissional foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Juliano Ferreira, Dr

Universidade Federal de Santa Catarina

Tadeu Lemos, Dr

Universidade Federal De Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia

Prof. Dr. Leandro José Bertoglio

Coordenador do Mestrado Profissional em Farmacologia

Prof. Carlos Rogério Tonussi, Dr

Orientador

Florianópolis

2021

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais que tanto se esforçaram para me oferecer o que acreditavam que eu seria capaz de conquistar. Aos meus irmãos que sempre confiaram em mim. Ao meu marido que me deu apoio durante a jornada trabalhosa em que me envolvi. Aos meus filhos, sempre tão carinhosos.

Ao meu orientador que sempre surpreende com sua forma de pensar os desafios.

Obrigada.

CITAÇÃO

“Nada proporciona melhor capacidade de superação e resistência aos problemas e dificuldades em geral do que ter a consciência de ter uma missão a cumprir na vida.”

Viktor Frankl

RESUMO

A história da Anestesiologia a partir do século XX reflete o estabelecimento da especialidade, com a formação de associações, congressos, programas de treinamento e pesquisas clínicas. O presente estudo se insere neste contexto de revisitar o tema dos anestésicos gerais, para divulgação dos conceitos e atualização para ser parte integrante de capítulo de livro de Farmacologia publicado em 2021. Foi realizada revisão narrativa da literatura, priorizando artigos publicados depois de 2016. Fármacos de diferentes categorias estão aqui reunidos. Não há um grupo químico que promova todas as 5 demandas da anestesia geral. São moléculas diferentes entre si, pequenas e apolares com capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e de atingir os mais diversos alvos moleculares.

ABSTRACT

The history of Anesthesiology from the 20th century forms the establishment of the specialty, with the formation of associations, conferences, training programs and clinical research. This study is part of this context of revisiting the topic of general anesthetics, to disseminate concepts and update them to become an integral part of a chapter of a Pharmacology book published in 2021. A narrative review of the literature was carried out, prioritizing articles published after 2016. Drugs from different categories are gathered here. There is no chemical group that makes all five demands of general anesthesia. They are molecules that are different from each other, small and non-polar, capable of crossing the blood-brain barrier and reaching the most diverse molecular targets.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-1: Réplica do inalador utilizado por Thomas Morton na primeira anestesia realizada no Massachusetts General Hospital.....	12
Figura 3-1: Estrutura de anestésicos voláteis históricos (esquerda) e modernos (direita)	28
Figura 4-1: Sítios do GABA _A em interfaces de subunidades identificadas por mutagênese e/ou marcação de afinidade.....	33
Figura 4-2: Organização dos domínios e sítios de ligação em receptores NMDA	37
Figura 4-3: Imagem cristalográfica do receptor NMDA	38
Figura 4-4: Estrutura e locais de interação medicamentosa conhecidos nos canais K _{2P}	41
Figura 4-5: Base molecular do canal K _{ATP}	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AI anestésico inalatório

BIS *bispectral index* – índice bi-espectral.

CAM concentração alveolar mínima

CMRO₂ *Cerebral metabolic rate of oxygen* – taxa metabólica cerebral de oxigênio

EEG eletroencefalograma

FC frequência cardíaca

FSC fluxo sanguíneo cerebral

GABA ácido γ -amino butírico

GABA_A receptor do ácido γ -amino butírico do tipo canal iônico controlado por ligante

MIF fator inibidor de macrófago

NMDA ácido N-metil-D-aspartato

PA pressão arterial

pCO₂ pressão parcial de gás carbônico no plasma

PCP fenciclidina

PIC pressão intracraniana

PKCe proteína quinase C épsilon

PONV náuseas e vômitos no pós-operatório

RNA ácido ribonucleico

SNC sistema nervoso central

SpO₂ saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio; medida feita pelo monitor oxímetro de pulso.

TIVA *total intravenous anesthesia* ou anestesia venosa total

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVO GERAL.....	13
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
3. METODOLOGIA.....	13
4. ASPECTOS CLÍNICOS DA FARMACOLOGIA DOS ANESTÉSICOS GERAIS.....	14
4.1. ANESTÉSICOS VENOSOS.....	14
4.1.1. Propofol.....	14
4.1.2. Etomidato.....	16
4.1.3. Cetamina.....	17
4.1.4. Barbitúricos.....	19
4.2. ANESTÉSICOS INALATÓRIOS.....	20
4.2.1. Concentração Alveolar mínima.....	20
4.2.2. Alvos moleculares.....	21
4.2.3. Efeitos no SNC.....	23
4.2.4. Sistema Cardiovascular.....	24
4.2.5. Sistema Respiratório.....	26
4.2.6. Fígado.....	27
4.2.7. Rins.....	28
4.2.8. Outros efeitos.....	31
5. ASPECTOS MOLECULARES DA FARMACOLOGIA DOS ANESTÉSICOS GERAIS	32
5.1. RECEPTORES GABA _A	32
5.2. RECEPTOR DE GLICINA.....	34
5.3. RECEPTOR NMDA.....	35
5.4. CANAIS HCN.....	39
5.5. CANAIS DE POTÁSSIO DE DOIS POROS EM SÉRIE OU K _{2P}	40
5.6. CANAIS DE POTÁSSIO SENSÍVEIS AO ATP OU K _{ATP}	43
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
7. ANEXO.....	48
REFERÊNCIAS.....	49

1. INTRODUÇÃO

Strätling, 2020, analisa a história da anestesia de forma interessante, dividindo-a em três fases. A primeira seria a Pré-Anestesia ou Proto-Anestesia (antes de 1840); a segunda seria a fase do início da história da anestesia cirúrgica ou perioperatória, num sentido semelhante ao reconhecido hoje (entre 1840 e 1900); a partir de 1900, seria a fase do advento e o eventual estabelecimento da anestesia moderna. O que pode ser verificado é que a pré-história da anestesia é um fenômeno internacional e transcultural. Os traços podem ser identificados em todas as culturas e civilizações (Mesopotâmia, Egito, Grécia, Roma, Índia, China, Japão, América e Austrália, por exemplo). Esse fenômeno se relaciona intimamente com algumas das próprias essências da humanidade (vida e morte, dor e sofrimento, cognição e personalidade, ancestralidade, simpatia e cuidado pelos outros, espiritualidade e religião, etc.) e é dominado por narrativas não-médicas ou histórico-médicas, pesquisas e perícia (por exemplo, teologia, sociologia, dietética e arqueologia). A segunda etapa é bem curta e coincide com avanços nos cuidados com as infecções e a gradual organização dos hospitais dentro de um sistema de cuidado social mais amplo. A anestesia era oferecida em sistemas de gotejamento aberto em máscaras, tecidos e dispositivos de sopro. O elemento carreador dos agentes (éter e clorofórmio) era o ar ambiente e somente no final do século XIX dispositivos especiais para oxigênio e óxido nitroso começaram a ser desenvolvidos (STRÄTLING, 2020).

Um nome se destaca entre todos os outros quando se discute a fundação da anestesia moderna: William T.G. Morton (1819 - 1868). Este jovem dentista de Boston, o Dr. Morton estava em busca de um agente melhor do que aquele usado por muitos dentistas até então: o óxido nitroso. Em parte porque ele havia inventado um novo método de colocação de dentaduras que era tão doloroso que poucos pacientes se submetiam ao procedimento. Ele sabia que se pudesse encontrar um analgésico melhor, seu negócio aceleraria (ROBINSON; TOLEDO, 2012). Morton inventou um aparelho anestésico rudimentar; este compreendia um globo de vidro com dois “pescoços”, um permitia a entrada de ar e o outro, onde se encaixava um bocal de madeira, era colocado na boca do paciente, permitindo a inalação do éter embebido numa esponja no fundo do frasco (Figura 1-1). A operação durante a qual fora feita a primeira demonstração da tão almejada anestesia, ocorreu no dia 16 de outubro de 1846 na sala de operações no topo do edifício do *Massachusetts General Hospital*. Nesse período entre 1840 e 1900 houve ampla divulgação das conquistas de país em país através de cartas

entre os médicos e avanços na parte de equipamentos de administração dos gases (ELLIS, 2020).

Figura 1-1: Réplica do inalador utilizado por Thomas Morton na primeira anestesia realizada no Massachusetts General Hospital.



Fonte: *Wood Library-Museum of Anesthesiology, Schaumburg, Illinois.*

A anestesia moderna, que inicia a partir de 1900 é amplamente definida pela utilização da tecnologia para gases comprimidos, dosimetria, a suplementação de rotina de oxigênio, o circuito fechado, ventilação artificial e monitoramento contínuo do paciente. A tecnologia da anestesia começou gradualmente durante as duas primeiras décadas do século XX e, após a Segunda Guerra Mundial (1939–1945), observou-se um crescimento internacional mais rápido e estabelecimento global. Se os conhecimentos relacionados a anestesia eram restritos a “especialistas”, ou seja, profissionais voltados para o estudos das novas técnicas e equipamentos, o século XX assistiu a Anestesiologia tornar-se especialidade, com associações específicas, publicações médicas em revistas e livros didáticos, catálogos de produtos, departamentos independentes, programas e currículos de educação e funções estatutárias (STRÄTLING, 2020).

Uma vez que fazemos parte da chamada fase moderna da Anestesiologia, cabe a nós manter vivo o interesse pela pesquisa de base, pela pesquisa clínica, pela Medicina baseada em evidências, metanálises e revisões de literatura acerca do assunto. Revisar os anestésicos gerais lançando luz aos mecanismos conhecidos de seu funcionamento foi a proposta feita pelo editor de um livro didático em Farmacologia que estava sendo elaborado a partir de 2019, em São Paulo. Depois de aceitá-la e de produzir o texto, foi decidido que esse mesmo texto seria aprimorado e formatado para constituir esta tese de conclusão de mestrado profissional. É o texto apresentado nas páginas que se seguem.

Fármacos de diferentes categorias estão reunidos neste estudo. Não há um grupo químico que promova todas as 5 demandas da anestesia geral. São moléculas diferentes entre si, pequenas e apolares com capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e de atingir os mais diversos alvos moleculares (COVARRUBIAS et al., 2015).

2. OBJETIVO GERAL

Compor uma revisão sobre as informações mais recentes em anestesia geral

2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar a literatura em bancos de dados sobre o tema anestésicos gerais e termos conexos;
- Escrever revisão narrativa integrando a literatura pesquisada;

3. METODOLOGIA

A revisão narrativa da literatura foi realizada por meio das bases de dados PubMed e EMBASE. Sobre cada agente estudado, foi elaborada uma lista de palavras-chave, com os termos simples como o nome da cada anestésico, os sistemas do corpo humano – cardiovascular, respiratório, sistema nervoso central, sistema urinário-, fígado , alergia, náuseas e vômitos pós-operatórios. De cada um desses termos, colocados no site de busca <https://decs.bvsalud.org>, foi elaborada nova lista, desta vez com os correspondentes descritores em saúde padronizados. Em seguida, esses descritores foram procurados nas bases de dados, sendo aceitos artigos em português e em inglês. Estudos publicados antes de 2016 foram excluídos. Foi dada prioridade a estudos em humanos.

Foram selecionados artigos resultantes do cruzamento dos descritores “propofol” , “tiopental”, “thiopental”, “etomidato”, “ketamina”, “isoflurane”, “sevoflurano”, “desflurane”, com “anestesia”, “anesthesia” , “ sistema cardiovascular”, “cardiovascular system”, “sistema respiratório”, “aparelho respiratório”, “trato respiratório”, “respiratory system”, “fígado”, “circulação do fígado”, “liver circulation”, “sistema nervoso central”, “SNC”, “central nervous system”, “CNS”, “sistema urinário”, “trato urinário”, “vias urinárias”, “urinary tract”, “náuseas e vômitos pós-operatórios”, “postoperative nausea and vomiting”, “PONV” , “alergia”, “hypersensitivity”.

4. ASPECTOS CLÍNICOS DA FARMACOLOGIA DOS ANESTÉSICOS GERAIS

4.1. Anestésicos venosos

4.1.1. Propofol

Desde que o propofol foi introduzido em 1977, ele se consolidou como o agente mais popular para indução de anestesia e sedação em terapia intensiva. O propofol é um dialquilfenol, que potencializa a resposta ao GABA (ácido γ -aminobutírico) nos $GABA_A$ R (receptores do ácido γ -aminobutírico tipo A) e ativa diretamente a função $GABA_A$ R. O propofol possui algumas características conceitualmente ideais para sedação, a saber: facilidade de uso, rapidez início, deslocamento rápido e sedação residual mínima; além desses, também há benefícios adicionais com o uso do propofol. Por exemplo, as propriedades antioxidantes do propofol podem fornecer cardioproteção para pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Semelhante aos barbitúricos, o propofol também diminui o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e reduz a taxa metabólica cerebral de maneira dependente da dose; isso confere proteção cerebral no cenário de lesão cerebral ou tumores. Propofol é adequado para indução anestésica e para a manutenção de anestesia total intravenosa (em inglês, *total intravenous anesthesia*, TIVA) (BROHAN; GOUDRA, 2017). Na TIVA, o propofol pode ser administrado conforme modelos farmacocinéticos populacionais e dados biométricos para estimar a taxa de infusão necessária para repor as perdas do compartimento central. Tais perdas decorrem da distribuição e do metabolismo da droga; a TIVA pretende manter constante um alvo farmacocinético, ou seja, a concentração plasmática de acordo com a escolha do anestesiológico, ou um alvo farmacodinâmico utilizando o índice bi-espectral (em inglês *bispectral index*, BIS), fechando uma alça de retroalimentação. Não há vantagem clara entre um e outro sistema. Encontra-se em desenvolvimento cateteres venosos capazes de detectar a concentração plasmática e inserir esses dados em sistemas de alça fechada cuja variável de escolha seria o valor do BIS (CHAUM; LINDNER, 2021). Nesses sistemas de alça fechada além do profissional escolher o efeito desejado para um paciente, o equipamento investiga qual a concentração plasmática que deve ser mantida para aquele determinado efeito, criando um sistema individualizado de administração.

O propofol causa dor a injeção, que pode ser controlada com 40 a 60 mg de lidocaína antes da injeção do propofol, depressão cardiovascular dose-dependente, depressão

respiratória por redução da sensibilidade dos quimioceptores centrais a hipercapnia e menor controle metabólico da ventilação. A síndrome de infusão de propofol, originalmente descrita em associação com infusões de propofol em crianças, é uma condição caracterizada por insuficiência miocárdica, colapso cardiovascular, rhabdomiólise, lipidemia, insuficiência hepática e acidose metabólica. O mecanismo proposto para a síndrome da infusão de propofol, que tem sido associado a infusões de propofol em doses maiores que 4 mg/kg/h, é proposto como sendo causado por uma inibição direta da cadeia respiratória mitocondrial ou metabolismo mitocondrial prejudicado dos ácidos graxos (BROHAN; GOUDRA, 2017).

Causa hipotensão mais proeminente que o tiopental, por vasodilatação arterial e por depressão miocárdica. Deve ser usado com cautela em pacientes com hipovolemia, insuficiência cardíaca. Causa depressão respiratória e apneia. Não causa broncoespasmo, podendo ter ação broncodilatadora (SAHINOVIC; STRUYS; ABSALOM, 2018).

Modelos com culturas de neurônios derivados de células internas de blastocisto humano (hESC- human embryonic stem cell) permitem esclarecer os mecanismos que induzem neurotoxicidade dos anestésicos. Quando as células foram expostas ao propofol uma ou mais vezes, os propofol induziu a morte celular de forma dependente de tempo, dose e número de exposições (BOSNJAK et al., 2016).

Os mecanismos pelos quais o propofol induz efeitos deletérios - sinalização de cálcio, micro RNA, fissão mitocondrial, neuroinflamação e desregulação da expressão de neurotropinas - já foram descritos. Entretanto, o prejuízo não se encerra no número de células mortas ou naquelas cujo metabolismo fora alterado. No cérebro em desenvolvimento, tais lesões se podem se amplificar através de vários mecanismos supostos, como (1) neurogênese alterada – estudos cultura de neurônios derivados de roedores ajudam a entender em que momento do desenvolvimento e em que concentração o propofol coloca os neurônios em risco; (2) desenvolvimento alterado de dendritos – propofol em doses anestésicas altera o desenvolvimento de dendritos nas culturas de células (3) sobrecarga de cálcio – animais imaturos exibem gradiente reverso de cloro através das membranas. A abertura do $GABA_A$ R causa saída de cloro, despolarização da membrana e entrada de cálcio. Ocorre despolarização inapropriada do neurônio. Em humanos, esse período em que a ação do GABA é excitatório para o $GABA_A$ R, pode variar de 3 meses de gestação até 6 meses de idade; (4) Inflamação: não está comprovado se propofol causa elevação de citocinas, mas é outro campo de estudo promissor; (5) fissão mitocondrial: o propofol causou ou aumento prejudicial da fissão mitocondrial em cultura de células neuronais derivadas de células tronco. Essa alteração também foi constatada com cetamina. Em roedores, midazolan, isoflurano e óxido nitroso

também causaram aumento da fissão mitocondrial, indicando um mecanismo comum para a neurotoxicidade de anestésicos gerais; (6) microRNAs: são pequenos RNAs não codificantes mas que estão implicados em diferentes processos patológicos degenerativos. Estudos recentes mostram que microRNA estão envolvidos com a neurotoxicidade do propofol e da cetamina; (7) expressão desregulada de neurotrofinas: são proteínas que regulam o desenvolvimento cerebral, como sobrevivência, diferenciação e plasticidade sináptica e o propofol induz a neuroapoptose através de uma delas, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BOSNJAK et al., 2016).

A inalação de sevoflurano associada à injeção intravenosa de propofol fornece anestesia confiável e segura na remoção de corpos estranhos traqueobrônquicos em crianças a (SONG et al., 2020). A metanálise sugere a necessidade de estudos clínicos randomizados para fortalecer esse achado.

As combinações de dexmedetomidina-propofol e cetamina-propofol podem ser adequadas e seguras para sedação em anestesia para endoscopia. Observou-se que a combinação de dexmedetomidina-propofol foi superior em termos de profundidade de sedação, confirmada pelo BIS e que a combinação cetamina-propofol foi superior em termos de recuperação precoce. Para o endoscopista, ambas as técnicas promovem boas condições de trabalho (TEKELI et al., 2020).

4.1.2. Etomidato

O etomidato foi descoberto em 1965 (Janssen Pharmaceuticals) por acaso. Derivados de imidazol foram sintetizados e testados em modelos animais durante um projeto de triagem para um novo medicamento antifúngico. Alguns desses derivados (ésteres de arilalquilimidazol-5-carboxilato) pareceram ter efeito sedativo inesperado. Após a triagem das propriedades anestésicas, um desses derivados, etomidato, foi selecionado. O enantiômero R do etomidato era significativamente mais potente do que o enantiômero S e foi posteriormente desenvolvido e licenciado para sedação em 1972. Este anestésico tinha um perfil de segurança melhor do que os barbitúricos ainda disponíveis e tornou-se muito popular devido à indução da anestesia, mantendo a respiração e estabilidade hemodinâmica. Em particular, sua influência limitada no sistema cardiovascular tornou-o muito útil para sedação de pacientes graves. Em 1983, foram publicados os primeiros relatos de aumento da mortalidade em pacientes criticamente enfermos recebendo dose de indução de etomidato em comparação com outros sedativos (por exemplo, cetamina, benzodiazepínicos). O mecanismo deste efeito

prejudicial é a inibição de uma enzima crucial (1- β -hidroxilase) na síntese de esteróides adrenocorticais. O uso de etomidato para sedação contínua não poderia mais ser investigado. Para a indução da anestesia em pacientes com trauma e outros pacientes hemodinamicamente instáveis, o etomidato permaneceu muito popular, embora tenha sido demonstrado que uma única dose de etomidato também pode suprimir significativamente a produção de cortisol. Ainda há um debate em andamento se uma dose de indução de etomidato causa desvantagens clínicas em pacientes sépticos e criticamente enfermos (HULSMAN; HOLLMANN; PRECKEL, 2018).

Hipnótico de curta duração para anestesia geral ou procedimentos curtos, mas não tem efeito analgésico. Pouco hidrossolúvel, é formulado em solução com propilenoglicol, que causa dor à injeção em alguns pacientes. Destaca-se pela estabilidade hemodinâmica, sendo especialmente indicado para pacientes com doença coronária e/ou disfunção cardiovascular. Causa movimentos mioclônicos que podem ser controlados com opióides ou benzodiazepínicos antes da indução. Causa depressão do córtex adrenal, de forma transitória em dose única. Tem boa meia-vida contexto-sensitivo, mas o risco de supressão adrenal é muito grande para se fazer infusão contínua (FORMAN, 2011).

Causa náuseas e vômitos. Metabolizado no fígado a compostos inativos secretados na urina (78%) e na bile (22%). Tem alta ligação proteica (FORMAN, 2011).

4.1.3. Cetamina

Na década de 1950, pesquisas foram conduzidas para descobrir novos anestésicos nos laboratórios da empresa Parke-Davis em Detroit, Michigan. As cicloexaminas foram utilizadas como composto principal, e seus derivados foram sintetizados de acordo com essa estrutura molecular e testados. Em 1956, a fenciclidina, ou PCP, foi sintetizada pelo Dr. Maddox. Este composto parecia ter fortes propriedades analgésicas enquanto mantinha a estabilidade hemodinâmica e respiratória, mas criava um estado cataléptico em modelos animais, chegando a ser comercializada. Em ensaios clínicos, o PCP tinha fortes propriedades analgésicas e sedativas, mas os pacientes sofriam de um estado de excitação prolongado após a cirurgia, que podia persistir durante 12 horas após uma dose única. Este efeito colateral foi provavelmente causado pela longa meia-vida do PCP. Em 1962, novos derivados foram criados pelo Dr. Calvin Lee Stevens na empresa Parke-Davis, com meia-vida mais curta. Um desses compostos era uma combinação de uma cetona e uma amina com base na cetamina de

arcabouço da ciclohexamina. A primeira administração em humanos ocorreu em 3 de agosto de 1964, e os efeitos foram descritos como anestesia dissociativa. Em 1969, a cetamina racêmica foi comercializada. Ele se tornou popular durante a Guerra do Vietnã por causa de sua estabilidade hemodinâmica e grande margem de segurança. Embora a cetamina tenha propriedades analgésicas potentes e duração de ação mais curta do que a PCP, os efeitos colaterais psicodélicos tornaram o uso amplo desfavorável. Após o uso ilícito de cetamina (*Angel Dust*, pó de anjo) na costa oeste dos Estados Unidos e a introdução do propofol para a indução e manutenção da anestesia, a popularidade da cetamina como anestésico diminuiu (HULSMAN; HOLLMANN; PRECKEL, 2018).

A cetamina medeia os seus efeitos através de vários receptores, por exemplo, glutamato, opióide, GABA_A, colinérgicos, dopaminérgicos e receptores semelhantes a Toll. A interação mais estudada é o antagonismo não competitivo para o receptor do ácido N-metil-D-aspartato (NMDA). Este receptor medeia estímulos de dor dos neurônios da raiz dorsal por meio da associação com canais de cálcio. O isolamento do enantiômero S da cetamina da mistura racêmica resultou em um novo medicamento patenteado. O enantiômero S tem várias vantagens em comparação com o enantiômero R: uma potência aumentada de três ou quatro vezes (dose mais baixa) e uma meia-vida mais curta pela depuração maior e mais rápida. Essas propriedades tornam o medicamento mais titulável e o deslocamento da ação mais previsível. A introdução de anestesia com opióides em altas doses, principalmente com remifentanil, evidenciou o efeito colateral de hiperalgesia induzida por opióides, o que levou a um interesse renovado pela cetamina. A cetamina tem sido usada por seu efeito poupador de opióides como coanalgesia durante a cirurgia, bem como para a indução de anestesia em pacientes com comprometimento hemodinâmico. A cetamina também está disponível como spray nasal para fornecer analgesia quando o acesso intravenoso é difícil. Não apenas no campo da medicina perioperatória, mas também para o tratamento da dor crônica, a cetamina demonstrou ser um componente valioso de uma estratégia de tratamento da dor multimodal onde, além da diminuição da dor nociceptiva, a ação imunomoduladora da cetamina poderia contribuir. A cetamina também se mostrou eficaz no tratamento do abuso de álcool e opióides. Outra indicação nova e recentemente descoberta é o tratamento de doenças graves e resistentes à terapia da depressão: estudos clínicos mostraram que a cetamina intravenosa atua como um antidepressivo de ação rápida (HULSMAN; HOLLMANN; PRECKEL, 2018).

É metabolizada no fígado em norcetamina, que tem algum efeito no SNC. Ela é metabolizada de novo pelo fígado e os metabólitos inativos excretado pelo rim e pela bile (PELTONIEMI et al., 2016).

Causa sedação, amnésia e imobilidade. Estimula o sistema nervoso simpático, causando elevação da pressão arterial, do débito cardíaco e broncodilatação. Não deve ser usada em pacientes hipertensos, ou com história de acidente vascular cerebral. Tem como efeitos colaterais, o aumento do FSC, e da PIC, e causa alucinações, que podem ser reduzidas com coadministração de benzodiazepínicos. Causa salivação intensa que pode ser bloqueada com atropina (taquicardia) (PELTONIEMI et al., 2016).

4.1.4. Barbitúricos

Os barbitúricos atuam no SNC estabilizando a ligação do GABA ao seu receptor no SNC, mantendo o canal de cloro aberto por mais tempo. Em doses maiores, ele parece provocar a abertura do canal, independente do GABA. Além disso eles diminuem a resposta a aminoácidos de ação excitatória e interagem com canais de cálcio de membranas diminuindo a condutância ao cálcio (HO; HARRIS, 1981; MACDONALD; BARKER, 1979).

Podem produzir, de acordo com a dose, sedação leve até inconsciência e apnéia. Não são analgésicos e causam discreto relaxamento muscular. Metohexital tem ação mais rápida; antes do advento do propofol, era indicado para cirurgia ambulatorial (RUSSO; BRESSOLLE, 1998).

O tiopental é comercializado em frascos com 0,5 g do sal em pó. É preciso reconstituir em água destilada, geralmente em 20 mL para a concentração a 2,5%, uma solução de cor amarelo pálido, indolor à injeção. A solução é bem alcalina com pH acima de 10 e o barbiturato como ácido livre pode precipitar em contato com outros fármacos, nas seringas, agulhas ou equipos de soro. A dose de indução é maior em neonatos e menor em gestantes e idosos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2011).

Eles têm alta ligação proteica. Em condições que cursam com hipoproteinemia (síndromes consumptivas, grandes edemas, cirrose, insuficiência renal crônica) a dose de indução também deve ser reduzida, para minimizar os efeitos cardiovasculares (CHRISTENSEN, 1989).

Os barbitúricos são metabolizados no fígado. A taxa de metabolização é de 12 a 16% da dose por hora, com eliminação renal de metabólitos inativos; menos de 1% da dose é eliminada inalterada pela urina. As reações envolvem oxidação na posição 5, dessulfuração e rotura do anel por hidrólise. Pacientes com cirrose têm clearance inalterado pelo equilíbrio entre o volume de distribuição aumentado e maior fração livre. Mesmo assim, esses pacientes podem ter ação dos barbitúricos mais prolongada (RUSSO; BRESSOLLE, 1998).

Após a injeção de tiopental, e mesmo meto-hexital, cujo perfil de metabolismo é mais rápido, o paciente pode ter comprometimento psicomotor por até 8 horas (SCOTT; WHITWAM; WILKINSON, 1983).

O tiopental causa redução dose-dependente, da pressão arterial, do volume sistólico e do débito cardíaco. Ocorre depressão miocárdica e aumento da capacitância venosa, isto é, vasodilatação de veias abdominais que retêm grande volume de sangue (diminuição da pré-carga). Ocorre elevação da frequência cardíaca pelo barorreflexo. Ele não altera tanto a resistência vascular periférica (ILKIW; HASKINS; PATZ, 1991; SAFAEE; SEPIDKAR; EFTEKHARIAN, 2007; STANSKI; MAITRE, 1990; YANG et al., 2001).

O tiopental também é um potente depressor da ventilação (volume corrente e frequência respiratória). Ele diminui a resposta ventilatória ao CO₂ (SILVA, 2009). Não causam broncoconstrição, mas podem provocar, raramente, reações anafilactóides (BALDWIN, 1979; BARJENBRUCH; JONES, 1972). Pode causar apnéia em doses elevadas ou se outros depressores da ventilação forem usados, como opióides ou benzodiazepínicos

No SNC, ele provoca redução CMRO₂, preservando a relação entre o FSC e o metabolismo cerebral; como resultado, não causa aumento da PIC. O EEG exhibe redução da frequência e aumento da amplitude das ondas cerebrais e pode causar supressão do sinal (RUSSO; BRESSOLLE, 1998).

Os barbitúricos reduzem o fluxo sanguíneo hepático e o renal, sem prejuízo da função. Não alteram o tônus do útero grávido. Pode exacerbar crises de porfiria aguda intermitente, por indução da produção pelo fígado da sintase do ácido alfa-aminolevulínico. Em pacientes suscetíveis, induzidos com tiopental, pode haver precipitação de crises de porfiria – dor abdominal, náuseas, vômitos, transtornos psiquiátricos e anormalidades neurológicas (RUSSO; BRESSOLLE, 1998).

4.2. Anestésicos Inalatórios

4.2.1. Concentração Alveolar mínima

A potência clínica dos anestésicos inalatórios para a imobilidade foi definida pelos estudos de Eger em 1965: a concentração alveolar mínima (CAM) é a mínima concentração necessária para inibir o movimento em resposta ao estímulo cirúrgico em 50% dos pacientes (análogo a concentração eficaz 50%- CE₅₀) (EGER; SAIDMAN; BRANDSTATER, 1965).

Para obter amnésia, sedação e hipnose, são necessárias concentrações mais baixas do que aquelas que produzem imobilidade, característica relevante para a determinação da

potência anestésica, o que reflete alvos e mecanismos múltiplos. Agindo no cérebro, o isoflurano produz amnésia e inconsciência com menor concentração alveolar mínima (CAM) do que para suprimir a resposta motora a estímulo doloroso. Cerca de 25 a 40% da CAM para estímulo doloroso já induz amnésia e inconsciência (ANTOIGNINI; SCHWARTZ, 1993; DWYER et al., 1992).

A CAM é equivalente a ED_{50} e parece ser bem estável entre as espécies. Diminui com a idade, com a gestação e com a administração de outros anestésicos, como óxido nítrico, fentanil, clonidina e até midazolam (KATOH et al., 1999; NICKALLS; MAPLESON, 2003; NISHINA et al., 1997)

A informação que a CAM oferece ajuda a orientar a manutenção da anestesia, mas para a intubação, estímulo cirúrgico intenso e despertar ela pode ser insuficiente. Assim foram determinadas outros valores de CAM:

CAM-IT: valor de CAM para intubação orotraqueal (NISHINA et al., 1997); CAM-BAR: CAM que bloqueia a resposta autonômica ao estímulo cirúrgico (ROIZEN; HARRIGAN; FRAZER, 1981); CAM-acordado: concentração de AI em que o paciente consegue responder ao anesthesiologista (KATOH et al., 1993). Por exemplo, a CAM-BAR para sevoflurano em adultos é de 2,2 CAM (DANIEL et al., 1998)

O N_2O é bem menos potente que os demais AI mas causa amnésia e tem efeito analgésico. Ele reduz a CAM dos anestésicos voláteis (NICKALLS; MAPLESON, 2003).

4.2.2. Alvos moleculares

É bastante desafiador criar modelos experimentais para o estudo dos anestésicos gerais. Afinal, a ação deles é de promover amnésia, inconsciência, imobilidade, controle dos reflexos, o que, por princípio, dificulta a pesquisa dos alvos em seres vivos. As primeiras pesquisas envolvendo modulação de proteínas pelos AI foram feitas com luciferase, a enzima de bactérias e de vagalumes que emitem bioluminescência. Os AI têm a capacidade de modular a atividade da luciferase, sem a presença de lipídeos (CURRY; LIEB; FRANKS, 1990; MOSS; LIEB; FRANKS, 1991; UEDA; KAMAYA, 1973)

A variedade de modelos é muito grande. Os modelos são válidos para especulação em seres humanos porque os elementos estudados são conservados ao longo da escala filogenética, alguns desde os seres unicelulares. Os canais com cinética voltagem-dependente são estudados em *Drosophila* (CORREA, 1998; TINKLENBERG et al., 1991) e o mecanismo de exocitose de neurotransmissores, em cultura de neurônios dissociados de

hipocampo de ratos, por exemplo (BAUMGART et al., 2015). Lentamente, o quebra-cabeças vai se resolvendo.

No SNC, os anestésicos gerais atuam em vários alvos moleculares mas as evidências mais fortes envolvem (1) acentuação da atividade dos neurotransmissores inibitórios, (2) inibição da atividade dos receptores excitatórios e (3) interações com canais de potássio e (4) interação com complexo proteico syntaxina, SNAP-25 e sinaptobrevina (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2011).

Os receptores GABA_A e os receptores de glicina são ditos ionotrópicos ou canais iônicos ativados por ligante, que aumentam a condutância ao cloreto e tornam os neurônios mais negativos ou hiperpolarizados. Tanto anestésicos venosos quanto inalatórios atuam em receptores GABA_A, intensificando a ação do aminoácido neurotransmissor GABA (ácido gama-amino-butírico) (SIGEL; STEINMANN, 2012). Os anestésicos venosos – tiopental, etomidato, propofol e benzodiazepínicos - têm sítios alostéricos no canal, isto é, eles atuam em regiões do receptor diferentes do sítio onde o próprio GABA se liga (HILL-VENNING et al., 1997) (UCHIDA et al., 1995). O GABA é o neurotransmissor inibitório principal das porções supramedulares do SNC (MELDRUM, 1982). A perda da consciência está relacionada com esse efeito.

O receptor de glicina é estruturalmente parecido com o receptor GABA_A, e as concentrações de glicina são maiores na medula espinhal. Os anestésicos gerais também acentuam a atividade dos receptores de glicina no tronco cerebral e na medula espinhal, efeito que pode estar relacionado com a inibição da resposta motora a estímulos dolorosos (ZHANG et al., 2003)

A cetamina atua inibindo o receptor de n-metil-D-aspartato (NMDA) num sítio específico (sítio da fenciclidina), cuja excitação é feita pelo neurotransmissor endógeno glutamato (MACDONALD et al., 1991; ORSER; PENNEFATHER; MACDONALD, 1997; REICH; SILVAY, 1989). O óxido nítrico e o xenônio são inibidores potentes das correntes ativadas pelo receptor NMDA (HEMMINGS et al., 2019; JEVTOVIĆ-TODOROVIĆ et al., 1998; LIU; XU; TANG, 2010; MENNERICK et al., 1998)

Os anestésicos inalatórios também ativam membros da família de canais de potássio de domínio de dois poros tipo TREK1 (FRANKS; LIEB, 1988; HEURTEAUX et al., 2004; LAZARENKO et al., 2010; PATEL et al., 1999), o que causa hiperpolarização da membrana, reduzindo a liberação de neurotransmissor pelo terminal do axônio. Canais de potássio dessa família (conhecidos também como canais de repouso ou em inglês como: *background*, *leak* ou *baseline potassium channel*) são poros transmembrana que ficam constitutivamente abertos

em repouso e são fundamentais para a função neural. A atividade destes canais durante o repouso leva a membrana ao seu potencial de equilíbrio de cerca de -90mV e portanto tende a reduzir a excitabilidade. Estes canais e sua regulação por segundos mensageiros, bem como agentes farmacológicos, são importantes para ajustar o potencial de repouso da membrana, a duração do potencial de ação e conseqüentemente a transmissão de sinal através da membrana (GADA; PLANT, 2019).

Em canais de potássio com cinética voltagem dependente $Kv1.2$, $Kv1.3$ e $Kv1.5$ de mamíferos, o sevoflurano também potencializa a condutância ao K^+ , ao contrário de outros anestésicos (LIANG et al., 2015).

Estudos eletrofisiológicos e funcionais indicam que canais de sódio voltagem-dependentes são inibidos por concentrações de AI usadas na clínica. Isso causa redução na liberação de neurotransmissores que é seletiva tanto para regiões cerebrais quanto para neurotransmissores (HEROLD; HEMMINGS, 2012).

A ação dos anestésicos inalatórios depende da presença do complexo proteico syntaxina, SNAP-25 e sinaptobrevina, envolvido na liberação de neurotransmissor. Este efeito no hipocampo parece causar amnésia (HERRING et al., 2009).

4.2.3. Efeitos no SNC

No SNC, todos os AI causam amnésia e hipnose. Eles influenciam a atividade elétrica, o metabolismo, a perfusão e a pressão intracraniana (PIC). Na indução, a atividade elétrica aumenta, atinge um pico e com a maior profundidade, pode causar burst supression, ou EEG (eletroencefalograma) plano (sem ondas ou burst supression), exceto o halotano (EGAN; WARNER, 2004; EGER, 1994). O enflurano e o sevoflurano aumentam a atividade epileptogênica.. O sevo pode ter utilidade em cirurgias para ablação de focos epileptogênicos (HILTY; DRUMMOND, 2000; IJIMA et al., 2000; NEIGH; GARMAN; HARP, 1971; REVISADO POR PRECKEL; BOLTEN, 2005).

Sevoflurano, isoflurano e desflurano, reduzem $CMRO_2$, mas alteram o acoplamento com o FSC, favorecendo a vasodilatação (KITAGUCHI et al., 1993; LUTZ; MILDE; MILDE, 1990; SCHELLER et al., 1990). A intensidade deste efeito é variável e o desflurano e o sevoflurano causam menos vasodilatação cerebral que o halotano, isoflurano e o desflurano (MATTA et al., 1999). Halotano e enflurano são os que mais aumentam o FSC. Se o paciente for hiperventilado antes da administração do anestésico volátil, a elevação do fluxo sanguíneo cerebral é menos intensa (MILETICH et al., 1976).

O óxido nitroso causa elevação do CMO_2 , FSC e da PIC, especialmente com outros AI (DASHDORJ et al., 2013; FIELD et al., 1993; HANSEN et al., 1989; IACOPINO et al., 2003).

4.2.4. Sistema Cardiovascular

Todos os anestésicos voláteis diminuem a pressão arterial (PA) de forma dose dependente (TORRI, 2010). O isoflurano, o desflurano e o sevoflurano diminuem a PA por reduzirem principalmente a resistência vascular sistêmica, ao passo que o halotano e o enflurano deprimem o miocárdio de forma mais intensa (CONNELLY; CORONADO, 1994; WHEELER et al., 1994). Em situações de baixo débito cardíaco, a prioridade do fluxo sanguíneo é coração e cérebro, e o anestésico administrado aos pulmões não é conduzido a outros órgãos o que potencializa a hipotensão; as doses de agentes venosos e a concentração dos agentes inalatórios deve ser reduzida. Mesmo o etomidato e a cetamina que conduzem o paciente à inconsciência com maior estabilidade hemodinâmica devem ser usados com cautela quando o paciente está muito grave, e a compensação feita pela ativação do sistema simpático está no limite. A hipotensão deve ser tratada porque pode causar injúria a órgãos como coração, cérebro, fígado e rins.

Sevoflurano tem pouco efeito na frequência cardíaca (FC), enquanto o desflurano, o isoflurano, o enflurano, o óxido nitroso e o xenônio aumentam a FC (REVISADO POR HUDSON; HEROLD; HEMMINGS, 2019). Com alta concentração de desflurano, ocorre uma ativação simpática transitória que eleva a FC e a PA (ARAIN; NAVANI; EBERT, 2002).

O óxido nitroso aumenta a descarga simpática e a concentração de noradrenalina e, se usado sozinho aumenta a FC e a PA (ARAIN; NAVANI; EBERT, 2002).

No nível molecular, halotano, isoflurano e sevoflurano reduzem o influxo de cálcio no miocárdio, o que diminui o inotropismo (WHEELER et al., 1994).

O halotano sensibiliza o miocárdio aos efeitos das catecolaminas particularmente quando associado à hipercarbica (BLACK, 1967; KATZ; KATZ, 1966)

O mecanismo pelo qual isso ocorre é comum ao halotano, enflurano e isoflurano, embora halotano, como outros alcanos anestésicos, tem maior tendência a induzir irregularidades cardíacas. Todos os 3 agentes alteram condução do impulso por meio de seus efeitos nos canais de sódio rápido e de cálcio lento (ATLEE; BOSNJAK, 1990). No entanto, ao contrário dos outros, o halotano tende a desacelerar o coração, efeito que se torna mais

pronunciado à medida que a anestesia se aprofunda, e aumenta o período refratário do sistema de condução atrioventricular. O halotano deve ser evitado em pacientes com disfunção miocárdica e sabe-se que ele reduz o limiar de arritmias. Extrassístoles ventriculares surgem durante o uso de halotano, mesmo sem prejuízo hemodinâmico. Durante o uso de halotano, drogas vasoativas (inclusive as que fazem parte da infiltração tecidual com anestésicos locais) e excesso de catecolaminas endógenas deve ser evitado, por acentuar a possibilidade de arritmias (HIMMEL, 2008).

A perfusão coronária, assim como a cerebral, possui um acoplamento entre o fluxo e o metabolismo. Se aumenta o metabolismo, ocorre vasodilatação e aumento do fluxo. Os trabalhos não permitem uma conclusão clara quanto ao papel do AI. Desflurano e isoflurano causam vasodilatação. Desde que foi publicado sobre o potencial roubo coronário causado pelo isoflurano em pacientes coronariopatas (REIZ et al., 1983), vários estudos foram publicados nesse sentido. Se o isoflurano administrado provocar vasodilatação nas coronárias saudáveis, haverá redução do fluxo de sangue nas áreas perfundidas por coronárias com estenose porque estas ficam permanentemente dilatadas em função do desequilíbrio oferta-demanda. Um estudo multicêntrico, 7 anos depois, não confirmou o roubo coronário (FORREST et al., 1990). Aliás, os estudos apontam para efeito protetor dos AI contra isquemia e lesão de reperfusão (LANDONI; FOCHI; TORRI, 2008).

O pré-condicionamento isquêmico, uma resposta a breves episódios subletais de isquemia levando a uma proteção pronunciada contra a isquemia letal subsequente, é imitado por alguns agentes farmacológicos. Os anestésicos halogenados isoladamente exibem propriedades cardioprotetoras em doses terapêuticas, independentemente de seu efeito anestésico e hemodinâmico, levando ao conceito de pré-condicionamento anestésico. Apenas recentemente a pesquisa se voltou para a aplicação clínica de protocolos de pré-condicionamento, e o pré-condicionamento anestésico foi de fato demonstrado em ensaios clínicos randomizados conduzidos em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca - principalmente em revascularização do miocárdio. A maioria desses estudos demonstra proteção cardíaca avaliando a dosagem pós-operatória de troponina cardíaca ou a função cardíaca pós-operatória precoce (LANDONI; FOCHI; TORRI, 2008).

Estudos *in vitro* verificaram que cultura de células de miocárdio de ratos submetidas à exposição ao isoflurano, apresentaram melhores índices de sobrevivência após hipóxia do que o grupo controle. Essa propriedade se manifesta de forma bifásica - nas primeiras 3 horas e depois de 12 a 24 horas. Além da relevância numérica após a hipóxia, as células expostas ao isoflurano produzem uma glicoproteína, o fator inibidor de macrófagos

(MIF), que ativa cascatas relacionadas com a resistência celular à hipóxia. Foram fosforiladas a fosfoquinase C épsilon (PKCe) e a proteína-quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) (GOETZENICH et al., 2014). A elevação da PKCe está ligada a eventos importantes na proteção celular, interagindo inclusive com as proteínas de formação do poro mitocondrial de transição de permeabilidade. Esse poro surge em situações de morte celular, necrose ou apoptose.

4.2.5. Sistema Respiratório

Anestésicos inalatórios deprimem a ventilação, com exceção do óxido nitroso. Eles causam redução do volume corrente e aumento da frequência respiratória. A elevação da frequência não compensa a redução do volume corrente, e o volume-minuto cai. Os volumes correntes menores e mais rápidos acentuam a ventilação do espaço morto em detrimento da ventilação alveolar. A $p\text{CO}_2$ sobe durante uma indução inalatória sem assistência ventilatória. Todos os anestésicos inalatórios aumentam o limiar dos centros de detecção do CO_2 , enquanto simultaneamente diminuem a resposta ao CO_2 (DOI; IKEDA, 1987; LOCKHART et al., 1991). Halotano, isoflurano e sevoflurano deprimem a ventilação mesmo em baixas concentrações (SARTON et al., 1996). Tal efeito é menos pronunciado com sevoflurano e desflurano. Com 1 CAM de isoflurano, a resposta ventilatória a hipóxia é bastante diminuída (REVISADO POR PRECKEL; BOLTEN, 2005; SJÖGREN; LINDAHL; SOLLEVI, 1998).

Podem perturbar o fluxo mucociliar, levando a acúmulo de muco, e interferir com a função do surfactante (GAMSU et al., 1976; LICHTIGER; LANDA; HIRSCH, 1975; RAPHAEL et al., 1996).

Os anestésicos inalatórios são broncodilatadores. Com 1 CAM, o isoflurano, o sevoflurano e o desflurano reduziram o pico de pressão inspiratória e a resistência das vias aéreas, e aumentou a complacência dinâmica; com 2 CAM, este efeito foi preservado com isoflurano e sevoflurano, mas desflurano desenvolveu ação broncoconstritora (DIKMEN et al., 2003).

Na indução inalatória, o odor é um fator limitante. Isofluano e desflurano têm odor pungente, desagradável, que provoca tosse e laringoespasma. Halotano e, mais frequentemente, o sevoflurano são usados para indução inalatória em anestesia pediátrica (TERRIET et al., 2000).

Em pacientes com disfunção alveolar importante, como aqueles com enfisema, bronquiectasias, pneumonia, devemos considerar que a via de administração inalatória está

prejudicada. A manutenção de anestésicos inalatórios nestes casos dificulta o trabalho, alternando plano superficial e profundo (hipotensão) todo tempo. A anestesia venosa total é a melhor indicação.

4.2.6. Fígado

Em geral, os AI provocam redução do fluxo sanguíneo hepático de forma dependente da concentração, variando entre 15 a 45% do valor de base (GATECEL; LOSSER; PAYEN, 2003).

O halotano parece ser o agente associado à lesão na célula hepática devido à ligação de seus metabólitos oxidativos aos citocromos hepáticos - estes passam a atuar como haptenos e induzem respostas de hipersensibilidade. A via metabólica oxidativa envolvendo o citocromo P-450 durante exposição ao halotano é idêntica à via metabólica observada com enflurano, isoflurano e desflurano. Contudo, a expressão dos neoantígenos deve ser relacionada com a quantidade de metabolismo de cada agente. Isso sugere que, em termos de carga antigênica, halotano > enflurano > isoflurano > desflurano, numa proporção em relação ao halotano de 10, 100 e 1.000 vezes menor, respectivamente. O sevoflurano não é metabolizado em halogenato de trifluoroacetila e sim em hexafluoroisopropanol, que não serviria como neoantígeno. Mesmo assim, também já foram descritos casos de hepatite depois de exposição ao sevoflurano, o que pode indicar mais de um mecanismo envolvido na formação da lesão hepática, ou ainda, a presença de reação cruzada, já que, nos casos descritos, os pacientes tiveram contato prévio com outros AI (FRINK, 1995; KHARASCH, 1996; SOUBHIA et al., 2011).

A hepatite induzida por anestésicos foi reconhecida pela primeira vez no século XIX, estando associada ao uso do clorofórmio, mas não ao uso de éter. A hepatotoxicidade foi rastreada até a biotransformação de agentes voláteis pelas enzimas do citocromo P450, produzindo antígenos proteicos trifluoroacetilados (VAN PELT; KENNA, 1994). A hepatite induzida por halotano é a mais comum e é classificada em dois tipos. O tipo I ocorre com maior frequência (as estimativas variam de 5% a 30% dos pacientes) e resulta em elevação assintomática das transaminases séricas 1 a 2 semanas após a exposição. Nenhuma exposição prévia é necessária e o mecanismo de lesão não é claro. As principais explicações incluem um efeito tóxico direto do próprio halotano ou um efeito indireto, pois o metabolismo do halotano produz radicais livres que interagem com os componentes celulares, levando a uma reação em cadeia peroxidativa autocatalítica. A hepatite tipo II com halotano é muito menos comum (1

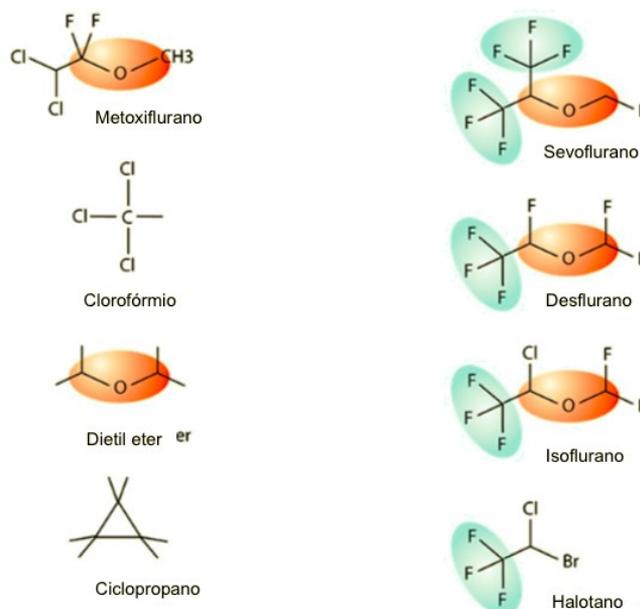
em 35.000 anestésias com halotano). Uma resposta imunomediada dirigida contra os hepatócitos leva à hepatite fulminante com alta mortalidade. Na maioria dos casos, há exposição prévia ao halotano. Icterícia de início tardio ou febre pós-operatória também são comuns. A apresentação pode ser tardia, até 1 mês após a anestesia. A oxidação do citocromo P450 2E1 (CYP 2E1) do halotano produz cloreto de trifluoroacetila, que é altamente reativo e se liga covalentemente às proteínas hepáticas, produzindo neoantígenos proteicos trifluoroacetilados que iniciam a resposta imune responsável pela hepatite (NJOKU et al., 1997). Os locais trifluoroacetilados atuam como haptenos para estabelecer um anticorpo e o soro de pacientes com hepatite por halotano tipo II contém anticorpos que reagem com halogenetos de acila ligados às proteínas do fígado. Os pacientes também desenvolvem auto-anticorpos contra CYP 2E1, mas os mesmos autoanticorpos foram encontrados em anesthesiologistas pediátricos não afetados que foram rotineiramente expostos ao halotano durante as induções inalatórias, sugerindo que esses anticorpos CYP 2E1 não têm um papel patogênico (HUDSON; HEROLD; HEMMING, 2019; NJOKU et al., 2002).

4.2.7. Rins

A anestesia geral produzida por anestésicos inalatórios está associada a alterações profundas da função renal (DEUTSCH, 1975; JÄRNBERG; SANTESSON; EKLUND, 1978; MAZZE; COUSINS; BARR, 1974). O fluxo sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular, a excreção de eletrólitos e de água estão todos deprimidos (JÄRNBERG, 1982). Os mecanismos responsáveis por essas alterações incluem: diminuições do débito cardíaco e da pressão arterial, aumento da atividade simpático-adrenal, liberação de hormônio antidiurético (ADH) e, possivelmente, um efeito da aldosterona nos túbulos secundário à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. No entanto, a função renal geralmente é restaurada algumas horas após o término da anestesia e da cirurgia, com exceção da excreção de água livre, que costuma ser prejudicada por vários dias, provavelmente devido à alta atividade remanescente de ADH (JÄRNBERG, 1982; MORAN et al., 1964).

Os anestésicos inalatórios modernos são etanos (halotano) ou éteres halogenados. Eles são metabolizados em uma extensão variável e os metabólitos são eliminados principalmente por excreção renal (JÄRNBERG, 1982). Na Figura 3-1 destaca ao elemento CF_3 presente nos anestésicos mais modernos.

Figura 3-2: Estrutura de anestésicos voláteis históricos (esquerda) e modernos (direita)



As moléculas de carbono trifluoradas são mostradas em tons de azul e os grupos de moléculas de éter dietílico são mostrados em tons de laranja (FUKAZAWA; LEE, 2014)

Esses metabólitos podem ser potencialmente nefrotóxicos. Existem dados convincentes de que o metabolismo do metoxiflurano, com produção de flúor inorgânico resultante da sua biotransformação hepática pelo citocromo P450, está etiologicamente associado à sua nefrotoxicidade. O quadro clínico bem conhecido é de poliúria resistente à vasopressina, hipernatremia, hiperosmolalidade e aumento da creatinina sérica. Acredita-se que o limiar nefrotóxico seja de cerca de 50 μM de fluoreto no homem (MAZZE; SHUE; JACKSON, 1971), embora uma diminuição transitória na capacidade de concentração após a anestesia tenha sido encontrada em níveis em torno de 35 μM (MAZZE; CALVERLEY; SMITH, 1977). Esse efeito foi associado aos demais agentes por especulação, sem evidência científica (COUSINS; MAZZE, 1973; FUKAZAWA; LEE, 2014; SPENCER; WILLATTS; PRYS-ROBERTS, 1991).

Entretanto, os AI têm propriedades não-anestésicas que podem ser caracterizadas como anti-isquêmicas e anti-inflamatórias (FUKAZAWA; LEE, 2014).

A insuficiência renal isquêmica resulta na elevação de várias citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , por exemplo), quimiocinas (proteína-1 quimioatrativa de monócitos, proteína-2 inflamatória de macrófagos, e interleucina-8) e moléculas de adesão (molécula-1 de adesão intercelular, molécula-1 de adesão celular vascular) em vários tipos celulares nos

rins (MUNSHI et al., 2011). As citocinas pró-inflamatórias são produzidas pelas células tubulares proximais em processo de necrose e células endoteliais, bem como em leucócitos que infiltram a região (LEE et al., 2004). Ao processo inflamatório induzido por citocinas, adiciona-se quimiocinas que atraem neutrófilos e linfócitos T citotóxicos que, por sua vez, contribuem para a inflamação renal (DEVARAJAN, 2006; HEINZELMANN; MERCER-JONES; PASSMORE, 1999). Um subgrupo de linfócitos T, designados regulatórios, exercem papel de proteção do rim contra a lesão isquêmica, suprimindo a inflamação e facilitando a recuperação. Linfócitos T regulatórios produzem múltiplos mediadores anti-inflamatórios, incluindo IL-10, TGF- β 1 e proteína-1 de morte celular programada, que podem reduzir a intensidade dos efeitos da lesão renal (KINSEY et al., 2009). Os linfócitos T regulatórios expressam difosfoidrolase trifosfato ectonucleosídeo (CD-39) (KINSEY; SHARMA; OKUSA, 2013) e ecto-5'-nucleotidase (CD-37), que convertem o ATP pró-inflamatório em adenosina citoprotetora. A geração de adenosina produz forte efeito anti-inflamatório via receptores de adenosina A_{2a} (FUKAZAWA; LEE, 2014; KINSEY et al., 2012).

Vários estudos mostram que os anestésicos voláteis têm profundos efeitos protetores sobre o rim, atenuando a necrose tubular renal e diminuindo os efeitos nefrotóxicos da infiltração leucocitária pró-inflamatória e da geração de citocinas após isquemia reperfusão renal (HASHIGUCHI et al., 2005; LEE et al., 2004; OBAL et al., 2006). O tratamento com isoflurano ou sevoflurano durante a isquemia e reperfusão de 3 horas reduziu a creatinina plasmática pela metade, com melhorias marcantes na histologia renal e marcadores de inflamação, reduzindo também a translocação nuclear de NF- κ B, um fator de transcrição pró-inflamatório chave (FUKAZAWA; LEE, 2014; LEE et al., 2004).

A molécula de trifluorcarbono (CF₃), que é compartilhada em todos os anestésicos voláteis mais recentes, foi sugerida como o grupo molecular específico dos AI que exerce efeito imunomodulador. Os mecanismos de proteção mediada por AI contra a lesão de isquemia e reperfusão renal são provavelmente diferentes daqueles que ocorrem no coração, apesar dos efeitos anti-inflamatórios semelhantes produzidos. Enquanto os anestésicos voláteis protegem o coração por meio da ativação dos canais de potássio dependentes de ATP (K⁺_{ATP}), (KERSTEN et al., 1998; O'ROURKE, 2000), o mecanismo de proteção renal envolve múltiplas vias de sinalização, incluindo geração de TGF- β 1, ativação de esfingosina quinase (SK), geração de adenosina, síntese de IL-11 independente dos canais K⁺_{ATP} (LEE et al., 2004), aumento da expressão de CD73, aumento de formação de cavéolas onde se concentram fatores e receptores anti-inflamatórios (SONG et al., 2010). Além disso, anestésicos voláteis devem estar presentes durante a isquemia renal para fornecer proteção, enquanto o pré-

tratamento isoladamente é protetor contra lesão de isquemia e reperfusão cardíaca (COPE et al., 1997; FUKAZAWA; LEE, 2014; KAWAMATA et al., 1998; LEE et al., 2004; STRUYS; ABSALOM; SHAFER, 2020).

4.2.8. Outros efeitos

No miométrio os AI provocam relaxamento uterino de forma dose-dependente. É útil nas manobras obstétricas para manipulação fetal, mas pode aumentar o sangramento uterino (DOGRU et al., 2003; GULTEKIN et al., 2006; KAFALI et al., 2002).

Os AI aumentam a potência dos bloqueadores neuromusculares, usados para prover relaxamento muscular e imobilidade (CALDWELL et al., 1991; FOGDALL; MILLER, 1975; KELLY et al., 1993; WAUD; WAUD, 1979; YE et al., 2015).

Existem efeitos tóxicos genéticos durante a exposição aos AI. O risco não se restringe aos pacientes, e o risco ocupacional pode causar dano genético. A exposição a gases anestésicos residuais modernos não induziu danos sistêmicos ao DNA, mas resultou em instabilidade genômica, citotoxicidade e alterações proliferativas, que foram detectadas no esfregaço de mucosa oral de anesthesiologistas. Assim, esses profissionais podem ser considerados em risco de desenvolver alterações genéticas decorrentes da exposição ocupacional a esses gases, sugerindo a necessidade de minimizar essa exposição (LUCIO et al., 2018; SOUZA et al., 2016). O N₂O oxida o íon cobalto presente na cobalamina (vitamina B12), levando à inibição da metionina-sintetase com produção reduzida de metionina e tetra-hidrofolato e seus subprodutos timidina e ácidos nucleicos (inclusive o DNA). Tais alterações estão relacionadas à anemia megaloblástica, agranulocitose, degeneração combinada subaguda da medula espinhal e a distúrbios neurocomportamentais em indivíduos sob exposição crônica e/ou elevadas concentrações de N₂O (LUCIO et al., 2018; SANDERS; WEIMANN; MAZE, 2008). O uso de anestesia inalatória – incluindo N₂O – deve ser evitado se gestantes do primeiro trimestre estiverem no ambiente.

Hipertermia maligna: Desordem genética autossômica dominante que ocorre em indivíduos suscetíveis (traço genético) após a exposição a AI e ao bloqueador neuromuscular acetilcolina. A suscetibilidade genética é bastante heterogênea. Além da suscetibilidade, o paciente precisa ter sido exposto a anestesia com AI e/ou succinilcolina. Mutações no gene da rianodina (RyR1) são herdadas; outras foram estudadas no genoma, como a mutação na subunidade alfa-1 do canal de Cálcio de voltagem tipo L. Ocorre aumento do cálcio citoplasmático. O tratamento inclui resfriamento imediato do paciente, suporte para o

equilíbrio ácido-básico, trocar as traquéias, desligar os AI e administrar dantrolene. Apesar de ser uma causa importante de mortalidade em anestesiologia, aos pacientes não precisam fazer nenhum teste para a pesquisa de suscetibilidade a HM (BROMAN; ISLANDER; MÜLLER, 2015).

5. ASPECTOS MOLECULARES DA FARMACOLOGIA DOS ANESTÉSICOS GERAIS

5.1. Receptores GABA_A

A função do sistema nervoso é regido pelo balanço entre a sinalização excitatória e inibitória. O GABA (ácido γ -amino butírico) é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC) e atua em receptores GABA_A e GABA_B. Os receptores GABA_A são encontrados em 20 a 50% das sinapses do cérebro; eles respondem à ligação do GABA numa escala de tempo de milissegundos, abrindo um canal transmembrana que é permeável a cloreto o que suprime a atividade neuronal em cérebros adultos. Os receptores GABA_A são alvos de diversos medicamentos que agem em sítios distintos. Os benzodiazepínicos atuam num sítio alostérico específico e o flumazeni é seu antagonista competitivo, usado na anestesia e como antídoto em intoxicações por benzodiazepínicos. A potencialização do efeitos do GABA no receptores GABA_A é feita por outras classes de medicamentos como barbituratos, anestésicos venosos e inalatórios, neuroesteroides e etanol (ZHU et al., 2018).

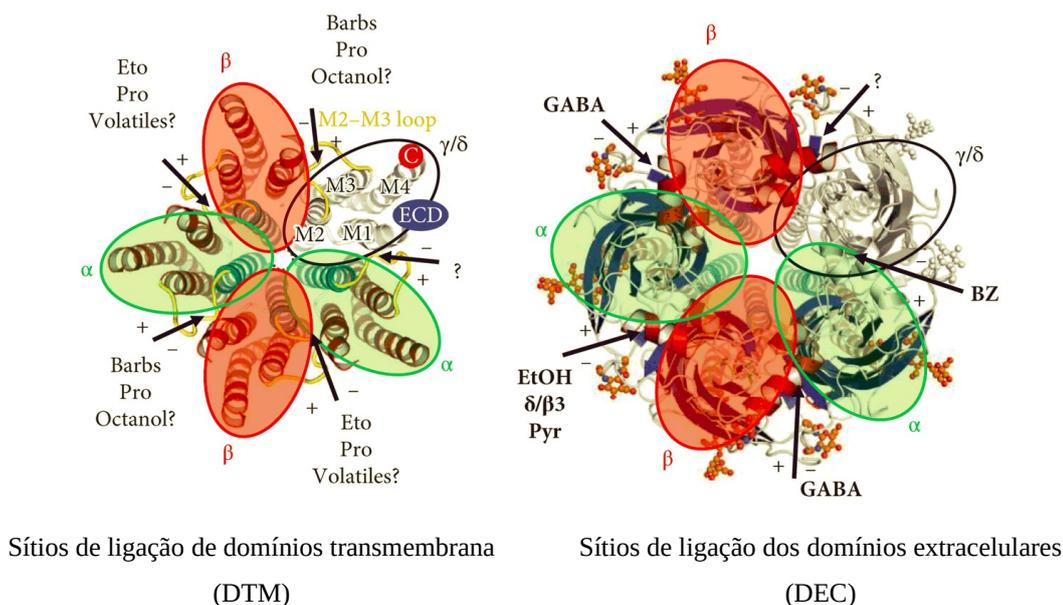
ZHU et al., 2018, estudou a estrutura do receptor GABA_A através de crio-microscopia eletônica. O receptor GABA_A é um pentâmero em forma de cilindro com as subunidades se distribuindo de forma pseudo-simétrica em torno de um vestíbulo extracelular e um canal iônico que atravessa a membrana. Visto da fenda sináptica o arranjo das subunidades no sentido anti-horário em torno do anel pentamérico é $\beta 2-\alpha 1-\beta 2-\alpha 1-\gamma 2$, consistente com os estudos prévios. O domínio extracelular de cada unidade contém a alça cys-loop. Neste estudo, eles caracterizam muito bem o sítio onde o GABA, o agonista endógeno se liga, entre as duas interfaces $\alpha 1-\beta 2$ e também o sítio alostérico de ligação dos benzodiazepínicos, onde o flumazenil se liga e exerce antagonismo competitivo. Descreve também o vestíbulo, uma espécie de câmara preenchida por soluto que antecede o canal propriamente dito de onde partem as moléculas de glican-1 -ligada às subunidades $\alpha 1$ - e glican 2 – ligada às subunidades $\beta 2$. Esses açúcares se organizam no centro do canal diminuindo seu diâmetro e contribuindo

para sua seletividade. Também descreve fenestrações por onde os íons podem passar entre as subunidades (ZHU et al., 2018).

O domínio transmembrana tem regiões entre subunidades adjacentes que podem se ligar a moléculas de colesterol. Na junção das hélices M3 e M4 de cada unidade também é possível a ligação de moléculas apolares. Esses achados confirmam estudos prévios que indicavam que estes locais poderiam ser sítios de ligação para barbituratos, anestésicos venosos e inalatórios, etanol e neuroesteroides (ZHU et al., 2018).

Participam do sítio de ligação do GABA ao receptor $GABA_A$ três alças proteicas na subunidade principal α (alças A, B e C) e 3 folhas-beta na subunidade complementar β . A alça proteica C é a que mais se movimenta na direção do canal iônico, bloqueando-o, fenômeno chamado *capping*. Ela participa do sítio de ligação do GABA no domínio extracelular e contribui para quase todos os estágios da ativação do receptor (TEREJKO et al., 2020).

Figura 4-1: Sítios do $GABA_A$ em interfaces de subunidades identificadas por mutagênese e/ou marcação de afinidade.



O painel esquerdo mostra os locais de ligação do ligante em domínios transmembrana (DTM), enquanto o painel direito mostra os locais de ligação do domínio extracelular (DEC). As estruturas de proteína são retiradas da estrutura derivada de cristalografia de raios-X do $\beta 3$ - $GABA_A$ R homomérico de mamífero recombinante (MILLER; ARICESCU, 2014), na qual é exibido um $GABA_A$ R nativo homólogo composto por um heteropentâmero α - β - α - β - γ / δ (subunidades reais arbitrárias, nenhuma sequência específica implícita, embora sejam todos homólogos a $\beta 3$). A proteína é vista olhando da face extracelular, perpendicular à membrana celular / sinapse. Assim, o pentâmero DEC à direita seria, na verdade, posicionado diretamente em cima do pentâmero DTM

à esquerda. Ambas as porções indicam as localizações dos locais de ligação do ligando nas interfaces das subunidades. As duas subunidades α são indicadas pelo oval sombreado em verde, as duas subunidades β pelos ovais sombreados em rosa e a única subunidade γ / δ é indicada pelo oval transparente. Um exemplo de terminal C é indicado por um pequeno círculo vermelho "C" na parte inferior do DTM da subunidade γ / δ ; os domínios TM1,2,3,4 também são rotulados neste exemplo de subunidade, e o terminal N do DMT de cada subunidade seria anexado ao seu DEC na posição indicada pelo pequeno oval azul "DEC". Os locais de ligação do ligando para os compostos listados (abreviadamente) são indicados por setas. Observe que as proteínas heteropentaméricas mostram várias interfaces de subunidades diferentes, mas homólogas, de modo que a especificidade farmacológica varia com o subtipo GABA_AR. Os ligantes nomeados são BZ (benzodiazepinas) e GABA, EtOH e Pyr (pirazoloquinolinas) no DEC. No DTM, estão localizados os sítios de ligação de Eto (etomidato), Pro (propofol), octanol, voláteis e Barbs (barbitúricos) (WALLNER; LINDEMEYER; OLSEN, 2018).

5.2. Receptor de glicina

Os receptores de glicina (GliRs) são conhecidos principalmente por sua função nos circuitos espinhais. Eles são amplamente expressos na medula espinhal, onde contribuem para a transmissão sináptica (SCAIN et al., 2010) e desempenham um papel importante no controle motor (REES et al., 2003) e percepção da dor (LYNCH; CALLISTER, 2006). Eles aparecem no início do desenvolvimento da medula espinhal e sua composição de subunidades é regulada pelo desenvolvimento (WATANABE; AKAGI, 1995). Curiosamente, foi demonstrado que os GliRs influenciam o desenvolvimento da coluna vertebral, afetando a diferenciação de interneurônios (MCDEARMID; LIAO; DRAPEAU, 2006) e a sinaptogênese (SCAIN et al., 2010). Embora a ocorrência de GliRs funcionais no cérebro adulto já tenha sido descrita há duas décadas (CHATTIPAKORN; MCMAHON, 2002; MALOSIO et al., 1991), pouco se sabe sobre sua função nas regiões supratentoriais (revisado por AVILA; NGUYEN; RIGO, 2013).

Acredita-se que os GliRs medeiam principalmente a inibição tônica extra-sináptica no hipocampo (KECK et al., 2008; SONG; CHATTIPAKORN; MCMAHON, 2006; XU; GONG, 2010; ZHANG et al., 2008). GliRs sinápticos também foram identificados no córtex cerebral (WASEEM; FEDOROVICH, 2010), neurônios hipocámpais excitatórios e inibitórios (XU; GONG, 2010), o cerebelo (PEDROARENA; KAMPHAUSEN, 2008) e o talâmico (GHAVANINI; MATHERS; PUIL, 2005) e os núcleos do tronco cerebral (revisado por AVILA; NGUYEN; RIGO, 2013; TURECEK; TRUSSELL, 2001).

GliRs são complexos de proteínas transmembrana formados pela montagem de cinco subunidades dispostas simetricamente em torno de um poro central. Cinco tipos de subunidades GliR, quatro alfas e um beta, foram descritos até agora (LYNCH, 2009; MATZENBACH et al., 1994). Devendo-se levar em consideração que a transcrição alternativa pode gerar variantes adicionais para algumas subunidades alfa (MALOSIO et al.,

1991)(KUHSE et al., 1991). As subunidades alfa podem formar receptores homo ou heteroméricos em combinação com a subunidade beta (AVILA; NGUYEN; RIGO, 2013; OERTEL et al., 2007; PRIBILLA et al., 1992).

A combinação α_1/β apresenta a cinética mais rápida e tem sido associada a sinapses maduras mediando neurotransmissão inibitória rápida, principalmente na medula espinhal e no tronco cerebral. Além disso, a subunidade beta é a única capaz de interagir com a glicina e, portanto, fornece um mecanismo de ancoragem necessário para a localização e função sináptica (KIRSCH; KUHSE; BETZ, 1995). Já os receptores contendo α_2 , que apresentam cinética mais lenta caracterizada por uma dessensibilização mais lenta, são abundantes durante o desenvolvimento e foram encontrados em locais extra-sinápticos. Além da glicina, os GliRs também podem ser ativados por outros ligantes, como taurina e alanina (KILB et al., 2008; SCHMIEDEN; KUHSE; BETZ, 1992). Cada uma dessas moléculas pode se ligar ao domínio extracelular e promover a abertura do poro central que permite o fluxo seletivo de íons cloreto e bicarbonato. Da mesma forma que para os GABA_AR , o fluxo de ânions mediado por GliR depende exclusivamente do gradiente eletroquímico estabelecido através da membrana celular para esses íons (revisado por AVILA; NGUYEN; RIGO, 2013).

5.3. Receptor NMDA

Em se tratando de neurotransmissão excitatória no SNC, a maior parte é mediada pela liberação de vesículas de glutamato, que ativa receptores de glutamato pré e pós-sinápticos. Os receptores de glutamato podem ser de dois tipos : 1º) acoplados a proteínas G também chamados metabotrópicos ou 2º) ionotrópicos (iGluR) (YUZAKI; ARICESCU, 2017).

Os iGluRs são canais catiônicos controlados por ligante que podem ser divididos em 3 classes funcionais distintas: os α -amino 3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), os receptores de cainato e os receptores NMDA. A nomenclatura se baseava inicialmente no agonista de cada canal, e posteriormente clonagem molecular revelou cDNA codificando múltiplas subunidades dentro das três classes de iGluRs. Uma intrigante quarta categoria seria a dos receptores delta (GluD), que tem uma semelhança estrutural com os receptores AMPA e cainato, mas não funcionam como canais catiônicos nas circunstâncias normais (YUZAKI; ARICESCU, 2017; REVISADO POR HANSEN et al., 2018).

Várias propriedades distinguem os receptores NMDA de outros receptores de glutamato, inclusive bloqueio voltagem-dependente por magnésio extracelular, alta permeabilidade ao íon cálcio e a necessidade de se ligar a dois coagonistas, glutamato e

glicina (ou D-serina) para a ativação do canal (TRAYNELIS et al., 2010) . Essas características impactam profundamente o papel fisiológico que os receptores NMDA exercem e são objeto de intensas pesquisas (HANSEN et al., 2018).

Em sinapses centrais, o glutamato liberado ativa os iGluR o que medeia uma corrente despolarizante na membrana pós-sináptica (corrente de cátions voltada para dentro). Essa corrente excitatória pós-sináptica (em inglês, *excitatory postsynaptic currents* – EPSCs) (HANSEN et al., 2018) podem ser descritas por dois componentes distintos no tempo: uma corrente de rápida ascensão e decaimento mediada pelos receptores AMPA e outra de ativação mais lenta com duração de centenas de milissegundos (SAH; HESTRIN; NICOLL, 1990; SAH; HESTRIN; NICOLL, 1990; TRUSSELL; ZHANG; RAMANT, 1993; GEIGER et al., 1997; REVISADO POR HANSEN et al., 2018). Em repouso, o receptor NMDA é fortemente bloqueado pelo magnésio extracelular, mas este bloqueio pode ser aliviado pela rápida despolarização que acompanha a ativação dos receptores AMPA, especialmente quando há eventos sinápticos coincidentes nas proximidades. Portanto, a corrente mediada pelos receptores NMDA são dependentes da frequência da liberação sináptica e do potencial da membrana pós-sináptica. Eles são “detectores de coincidência” , já que respondem, de forma única, a várias liberações simultâneas de glutamato e a despolarização da membrana pós-sináptica, com uma corrente lenta que permite substancial influxo de cálcio nos dentritos (BOURNE; NICOLL, 1993; SEEBURG et al., 1995; NEVIAN; SAKMANN, 2004; REVISADO POR HANSEN et al., 2018). O aumento de cálcio intracelular serve como sinal que leva a múltiplas mudanças no neurônio pós-sináptico, incluindo aumento da força da sinapse de curta ou de longa duração (LAU; ZUKIN, 2007; HOLTMAAT; SVOBODA, 2009; TRAYNELIS et al., 2010; HIGLEY; SABATINI, 2012; ZORUMSKI; IZUMI, 2012; PAOLETTI; BELLONE; ZHOU, 2013; VOLIANSKIS et al., 2015; REVISADO POR HANSEN et al., 2018).

Receptores ionotrópicos de glutamato são proteínas integrais de membrana compostas de grandes subunidades (contêm em torno de 900 resíduos). As subunidades dos receptores de glutamato tipo NMDA são GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A e GluN3B. Receptores NMDA funcionais requerem duas subunidades GluN1 junto com duas subunidades que podem ser ambas do tipo GluN2 ou uma GluN2 combinada com uma GluN3 (MONYER et al., 1992; SCHORGE; COLQUHOUN, 2003; ULBRICH; ISACOFF, 2007). Esse receptor precisa da ligação simultânea do glutamato e de outro coagonista (glicina, D-serina, L-serine, D-alanina,L-alanina) o para ser ativado (JOHNSON; ASCHER, 1987; KLECKNER; DINGLELINE, 1988 ; LERMA; ZUKIN; BENNETT, 1990). A GluN1 e a

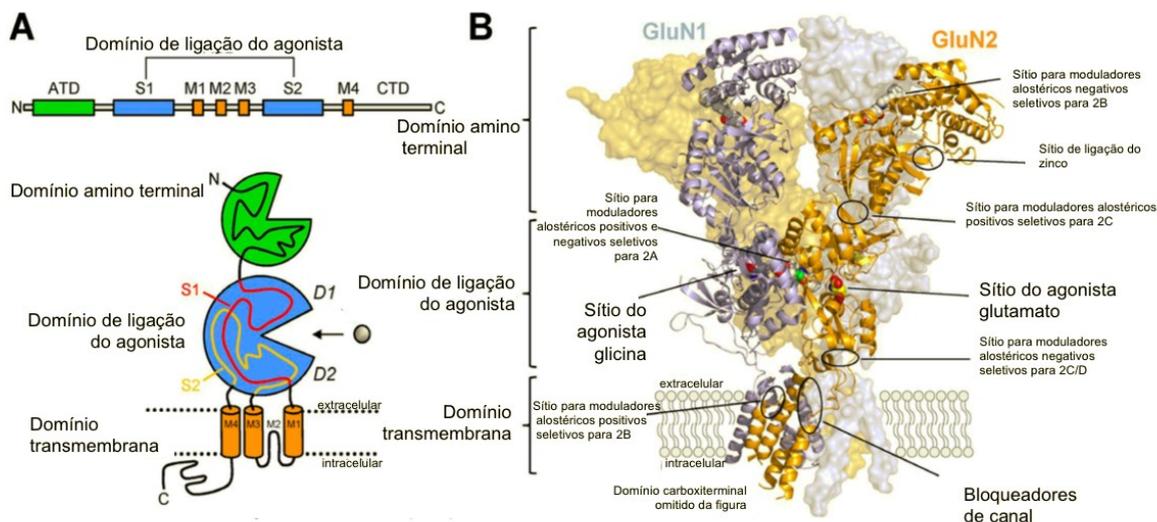
GluN3 tem o sítio de ligação da glicina (FURUKAWA; GOUAUX, 2003; FURUKAWA et al., 2005; YAO et al., 2008) e a GluN2 tem o sítio de ligação com o glutamato (FURUKAWA et al., 2005; TRAYNELIS et al., 2010 ; HANSEN et al., 2018)

Assim como os demais iGluR, as subunidades contêm quatro domínios semiautônomos: domínio amino-terminal (ATD- em inglês *aminoterminal domain*), domínio de ligação do ligante (LBD- em inglês *ligand biding domain*) extracelular, domínio transmembrana (TMD- em inglês *transmembrane domain*), domínio carboxiterminal (CTD- em inglês *carboxiterminal domain*). Um ATD se relaciona com outro e um LBD com outro, e esse conjunto se arranja com outro conjunto homólogo, para então formarem dímeros de dímeros, com simetria bilateral. O canal tem uma simetria tetrarradiada e metade do TMD formadores de poro se arranjam com outra metade de TMD formadores de poro (TRAYNELIS et al., 2010).

A ativação do receptor NMDA é bastante complexa e muitos modelos farmacocinéticos foram desenvolvidos, desde os mais simples até os mais complexos, envolvendo o papel da glicina, de outros agonistas e alguns moduladores alostéricos. Eles tentam descrever fielmente as respostas macroscópicas e os dados de canal único, o que exige várias etapas de pré-ativação e vários estados abertos. A interpretação dessa observação é de que a abertura do canal iônico em receptores NMDA não está diretamente acoplada ao fechamento do domínio de ligação do agonista (ABD- em inglês, *agonist biding domain*) induzido por agonista; em vez disso, o receptor deve prosseguir através de uma sequência de mudanças conformacionais que acoplam a ligação do agonista desde o bloqueio do canal iônico até sua ativação e fechamento (BENVENISTE et al., 1990; LESTER; JAHR, 1992; ERREGER et al., 2005; POPESCU et al., 2004; REVISADO POR HANSEN et al., 2018).

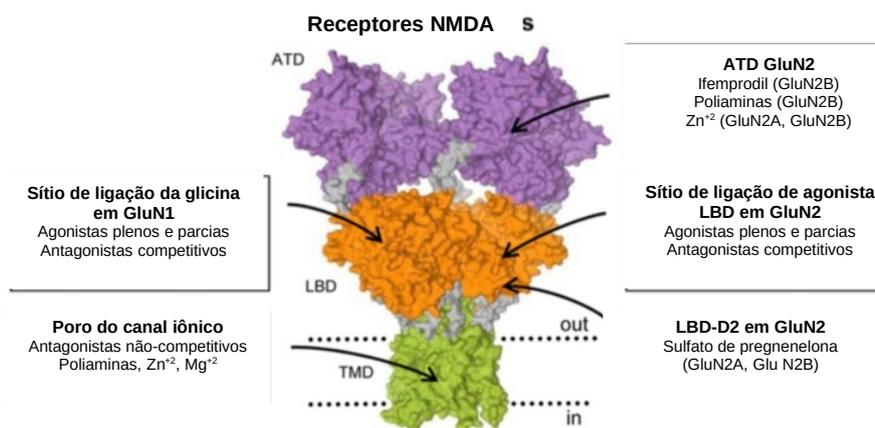
A Figura 2-5 representa a organização dos domínios do receptor NMDA. A Figura 2-6 o representa com a localização dos sítios de ligação para medicamentos que interagem com o receptor.

Figura 4-2: Organização dos domínios e sítios de ligação em receptores NMDA.



A representação linear da cadeia polipeptídica ilustra os segmentos que formam os quatro domínios de subunidades semiautônomas mostrados no desenho, que são o ATD extracelular, o ABD, o TMD formado por três hélices transmembrana (M1, M3 e M4) e uma alça reentrante de membrana (M2), e o CTD intracelular. O ABD é formado por dois segmentos polipeptídicos (S1 e S2) que se doblam em uma estrutura bilobada com um lobo superior (D1) e um lobo inferior (D2). O local de ligação do agonista está localizado na fenda entre os dois lobos. (B) A estrutura cristalina do receptor GluN1/2B NMDA (número de acesso do Protein Data Bank 4PE5; (KARAKAS; FURUKAWA, 2014) mostra o arranjo de subunidades e a organização do domínio em camadas. Os locais de ligação para agonistas (e antagonistas competitivos), bem como locais de ligação previstos e conhecidos para moduladores alostéricos positivos e negativos são destacados. (adaptada HANSEN et al., 2017).

Figura 4-3: Imagem cristalográfica do receptor NMDA.



Os locais de ligação para os agonistas, antagonistas e moduladores são mostrados para o receptor de glutamato. Os alvos do receptor de ligantes seletivos para uma ou várias subunidades são listados entre parênteses. Os ATDs, LBDs, TMDs e linkers são mostrados em roxo, laranja, verde e cinza, respectivamente. (TRAYNELIS et al., 2010; BUSH; BERRY; HUME, 1966; TRAYNELIS et al., 2010; SOBOLEVSKY; ROSCONI; GOUAUX, 2009).

Os receptores NMDA estão envolvidos com transmissão, desenvolvimento e plasticidade neuronais (IACOBUCCI; K, 2019)(MELDRUM, 1982)(MELDRUM, 2000).

5.4. Canais HCN

Canais ativados por hiperpolarização e cinética de fechamento modulada por nucleotídeos cíclicos (em inglês, *hyperpolarization activated, cyclic nucleotide-gated* - HCN) são os correspondentes moleculares das correntes ativadas por hiperpolarização I_f (de *funny*, ou divertida, no coração) e I_h ou I_q (de *queer*, ou insólita, nos neurônios) (DIFRANCESCO; OJEDA, 1980; LUDWIG et al., 1998; SANTORO et al., 1998; VASSALLE; KOTAKE; LIN, 1992; GAUSS; SEIFERT; KAUPP, 1998; REVISADO POR NOVELLA ROMANELLI et al., 2016; REVISADO POR WAHL-SCHOTT; FENSKE; BIEL, 2014). Os canais são ativados mediante hiperpolarização e desativados por despolarização(SANTORO et al., 1998). A presença e ligação de AMPc (3'5'-adenosina monofosfato cíclico) faz com que a ativação desses canais ocorra em potenciais mais elevados e não tão hiperpolarizados (GAUSS; SEIFERT; KAUPP, 1998). O potencial de fechamento é de -35 mV e uma fração significativa dos canais fica aberta em potenciais de repouso (-60 a -50 mV em células do marca-passo) (ALIG et al., 2009), mantendo uma corrente de despolarização constante, mas ajustável. Juntas, essas propriedades são consideradas cruciais para a função de controle da frequência cardíaca. Eles contribuem para a função de marca-passo através da corrente direcionada para dentro da célula que é o principal componente da despolarização diastólica lenta (DDL) no marca-passo sinoatrial. A regulação da atividade desses canais dependente de AMPc exerce papel fundamental no controle da frequência cardíaca pelo sistema nervoso autônomo (REVISADO POR WAHL-SCHOTT; FENSKE; BIEL, 2014).

Os canais HCN são homotetrâmeros. Em mamíferos, até agora 4 genes codificadores das subunidades foram clonados (1-4). Todos os monômeros compartilham a mesma estrutura fundamental de 6 alfa-hélices, domínio transmembrana (TMD) e dois domínios intracelulares nos terminais amino e carboxil (REVISADO POR NOVELLA ROMANELLI et al., 2016; YU et al., 2005). Os elementos que conferem seletividade iônica e sensibilidade de voltagem estão localizados na parte transmembrana e mostram notável homologia de sequência entre os membros das famílias de canais HCN (KAUPP; SEIFERT, 2001). Os elementos terminais NH e COOH variam em tamanho e em composição de aminoácidos. O terminal COOH tem o domínio de ligação ao nucleotídeo cíclico (em inglês, *cyclic nucleotide binding domain*,

CNBD), que é crítico para a modulação pelos nucleotídeos cíclicos (CRAVEN; ZAGOTTA, 2006; REVISADO POR NOVELLA ROMANELLI et al., 2016; WAINGER et al., 2001).

No SNC, HCN1 é expresso em quantidades expressivas no neocórtex, hipocampo, córtex cerebelar, tronco cerebral, e medula espinhal. HCN2 é onipresente em todo o SNC, especialmente nos núcleos talâmicos e no tronco cerebral. HCN4 é expresso em áreas do bulbo olfatório e no tálamo, com uma distribuição que parece ser complementar àquela do HCN1 (DOAN et al., 2004; DUFOUR; WOODHOUSE; GOAILLARD, 2014; HUGHES et al., 2013; NOTOMI; SHIGEMOTO, 2004; RAMAKRISHNAN et al., 2012; SANTORO et al., 2000). A expressão do HCN3 é esparsa e modesta em todo o cérebro. Todas as isoformas, menos o HCN3 estão presentes na retina (FYK-KOLODZIEJ; POURCHO, 2007). No sistema nervoso periférico, todas as isoformas do HCN são expressas. HCN1 é o mais abundante no gânglio da raiz dorsal (CHAPLAN et al., 2003) apesar do HCN2 exercer proeminente papel na transmissão do estímulo doloroso (EMERY; YOUNG; MCNAUGHTON, 2012). A expressão dos canais HCN também ocorre nos neurônios entéricos (GALLIGAN et al., 1990; XIAO et al., 2004) e nos gânglios espirais (CHEN, 1997) e trigeminais (JANIGRO; MARTENSON; BAUMANN, 1997; REVISADO POR NOVELLA ROMANELLI et al., 2016).

Enquanto a estrutura do canal ainda não é conhecida, várias estruturas cristalográficas estão disponíveis para revelar a porção C-terminal da parte intracelular das isoformas (CRAVEN; ZAGOTTA, 2006; LOLICATO et al., 2011, 2014; TARASKA et al., 2009; ZAGOTTA et al., 2003) o que permitiu que estudos detalhados fossem realizados a respeito da interação com os nucleotídeos cíclicos e análogos, inclusive um novo sítio de ligação foi descoberto no domínio C-terminal intracelular da isoforma HCN4 (REVISADO POR NOVELLA ROMANELLI et al., 2016).

5.5. Canais de potássio de dois poros em série ou K2P

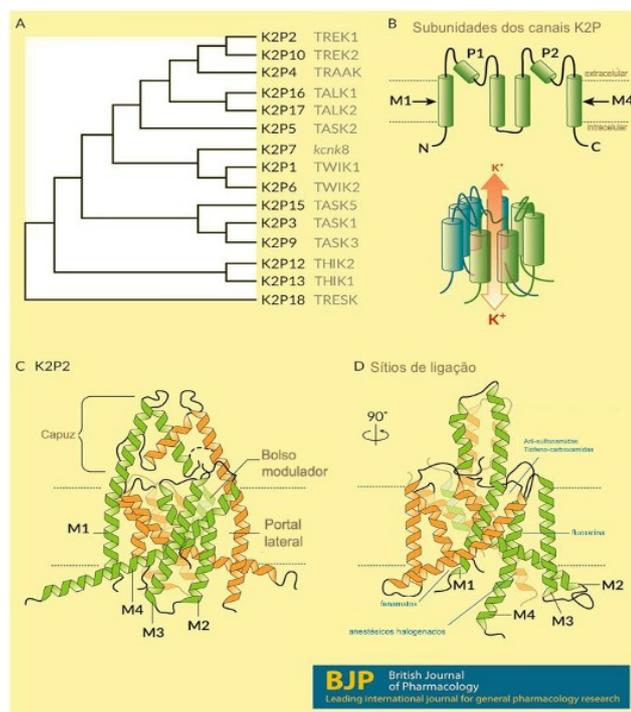
O aumento da corrente de potássio para fora da célula promove hiperpolarização (GAMPER et al., 2006). A magnitude dessa corrente de vazamento de potássio é o determinante primário do potencial de repouso do neurônio: se aumentar, a célula se torna menos excitável porque o potencial da membrana V_m se move para a direção do potencial de equilíbrio potássio E_k , e uma maior despolarização é requerida para iniciar um potencial de ação (PLANT, 2012). Vários estímulos regulam a corrente de vazamento de potássio, incluindo neurotransmissores (SHEN; NORTH; SURPRENANT, 1992; SIEGELBAUM;

CAMARDO; KANDEL, 1982; WATKINS; MATHIE, 1996), mudanças na quantidade de oxigênio dissolvido no meio (BUCKLER, 1997), pH extracelular (NATTEL et al., 1981) e agentes farmacológicos (NICOLL; MADISON, 1982). Apesar do vazamento de potássio ser fundamental para a fisiologia, as moléculas envolvidas só foram detectadas a partir dos anos 90 (REVISADO POR PLANT, 2012).

Os canais de potássio podem ser classificados em 4 famílias distintas de acordo com o arcabouço estrutural (YU et al., 2005). O poro alinha 4 alças (*P-loops*) que contêm a sequência de aminoácidos que é a assinatura do filtro de seletividade de potássio: glicina-tirosina-glicina (YELLEN et al., 1991). (1) Os canais de potássio retificadores para dentro (K_{ir}); (2) os que têm cinética dependente de voltagem (K_v); (3) e os ativados por cálcio (K_{Ca}). Todos são formados por tetrâmeros de subunidades, cada uma contendo uma alça de poro e dois, seis ou sete domínios transmembrana, respectivamente.

O quarto elemento da família de canais de potássio é um dímero que possui quatro domínios transmembrana e duas alças de poro em cada subunidade. Foi identificado inicialmente no genoma de *Saccharomyces cerevisiae* (KETCHUM et al., 1995), depois em *Drosophila melanogaster* (GOLDSTEIN et al., 1996). Esses canais exibem as propriedades funcionais esperadas para serem responsáveis pela corrente de vazamento de potássio, que é seletiva, mas não é nem tempo nem voltagem dependente (GOLDSTEIN et al., 1996; ILAN; GOLDSTEIN, 2001; ZILBERBERG et al., 2000). Na década seguinte, 15 genes codificando subunidades de canal desse tipo foram identificadas em humanos (GOLDSTEIN et al., 2005). As subunidades desses canais contêm duas alças de poro e os canais, chamados K2P, operam como dímeros. Apesar de terem estrutura singular, os canais compartilham características fundamentais de condução e seletividade que foram detectadas em canais tetraméricos (DOYLE et al., 1998; LONG; CAMPBELL; MACKINNON, 2005). Diferente de outros canais de potássio, a primeira alça extracelular de cada subunidade se estende para formar, junto com a alça correspondente da outra subunidade, um domínio de capuz (em inglês, *cap domain*). O *cap domain* está posicionado acima da abertura externa do poro, bifurcando o caminho de condução do potássio. A cinética do canal é regida por motivos que se encontram em outras áreas diferentes do poro (BROHAWN; DEL MÁRMOL; MACKINNON, 2012; MILLER; LONG, 2012), conforme ilustra a Figura 2-7.

Figura 4-4: Estrutura e locais de interação medicamentosa conhecidos nos canais K2P.



(A) Uma árvore filogenética calculada com base nas seqüências primárias das 15 subunidades K2P expressas em humanos. Os nomes comuns aparecem em texto cinza. (B) (Superior) Humanos expressam 15 subunidades K2P com topologias semelhantes: N- e C-terminais intracelulares, quatro domínios transmembrana (M1-M4) e duas alças de poro reentrantes (P1 e P2) que contribuem para o Poro seletivo K⁺. (Inferior) Duas subunidades se juntam como homodímeros e, em alguns casos, heterodímeros, para formar um canal seletivo de K⁺. Em condições fisiológicas, os íons K⁺ se movem através do canal em seus gradientes eletroquímicos de dentro para fora da célula. (C) A estrutura de cristal do camundongo K2P2 (LOLICATO et al., 2017) mostrando a arquitetura do canal, incluindo o arranjo dos domínios transmembrana, o capuz extracelular acima do plano da membrana que bifurca a via de permeação de K⁺, o portal lateral e bolso modulador. (D) Uma rotação de 90 ° na posição de K2P2 mostrando a localização de quatro locais distintos de ligação do fármaco: os fenamatos se ligam ao N-terminal; aril-sulfonamidas e tiofeno-carboxamidas interagem com a bolsa do modulador; a fluoxetina interage na porta lateral; e os anestésicos halogenados requerem o terminal C proximal do canal e interagem de uma maneira que envolve as proteínas Gαq.(GADA; PLANT, 2019)

Os canais K2P são controlados por muitos reguladores (GOLDSTEIN et al., 2001). Estímulos que aumentam a atividade deles diminuem a excitabilidade; enquanto estímulos que bloqueiam os canais K2P, diminuem o número de canais, a condutância, a probabilidade de abertura, tudo para reduzir a condutância ao potássio, e, portanto, aumentar a excitabilidade sob condições fisiológicas. Desde 1996, evidências apontam que eles estão presentes tanto como receptores no nervo terminal como ao longo de todas as fibras nociceptivas, definindo o estado de excitabilidade para condução ao sistema nervoso central

(SNC). Uma parte dos 15 canais K2P de humanos contribuem para a função do gânglio da raiz dorsal (DRG) e do núcleo trigeminal (TG).

Os canais K2P são sensíveis aos efeitos dos anestésicos voláteis halogenados, principalmente dos tipos K2P2, K2P10 (FYK-KOLODZIEJ; POURCHO, 2007; PATEL et al., 1999), K2P3, K2P9 (LAZARENKO et al., 2010; SIROIS et al., 2000; TALLEY; BAYLISS, 2002) e K2P18 (LIU et al., 2004), mediando os efeitos do halotano, isofurano e sevoflurano. Os anestésicos voláteis aumentam a atividade desses canais, hiperpolarizando a membrana e diminuindo a excitabilidade.

Estudos elucidaram uma interação entre a parte proximal do segmento C terminal de K2P2, K2P3 (PATEL et al., 1999) e K2P9 (TALLEY; BAYLISS, 2002). A perturbação dessa porção dos canais também evitou a inibição mediada pelo receptor acoplado à proteína G ao interromper a ligação das moléculas de sinalização $G\alpha_q$ (PLANT, 2012)

5.6. Canais de potássio sensíveis ao ATP ou K_{ATP}

Os canais de potássio sensíveis ao ATP, ou K_{ATP} , já foram descritos em fibras miocárdicas (NOMA, 1983; TRUBE; HESCHELER, 1984), nas células beta pancreáticas (ASHCROFT; HARRISON; ASHCROFT, 1984), nas fibras musculares esqueléticas (SPRUCE; STANDEN; STANFIELD, 1985), no músculo liso arterial (STANDEN et al., 1989) e em neurônios (ASHFORD et al., 1988; citados por TINKER; AZIZ; THOMAS, 2014). A cinética desses canais é independente de voltagem e eles são inibidos por ATP em concentrações diferentes, conforme o tecido investigado. A corrente é altamente seletiva para potássio e é retificadora para dentro. A inibição pelo ATP não depende da hidrólise do nucleotídeo, nem da presença de magnésio (EDWARDS; WESTON, 1993).

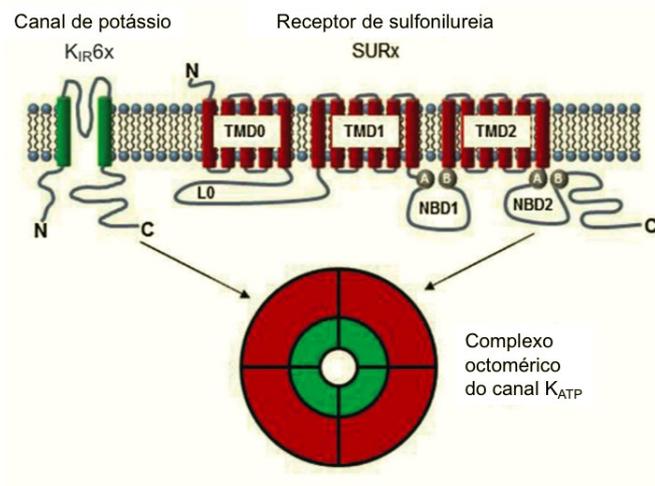
As sulfonilureias foram descobertas acidentalmente quando associaram o uso de antimicrobianos sulfonamidas com episódios de hipoglicemia em animais. O efeito secretagogo de insulina seria derivado da inibição dos K_{ATP} . A segunda geração de sulfonilureias ainda têm lugar no tratamento de diabetes tipo 2 – glibenclamida, gliclazida, glipizide (EDWARDS; WESTON, 1993). Existem também agentes que favorecem a abertura destes canais (MANNHOLD, 2006).

A clonagem do canal K_{ATP} revelou que trata-se de um complexo octamérico de duas proteínas que se organizam na membrana com uma estequiometria de 4:4 (CLEMENT et al., 1997; INAGAKI; GONOI; SEINO, 1997; SHYNG; NICHOLS, 1997).

A subunidade formadora de poro $K_{IR6.2}$ é membro da família dos canais de potássio retificadores internos (INAGAKI et al., 1995; SAKURA et al., 1995; TUCKER et al., 1998). Os canais de potássio de corrente retificadora para dentro K_{IR} têm 6 famílias. No K_{ATP} , as 4 unidades centrais são do tipo $K_{IR6.0}$ – sendo que ainda existe a subclassificação $K_{IR6.1}$ e $K_{IR6.2}$ (NICHOLS; LOPATIN, 1997; citado por TINKER; AZIZ; THOMAS, 2014). Como outros membros da família de canais de K de retificação interna, ele tem dois domínios transmembrana (em inglês *transmembrane domain*, ou TM ou TMD) - TM1 e TM2 - que estão ligados por uma alça de poro (H5). Os terminais N e C são ambos citosólicos e compreendem à aproximadamente 70 e 220 resíduos de aminoácidos, respectivamente, e parecem estar relacionados ao efeito inibitório do ATP (TUCKER et al., 1998).

As quatro subunidades mais externas são do tipo SUR e são responsáveis pela modulação pela presença do ATP (AGUILAR-BRYAN et al., 1995; citado por TINKER; AZIZ; THOMAS, 2014). As subunidades SUR tem duas variantes SUR1 e SUR2 – esta por sua vez com duas variantes SUR2A e SUR2B (INAGAKI et al., 1996; ISOMOTO et al., 1996; YAMADA et al., 1997) . SUR é um membro da família de proteínas com sítio conector de ATP (em inglês, *ATP-binding cassette* - ABC)(LINTON; HIGGINS, 2007; citado por TINKER; AZIZ; THOMAS, 2014). Os transportadores ABC são muito investigados, e exercem funções bem variadas nos seres vivos (HOLLAND et al., 2003). No caso do canal K_{ATP} , as subunidades SUR habilitam o canal $K_{IR6.2}$ a ter sensibilidade inibitória às sulfonilureias e estimulatória a MgADP e outros agentes capazes de abrir o K_{ATP} (GRIBBLE; TUCKER; ASHCROFT, 1997; NICHOLS et al., 1996; SHYNG; FERRIGNI; NICHOLS, 1997; citados por TUCKER et al., 1998).

A subunidade SUR possui 17 segmentos TM agrupados em três domínios compostos de cinco (TMD0), seis (TMD1) e seis (TMD2) hélices transmembrana. O terminal N é extracelular e cada um desses domínios é conectado por ligantes intracelulares e, ao final um terminal C intracelular. O TMD1, TMD2 e C-terminal contêm domínios de ligação de nucleotídeos (em inglês, *nucleotide binding domain* ou NBD) com sítios para a ligação do ATP e outro para sua hidrólise (LINTON; HIGGINS, 2007; citado por TINKER; AZIZ; THOMAS, 2014) (Figura2-8).

Figura 4-5: Base molecular do canal K_{ATP} .

Os canais K_{ATP} são compostos pelas subunidades K_{IR6x} (6.1 ou 6.2) e SUR. Um arranjo tetramérico de subunidades K_{IR6x} forma o poro do canal, com cada subunidade composta por dois domínios transmembrana (M1 e M2) com terminais N e C intracelulares e uma região H5 formadora de poros com a sequência de seletividade K^+ . SUR tem 17 segmentos transmembrana divididos em três domínios, TMD0, TMD1 e TMD2. TMD0 e L0 interagem e modulam o gating de K_{IR6} . TMD1 TMD2 e o terminal C contêm o NBD1 e NBD2 com motivos Walker A e B onde a ligação de ATP e hidrólise ocorrem. SUR também é o alvo farmacológico de compostos K_{CO} , como pinacidil e diazóxido, e sulfonilureias, como glibenclamida e tolbutamida. O canal K_{ATP} maduro é uma estrutura hetero-octamérica das subunidades K_{IR6x} e SURx. (TINKER; AZIZ; THOMAS, 2014)

A comparação das propriedades dos canais K_{ATP} clonados e de tipo selvagem sugere que o canal K_{ATP} das células β pancreáticas e alguns tipos de canal K_{ATP} do cérebro são compostos por $K_{IR6.2}$ e SUR1, o tipo cardíaco consiste em $K_{IR6.2}$ e SUR2A, e o tipo de músculo liso provavelmente compreende $K_{IR6.2}$ e SUR2B (AGUILAR-BRYAN et al., 1998). Assim, $K_{IR6.2}$ serve como uma subunidade formadora de poros comum para muitos tipos de canal K_{ATP} (TUCKER et al., 1998).

Os K_{ATP} desempenham papéis funcionais importantes em vários de tecidos, acoplando o metabolismo celular à atividade elétrica (ASHCROFT; ASHCROFT, 1990; citado por TUCKER et al., 1998). Acredita-se que a regulação seja mediada por alterações induzidas metabolicamente nos níveis intracelulares dos nucleotídeos ATP e MgADP, que inibem e ativam o canal, respectivamente.

Como o SUR interage com os nucleotídeos é assunto complexo e ainda não é completamente elucidado. Estudos revelam que o receptor SUR confere ao complexo receptor a sensibilidade para ser ativado na presença de MgADP, uma função dos NBD (GRIBBLE; TUCKER; ASHCROFT, 1997; SHYNG; FERRIGNI; NICHOLS, 1997).

No músculo liso, os K_{ATP} podem interagir com fosfatidil inositol 4,5-difosfato ou PIP_2 , (HILGEMANN; BALL, 1996), com proteína quinase A (em inglês, *protein kinase A* ou PKA)

(RODRIGO; STANDEN, 2005), defosforilação de resíduos via fosfatase dependente de cálcio/calciúneurina (ORIE et al., 2009), via proteína quinase C (em inglês, *protein kinase C* ou PKC) (HAYABUCHI; DAVIES; STANDEN, 2001) e ainda gasotransmissores como NO, CO e H₂S (MUSTAFA; GADALLA; SNYDER, 2009; revisados por TINKER; AZIZ; THOMAS, 2014).

No músculo cardíaco, a modulação da PKC tem papel central na proteção celular e no pré-condicionamento de células cardíacas (YELLON; DOWNEY, 2003). Se fosforilada e na presença de alta concentração intracelular de cálcio, ela exerce influência bifásica sobre o K_{ATP}, levando a rápida ativação seguida de lenta inativação, provocada por internalização dos canais (AZIZ et al., 2012). A PKA fosforilada também aumenta a atividade do canal (QUINN; GIBLIN; TINKER, 2004). Ambas as situações, fazem com que o K_{ATP} contribua para o encurtamento do potencial de ação (PA) na fibra miocárdica em momentos de elevação da frequência cardíaca, em harmonia com os canais de potássio retificadores lentos (TINKER; AZIZ; THOMAS, 2014).

Canais K_{ATP} da membrana ficam fechados em condições metabólicas normais e portanto não contribuem com o acoplamento excitação-contração da membrana no estado fisiológico basal. Em fibras miocárdicas ventriculares de ratos *knockout* para o gene da subunidade K_{IR6.2}, os estudos revelam que a duração do potencial de ação e a função contrátil estão normais (SUZUKI et al., 2001). Entretanto, exposição a estresses metabólicos como hipóxia e isquemia levam a abertura de canais K_{ATP}. Tais situações levam a encurtamento do PA e contração atenuada (LEDERER; NICHOLS; SMITH, 1989; VENKATESH; LAMP; WEISS, 1991), o que não ocorre quando o K_{IR6.2} não está presente (LI et al., 2000) ou na presença de um bloqueador do canal K_{ATP} (VENKATESH; LAMP; WEISS, 1991). A abertura dos canais K_{ATP} é provavelmente um mecanismo de proteção porque estabiliza o potencial de repouso da membrana na medida em que aumenta a condutância ao potássio, encurta o PA e reduz o influxo de cálcio, resultando em conservação dos estoques de energia intracelular e prevenindo a sobrecarga de cálcio. Reforça esta teoria o fato de que a aplicação de pinacidil, um agente que abre os K_{ATP}, acentua o encurtamento do PA induzido pela isquemia, a falência contrátil precoce e preservação dos estoques de ATP (MCPHERSON; PIERCE; COLE, 1993), e em corações de ratos *knockout* para K_{IR6.2} a contração foi prolongada e a duração do PA ficou inalterada (SUZUKI et al., 2002). Além disso, a ativação do K_{ATP} por pinacidil reduziu a sobrecarga de cálcio induzida por reperfusão em fibras miocárdicas e a ablação dos canais K_{ATP} *in vivo* provoca maior vulnerabilidade a sobrecarga de cálcio e prejudica a recuperação da contratilidade. Além disso, exercício físico induz a aumento na expressão dos

K_{ATP} (cerca de 40%) em ventrículos de rato, promovendo encurtamento do PA em resposta ao aumento da frequência cardíaca; esses efeitos são abolidos quando na presença de canais K_{ATP} não-funcionais expressos por alteração genética (ZINGMAN et al., 2011). Curiosamente, a expressão maior de SUR2A no tecido cardíaco leva a fenótipo protegido contra isquemia (DU et al., 2006). Canais K_{ATP} intracelulares podem servir como reservatório para modular a densidade de canais na membrana em situações de estresse (BAO et al., 2011).

Num evento isquêmico cerebral, ocorre escassez de oxigênio e/ou de entrega de nutrientes e, portanto, redução do ATP celular. Os canais K_{ATP} são ativados pelo aumento da razão ADP/ATP. Acredita-se que esse aumento na atividade do canal K_{ATP} , e hiperpolarização durante um evento isquêmico seja importante para proteger as células da morte celular e da excitotoxicidade (BUSIJA et al., 2004; SUN; FENG, 2013).

Em condições isquêmicas, a ativação dos canais K_{ATP} está subjacente a muitos mecanismos cardioprotetores (GROVER; GARLID, 2000). Ácido α -lipóico, diosgenina, estrogênio, atorvastatina, vitamina C e angiotensina III foram todos implicados como agentes terapêuticos para fins de cardioproteção e sugeridos para funcionar via canais K_{ATP} (BADALZADEH et al., 2015; DUDEK et al., 2014; GAO et al., 2014; HAO et al., 2016; MISLER; GIEBISCH, 1992; PARK et al., 2013; ZHAO et al., 2015). Além desses agentes citoprotetores, os canais K_{ATP} estão implicados no pré-condicionamento isquêmico no coração (KRISTIANSEN et al., 2005). O pré-condicionamento isquêmico ocorre quando um ou vários períodos intermitentes de isquemia resultam na proteção contra danos ao tecido por uma lesão isquêmica subsequente e sustentada (MURRY; JENNINGS; REIMER, 1986). A ativação do canal K_{ATP} antes do evento isquêmico simula os efeitos do pré-condicionamento isquêmico (GROSS; FRYER, 1999; GROVER; GARLID, 2000; O'ROURKE, 2000). Da mesma forma, no cérebro, os canais K_{ATP} desempenham um papel na tolerância isquêmica no AVC, conferindo neuroproteção (SUN et al., 2015). No cérebro diabético, a expressão de $K_{IR6.2}$ foi significativamente reduzida, no entanto, se a expressão de SUR1 foi afetada permaneceu inconclusivo (ACOSTA-MARTÍNEZ; LEVINE, 2007).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As perspectivas são muito interessantes, pois envolvem sistemas de infusão baseados em modelos farmacocinéticos rigorosamente calculados e retroalimentados com informações do efeito alcançado do próprio paciente. No futuro próximo, a inteligência artificial incorpora a farmacocinética (infusão alvo-controlada) e a farmacodinâmica (monitorização do nível de

consciência), e os anesthesiologistasm pode cada vez mais otimizar o tratamento, economizando medicamentos, evitando complicações e doses possivelmente tóxicas (ELEVELD et al., 2018; HANNIVOORT; ABSALOM; STRUYS, 2020; SCHNIDER et al., 2016).

Já os pesquisadores que elaboram os medicamentos, por sua vez, precisam saber exatamente como são de fato as ligações. Desta forma, é possível avançar cada vez mais, criando moléculas mais efetivas e eficazes. O objetivo é saber a anatomia de cada receptor, exemplificado em Li et al, 2017 (LI et al., 2017). As pesquisa se ampliam para outros sistemas e agentes, como a ligação de anestésicos gerais a apoferritina de baço equino (OAKLEY et al., 2012), que se comporta como um receptor GABA_AR e uso do anestésico geral fluorescente, 1-aminoanthraceno (BUTTS et al., 2009), que ilumina as áreas por onde se liga.

O interesse permanece aceso e ninguém se conforma em fazer sempre o mesmo. Nem na bancada do cientista, nem na sala de cirurgia onde nosso paciente dorme ingenuamente.

7. ANEXO

Uma versão condensada do presente trabalho foi publicada na forma de capítulo no livro texto Farmacologia:

<p>Livro-texto Farmacologia / editor Paulo Caleb Júnior de Lima Santos; Editores associados Adriana Castello Costa Girardi, Fábio Cardoso Cruz, Gustavo, José da Silva Pereira – 1. ed. – Rio de Janeiro : Atheneu, 2021 1148 p; 28 cm ISBN 978-65-5586-027-6.</p> <p>Capítulo 17- Anestésicos Gerais e Locais, páginas 287 a 303.</p> <p>Prof. Dr. Carlos Rogério Tonussi e Silvia Chiaroni</p>
--

REFERÊNCIAS

- ACOSTA-MARTÍNEZ, M.; LEVINE, J. E. Regulation of KATP channel subunit gene expression by hyperglycemia in the mediobasal hypothalamus of female rats. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, v. 292, n. 6, p. E1801-7, jun. 2007.
- AGUILAR-BRYAN, L. et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. **Science (New York, N.Y.)**, v. 268, n. 5209, p. 423–426, abr. 1995.
- AGUILAR-BRYAN, L. et al. Toward understanding the assembly and structure of KATP channels. **Physiological reviews**, v. 78, n. 1, p. 227–245, jan. 1998.
- ALIG, J. et al. Control of heart rate by cAMP sensitivity of HCN channels. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 29, p. 12189–12194, jul. 2009.
- ANTOIGNINI, J. F.; SCHWARTZ, K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. **Anesthesiology**, v. 79, n. 6, p. 1244–1249, dez. 1993.
- ARAIN, S. R.; NAVANI, A.; EBERT, T. J. The effects of thiopental and generic and nongeneric propofol on respiratory resistance during anesthetic induction in patients with reactive airways. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 14, n. 4, p. 257–261, 2002.
- ASHCROFT, F. M.; HARRISON, D. E.; ASHCROFT, S. J. H. Glucose induces closure of single potassium channels in isolated rat pancreatic β -cells. **Nature**, v. 312, n. 5993, p. 446–448, 1984.
- ASHCROFT, S. J.; ASHCROFT, F. M. Properties and functions of ATP-sensitive K-channels. **Cellular signalling**, v. 2, n. 3, p. 197–214, 1990.
- ASHFORD, M. L. et al. Adenosine-5'-triphosphate-sensitive ion channels in neonatal rat cultured central neurones. **Pflugers Archiv : European journal of physiology**, v. 412, n. 3, p. 297–304, ago. 1988.
- ATLEE, J. L. 3RD; BOSNJAK, Z. J. Mechanisms for cardiac dysrhythmias during anesthesia. **Anesthesiology**, v. 72, n. 2, p. 347–374, fev. 1990.
- AVILA, A.; NGUYEN, L.; RIGO, J.-M. Glycine receptors and brain development. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 7, p. 184, out. 2013.
- AZIZ, Q. et al. Regulation of the ATP-sensitive potassium channel subunit, Kir6.2, by a Ca²⁺-dependent protein kinase C. **The Journal of biological chemistry**, v. 287, n. 9, p. 6196–6207, fev. 2012.

- BADALZADEH, R. et al. Diosgenin-induced protection against myocardial ischaemia-reperfusion injury is mediated by mitochondrial KATP channels in a rat model. **Perfusion**, v. 30, n. 7, p. 565–571, out. 2015.
- BALDWIN, A. C. Thiopentone anaphylaxis. **Anaesthesia**, v. 34, n. 4, p. 333–335, abr. 1979.
- BAO, L. et al. Endosomal KATP channels as a reservoir after myocardial ischemia: a role for SUR2 subunits. **American journal of physiology. Heart and circulatory physiology**, v. 300, n. 1, p. H262-70, jan. 2011.
- BARJENBRUCH, K. P.; JONES, J. R. Thiopental anaphylaxis: a case report. **Anesthesia and analgesia**, v. 51, n. 1, p. 113–116, 1972.
- BAUMGART, J. P. et al. Isoflurane inhibits synaptic vesicle exocytosis through reduced Ca²⁺ influx, not Ca²⁺-exocytosis coupling. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112, n. 38, p. 11959–11964, set. 2015.
- BENVENISTE, M. et al. A kinetic analysis of the modulation of N-methyl-D-aspartic acid receptors by glycine in mouse cultured hippocampal neurones. **The Journal of physiology**, v. 428, p. 333–357, set. 1990.
- BLACK, G. W. A comparison of cardiac rhythm during halothane and methoxyflurane anaesthesia at normal and elevated levels of PaCO₂. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, v. 11, n. 2, p. 103–108, 1967.
- BOSNJAK, Z. J. et al. Recent Insights Into Molecular Mechanisms of Propofol-Induced Developmental Neurotoxicity: Implications for the Protective Strategies. **Anesthesia and analgesia**, v. 123, n. 5, p. 1286–1296, nov. 2016.
- BOURNE, H. R.; NICOLL, R. Molecular machines integrate coincident synaptic signals. **Cell**, v. 72, p. 65–75, 1993.
- BROHAN, J.; GOUDRA, B. G. The Role of GABA Receptor Agonists in Anesthesia and Sedation. **CNS drugs**, v. 31, n. 10, p. 845–856, out. 2017.
- BROHAWN, S. G.; DEL MÁRMOL, J.; MACKINNON, R. Crystal structure of the human K2P TRAAK, a lipid- and mechano-sensitive K⁺ ion channel. **Science (New York, N.Y.)**, v. 335, n. 6067, p. 436–441, jan. 2012.
- BROMAN, M.; ISLANDER, G.; MÜLLER, C. R. Malignant hyperthermia, a Scandinavian update. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, v. 59, n. 8, p. 951–961, set. 2015.
- BRUNTON, L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. New York: MacGrow-Hill, 2011.
- BUCKLER, K. J. A novel oxygen-sensitive potassium current in rat carotid body type I cells. **The Journal of physiology**, v. 498 (Pt 3, n. Pt 3, p. 649–662, fev. 1997.

- BUSH, M. T.; BERRY, G.; HUME, A. Ultra-short-acting barbiturates as oral hypnotic agents in man. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 7, n. 3, p. 373–378, 1966.
- BUSIJA, D. W. et al. Targeting mitochondrial ATP-sensitive potassium channels--a novel approach to neuroprotection. **Brain research. Brain research reviews**, v. 46, n. 3, p. 282–294, nov. 2004.
- BUTTS, C. A. et al. Identification of a fluorescent general anesthetic, 1-aminoanthracene. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 16, p. 6501–6506, abr. 2009.
- CALDWELL, J. E. et al. The neuromuscular effects of desflurane, alone and combined with pancuronium or succinylcholine in humans. **file:///Users/silviachiaroni/Downloads/35042.nbibAnesthesiology**, v. 74, n. 3, p. 412–418, mar. 1991.
- CHAPLAN, S. R. et al. Neuronal hyperpolarization-activated pacemaker channels drive neuropathic pain. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 23, n. 4, p. 1169–1178, fev. 2003.
- CHATTIPAKORN, S. C.; MCMAHON, L. L. Pharmacological characterization of glycine-gated chloride currents recorded in rat hippocampal slices. **Journal of neurophysiology**, v. 87, n. 3, p. 1515–1525, mar. 2002.
- CHAUM, E.; LINDNER, E. A “Smart” Biosensor-Enabled Intravascular Catheter and Platform for Dynamic Delivery of Propofol to “Close the Loop” for Total Intravenous Anesthesia. **Military medicine**, v. 186, n. Suppl 1, p. 370–377, jan. 2021.
- CHEN, C. Hyperpolarization-activated current (I_h) in primary auditory neurons. **Hearing research**, v. 110, n. 1–2, p. 179–190, ago. 1997.
- CHRISTENSEN, J. H. Individual variation in response to thiopentone. **Danish medical bulletin**, v. 36, n. 3, p. 281–298, jun. 1989.
- CLEMENT, J. P. 4TH et al. Association and stoichiometry of K(ATP) channel subunits. **Neuron**, v. 18, n. 5, p. 827–838, maio 1997.
- CONNELLY, T. J.; CORONADO, R. Activation of the Ca²⁺ release channel of cardiac sarcoplasmic reticulum by volatile anesthetics. **Anesthesiology**, v. 81, n. 2, p. 459–469, ago. 1994.
- COPE, D. K. et al. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. **Anesthesiology**, v. 86, n. 3, p. 699–709, mar. 1997.
- CORREA, A. M. Gating kinetics of Shaker K⁺ channels are differentially modified by general anesthetics. **The American journal of physiology**, v. 275, n. 4, p. C1009-21, out.

1998.

COUSINS, M. J.; MAZZE, R. I. Methoxyflurane nephrotoxicity. A study of dose response in man. **JAMA**, v. 225, n. 13, p. 1611–1616, set. 1973.

COVARRUBIAS, M. et al. Mechanistic Insights into the Modulation of Voltage-Gated Ion Channels by Inhalational Anesthetics. **Biophysical journal**, v. 109, n. 10, p. 2003–2011, nov. 2015.

CRAVEN, K. B.; ZAGOTTA, W. N. CNG and HCN channels: two peas, one pod. **Annual review of physiology**, v. 68, p. 375–401, 2006.

CURRY, S.; LIEB, W. R.; FRANKS, N. P. Effects of general anesthetics on the bacterial luciferase enzyme from *Vibrio harveyi*: an anesthetic target site with differential sensitivity. **Biochemistry**, v. 29, n. 19, p. 4641–4652, maio 1990.

DANIEL, M. et al. Fentanyl augments the blockade of the sympathetic response to incision (MAC-BAR) produced by desflurane and isoflurane: desflurane and isoflurane MAC-BAR without and with fentanyl. **Anesthesiology**, v. 88, n. 1, p. 43–49, jan. 1998.

DASHDORJ, N. et al. Effects of Subanesthetic Dose of Nitrous Oxide on Cerebral Blood Flow and Metabolism: A Multimodal Magnetic Resonance Imaging Study in Healthy Volunteers. **Anesthesiology**, v. 118, n. 3, p. 577–586, 1 mar. 2013.

DEUTSCH, S. Effects of anesthetics on the kidney. **The Surgical clinics of North America**, v. 55, n. 4, p. 775–786, ago. 1975.

DEVARAJAN, P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 17, n. 6, p. 1503–1520, jun. 2006.

DIFRANCESCO, D.; OJEDA, C. Properties of the current I_f in the sino-atrial node of the rabbit compared with those of the current I_K , in Purkinje fibres. **The Journal of physiology**, v. 308, p. 353–367, nov. 1980.

DIKMEN, Y. et al. Pulmonary mechanics during isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia. **Anaesthesia**, v. 58, n. 8, p. 745–748, 2003.

DOAN, T. N. et al. Differential distribution and function of hyperpolarization-activated channels in sensory neurons and mechanosensitive fibers. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 24, n. 13, p. 3335–3343, mar. 2004.

DOGRU, K. et al. Inhibitory effects of desflurane and sevoflurane on contractions of isolated gravid rat myometrium under oxytocin stimulation. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, v. 47, n. 4, p. 472–474, abr. 2003.

DOI, M.; IKEDA, K. Respiratory effects of sevoflurane. **Anesthesia and analgesia**, v. 66, n. 3, p. 241–244, mar. 1987.

- DOYLE, D. A. et al. The structure of the potassium channel: molecular basis of K⁺ conduction and selectivity. **Science (New York, N.Y.)**, v. 280, n. 5360, p. 69–77, abr. 1998.
- DU, Q. et al. Overexpression of SUR2A generates a cardiac phenotype resistant to ischemia. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 20, n. 8, p. 1131–1141, jun. 2006.
- DUDEK, M. et al. Alpha lipoic acid protects the heart against myocardial post ischemia-reperfusion arrhythmias via KATP channel activation in isolated rat hearts. **Pharmacological Reports**, v. 66, n. 3, p. 499–504, 2014.
- DUFOUR, M. A.; WOODHOUSE, A.; GOAILLARD, J.-M. Somatodendritic ion channel expression in substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons across postnatal development. **Journal of neuroscience research**, v. 92, n. 8, p. 981–999, ago. 2014.
- DWYER, R. et al. Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers. **Anesthesiology**, v. 77, n. 5, p. 888–898, nov. 1992.
- ECKENHOFF, R. G.; JOHANSSON, J. S. Molecular interactions between inhaled anesthetics and proteins. **Pharmacological reviews**, v. 49, n. 4, p. 343–367, dez. 1997.
- EDWARDS, G.; WESTON, A. H. The pharmacology of ATP-sensitive potassium channels. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 33, p. 597–637, 1993.
- EGAN, T. D.; WARNER, D. O. The Pharmacology of Inhaled Anesthetics. **Anesthesiology**, v. 101, n. 2, p. 563–564, 1 ago. 2004.
- EGER, E. I. 2ND. New inhaled anesthetics. **Anesthesiology**, v. 80, n. 4, p. 906–922, abr. 1994.
- EGER, E. I. 2ND; SAIDMAN, L. J.; BRANDSTATER, B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. **Anesthesiology**, v. 26, n. 6, p. 756–763, 1965.
- ELEVELD, D. J. et al. Pharmacokinetic–pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. **British Journal of Anaesthesia**, v. 120, n. 5, p. 942–959, 2018.
- ELLIS, H. The story of anaesthesia. **Journal of perioperative practice**, v. 30, n. 4, p. 107–108, abr. 2020.
- EMERY, E. C.; YOUNG, G. T.; MCNAUGHTON, P. A. HCN2 ion channels: an emerging role as the pacemakers of pain. **Trends in pharmacological sciences**, v. 33, n. 8, p. 456–463, ago. 2012.
- ERREGGER, K. et al. Subunit-specific gating controls rat NR1/NR2A and NR1/NR2B NMDA

- channel kinetics and synaptic signalling profiles. **The Journal of physiology**, v. 563, n. Pt 2, p. 345–358, mar. 2005.
- FIELD, L. M. et al. Effect of nitrous oxide on cerebral blood flow in normal humans. **British journal of anaesthesia**, v. 70, n. 2, p. 154–159, fev. 1993.
- FOGDALL, R. P.; MILLER, R. D. Neuromuscular effects of enflurane, alone and combined with d-Tubocurarine, pancuronium, and succinylcholine, in man. **Anesthesiology**, v. 42, n. 2, p. 173–178, fev. 1975.
- FORMAN, S. A. Clinical and molecular pharmacology of etomidate. **Anesthesiology**, v. 114, n. 3, p. 695–707, mar. 2011.
- FORREST, J. B. et al. Multicenter study of general anesthesia. II. Results. **Anesthesiology**, v. 72, n. 2, p. 262–268, fev. 1990.
- FRANKS, N. P.; LIEB, W. R. Volatile general anaesthetics activate a novel neuronal K⁺ current. **Nature**, v. 333, n. 6174, p. 662–664, jun. 1988.
- FRINK, E. J. J. The hepatic effects of sevoflurane. **Anesthesia and analgesia**, v. 81, n. 6 Suppl, p. S46-50, dez. 1995.
- FUKAZAWA, K.; LEE, H. T. Volatile anesthetics and AKI: risks, mechanisms, and a potential therapeutic window. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 25, n. 5, p. 884–892, maio 2014.
- FURUKAWA, H. et al. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. **Nature**, v. 438, n. 7065, p. 185–192, nov. 2005.
- FURUKAWA, H.; GOUAUX, E. Mechanisms of activation, inhibition and specificity: crystal structures of the NMDA receptor NR1 ligand-binding core. **The EMBO journal**, v. 22, n. 12, p. 2873–2885, jun. 2003.
- FYK-KOLODZIEJ, B.; POURCHO, R. G. Differential distribution of hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated channels in cone bipolar cells of the rat retina. **The Journal of comparative neurology**, v. 501, n. 6, p. 891–903, abr. 2007.
- GADA, K.; PLANT, L. D. Two-pore domain potassium channels: emerging targets for novel analgesic drugs: IUPHAR Review 26. **British journal of pharmacology**, v. 176, n. 2, p. 256–266, jan. 2019.
- GALLIGAN, J. J. et al. Cation current activated by hyperpolarization (IH) in guinea pig enteric neurons. **The American journal of physiology**, v. 259, n. 6 Pt 1, p. G966-72, dez. 1990.
- GAMPER, N. et al. Oxidative modification of M-type K(+) channels as a mechanism of cytoprotective neuronal silencing. **The EMBO journal**, v. 25, n. 20, p. 4996–5004, out.

2006.

GAMSU, G. et al. Postoperative impairment of mucous transport in the lung. **The American review of respiratory disease**, v. 114, n. 4, p. 673–679, out. 1976.

GAO, J. et al. Disrupting KATP channels diminishes the estrogen-mediated protection in female mutant mice during ischemia-reperfusion. **Clinical proteomics**, v. 11, n. 1, p. 19, 2014.

GATECEL, C.; LOSSER, M.-R.; PAYEN, D. The postoperative effects of halothane versus isoflurane on hepatic artery and portal vein blood flow in humans. **Anesthesia and analgesia**, v. 96, n. 3, p. 740–5, table of contents, mar. 2003.

GAUSS, R.; SEIFERT, R.; KAUPP, U. B. Molecular identification of a hyperpolarization-activated channel in sea urchin sperm. **Nature**, v. 393, n. 6685, p. 583–587, jun. 1998.

GEIGER, J. R. P. et al. Submillisecond AMPA Receptor-Mediated Signaling at a Principal Neuron–Interneuron Synapse. **Neuron**, v. 18, n. 6, p. 1009–1023, 1997.

GHAVANINI, A. A.; MATHERS, D. A.; PUIL, E. Glycinergic inhibition in thalamus revealed by synaptic receptor blockade. **Neuropharmacology**, v. 49, n. 3, p. 338–349, set. 2005.

GOETZENICH, A. et al. The role of macrophage migration inhibitory factor in anesthetic-induced myocardial preconditioning. **PloS one**, v. 9, n. 3, p. e92827, 2014.

GOLDSTEIN, S. A. et al. ORK1, a potassium-selective leak channel with two pore domains cloned from *Drosophila melanogaster* by expression in *Saccharomyces cerevisiae*.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 93, n. 23, p. 13256–13261, nov. 1996.

GOLDSTEIN, S. A. et al. Potassium leak channels and the KCNK family of two-P-domain subunits. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 2, n. 3, p. 175–184, mar. 2001.

GOLDSTEIN, S. A. N. et al. International Union of Pharmacology. LV. Nomenclature and molecular relationships of two-P potassium channels. **Pharmacological reviews**, v. 57, n. 4, p. 527–540, dez. 2005.

GRIBBLE, F. M.; TUCKER, S. J.; ASHCROFT, F. M. The essential role of the Walker A motifs of SUR1 in K-ATP channel activation by Mg-ADP and diazoxide. **The EMBO journal**, v. 16, n. 6, p. 1145–1152, mar. 1997.

GROSS, G. J.; FRYER, R. M. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels and myocardial preconditioning. **Circulation research**, v. 84, n. 9, p. 973–979, maio 1999.

GROVER, G. J.; GARLID, K. D. ATP-Sensitive potassium channels: a review of their cardioprotective pharmacology. **Journal of molecular and cellular cardiology**, v. 32, n. 4, p.

677–695, abr. 2000.

GULTEKIN, H. et al. Comparing the relaxing effects of desflurane and sevoflurane on oxytocin-induced contractions of isolated myometrium in both pregnant and nonpregnant rats. **Advances in therapy**, v. 23, n. 1, p. 39–46, 2006.

HANNIVOORT, L. N.; ABSALOM, A. R.; STRUYS, M. M. R. F. The role of pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical anaesthesia practice. **Current opinion in anaesthesiology**, v. 33, n. 4, p. 483–489, ago. 2020.

HANSEN, K. B. et al. NMDA Receptors in the Central Nervous System. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, v. 1677, p. 1–80, 2017.

HANSEN, K. B. et al. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. **Journal of General Physiology**, v. 150, n. 8, p. 1081–1105, 23 jul. 2018.

HANSEN, T. D. et al. EFFECTS OF NITROUS OXIDE AND VOLATILE ANAESTHETICS ON CEREBRAL BLOOD FLOW. **British Journal of Anaesthesia**, v. 63, n. 3, p. 290–295, 1989.

HAO, J. et al. Role of Vitamin C in Cardioprotection of Ischemia/Reperfusion Injury by Activation of Mitochondrial KATP Channel. **Chemical & pharmaceutical bulletin**, v. 64, n. 6, p. 548–557, 2016.

HASHIGUCHI, H. et al. Isoflurane protects renal function against ischemia and reperfusion through inhibition of protein kinases, JNK and ERK. **Anesthesia and analgesia**, v. 101, n. 6, p. 1584–1589, 2005.

HAYABUCHI, Y.; DAVIES, N. W.; STANDEN, N. B. Angiotensin II inhibits rat arterial KATP channels by inhibiting steady-state protein kinase A activity and activating protein kinase C ϵ . **The Journal of physiology**, v. 530, n. Pt 2, p. 193–205, jan. 2001.

HEINZELMANN, M.; MERCER-JONES, M. A.; PASSMORE, J. C. Neutrophils and renal failure. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 34, n. 2, p. 384–399, ago. 1999.

HEMMINGS, H. C. J. et al. Towards a Comprehensive Understanding of Anesthetic Mechanisms of Action: A Decade of Discovery. **Trends in pharmacological sciences**, v. 40, n. 7, p. 464–481, jul. 2019.

HEROLD, K. F.; HEMMINGS, H. C. J. Sodium channels as targets for volatile anesthetics. **Frontiers in pharmacology**, v. 3, p. 50, 2012.

HERRING, B. E. et al. Isoflurane inhibits the neurotransmitter release machinery. **Journal of neurophysiology**, v. 102, n. 2, p. 1265–1273, ago. 2009.

HEURTEAUX, C. et al. TREK-1, a K⁺ channel involved in neuroprotection and general

- anesthesia. **The EMBO journal**, v. 23, n. 13, p. 2684–2695, jul. 2004.
- HIGLEY, M. J.; SABATINI, B. L. Calcium Signaling in Dendritic Spines. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 4, n. 4, 1 abr. 2012.
- HILGEMANN, D. W.; BALL, R. Regulation of cardiac Na⁺,Ca²⁺ exchange and KATP potassium channels by PIP2. **Science (New York, N.Y.)**, v. 273, n. 5277, p. 956–959, ago. 1996.
- HILL-VENNING, C. et al. Subunit-dependent interaction of the general anaesthetic etomidate with the gamma-aminobutyric acid type A receptor. **British journal of pharmacology**, v. 120, n. 5, p. 749–756, mar. 1997.
- HILTY, C. A.; DRUMMOND, J. C. Seizure-like activity on emergence from sevoflurane anesthesia. **Anesthesiology**, v. 93, n. 5, p. 1357–1359, nov. 2000.
- HIMMEL, H. M. Mechanisms Involved in Cardiac Sensitization by Volatile Anesthetics: General Applicability to Halogenated Hydrocarbons? **Critical Reviews in Toxicology**, v. 38, n. 9, p. 773–803, 1 jan. 2008.
- HO, I. K.; HARRIS, R. A. Mechanism of Action of Barbiturates. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 21, n. 1, p. 83–111, 1981.
- HOLLAND, I. B. et al. **ABC Proteins: From Bacteria to Man**. [s.l.] Elsevier Science, 2003.
- HOLTMAAT, A.; SVOBODA, K. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 9, p. 647–658, 2009.
- HUDSON, A. E.; HEROLD, K. F.; HEMMINGS, H. C. 11 - Pharmacology of Inhaled Anesthetics. In: HEMMINGS, H. C.; EGAN, T. D. (Eds.). **Pharmacology and Physiology for Anesthesia (Second Edition)**. Second Edition. Philadelphia: Elsevier, 2019. p. 217–240.
- HUG, C. C. J. et al. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. **Anesthesia and analgesia**, v. 77, n. 4 Suppl, p. S21-9, out. 1993.
- HUGHES, D. I. et al. HCN4 subunit expression in fast-spiking interneurons of the rat spinal cord and hippocampus. **Neuroscience**, v. 237, p. 7–18, maio 2013.
- HULSMAN, N.; HOLLMANN, M. W.; PRECKEL, B. Newer propofol, ketamine, and etomidate derivatives and delivery systems relevant to anesthesia practice. **Best practice & research. Clinical anaesthesiology**, v. 32, n. 2, p. 213–221, jun. 2018.
- IACOBUCCI, G. J.; K, P. G. K. N-Methyl-D-Aspartate Receptors. **Oxford handbooks online**, 2019.
- IACOPINO, D. G. et al. Transcranial Doppler ultrasound study of the effects of nitrous oxide on cerebral autoregulation during neurosurgical anesthesia: a randomized controlled trial. **Journal of neurosurgery**, v. 99, n. 1, p. 58–64, jul. 2003.

- IJIMA, T. et al. The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patients with epilepsy. **Anesthesia and analgesia**, v. 91, n. 4, p. 989–995, out. 2000.
- ILAN, N.; GOLDSTEIN, S. A. Kcnk δ : single, cloned potassium leak channels are multi-ion pores. **Biophysical journal**, v. 80, n. 1, p. 241–253, jan. 2001.
- ILKIW, J. E.; HASKINS, S. C.; PATZ, J. D. Cardiovascular and respiratory effects of thiopental administration in hypovolemic dogs. **American journal of veterinary research**, v. 52, n. 4, p. 576–580, abr. 1991.
- INAGAKI, N. et al. Reconstitution of IKATP: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. **Science (New York, N.Y.)**, v. 270, n. 5239, p. 1166–1170, nov. 1995.
- INAGAKI, N. et al. A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K $^{+}$ channels. **Neuron**, v. 16, n. 5, p. 1011–1017, maio 1996.
- INAGAKI, N.; GONOI, T.; SEINO, S. Subunit stoichiometry of the pancreatic beta-cell ATP-sensitive K $^{+}$ channel. **FEBS letters**, v. 409, n. 2, p. 232–236, jun. 1997.
- ISOMOTO, S. et al. A novel sulfonylurea receptor forms with BIR (Kir6.2) a smooth muscle type ATP-sensitive K $^{+}$ channel. **The Journal of biological chemistry**, v. 271, n. 40, p. 24321–24324, out. 1996.
- JANIGRO, D.; MARTENSON, M. E.; BAUMANN, T. K. Preferential inhibition of I $_{h}$ in rat trigeminal ganglion neurons by an organic blocker. **The Journal of membrane biology**, v. 160, n. 2, p. 101–109, nov. 1997.
- JÄRNBERG, P. O. Effects of Inhalation Anaesthetics on Renal Function A Brief Review with Special Reference to Renal Handling of Fluoride Ions. In: PETER, K.; JESCH, F. (Eds.). . **Inhalation Anaesthesia Today and Tomorrow**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1982. p. 177–181.
- JÄRNBERG, P. O.; SANTESSON, J.; EKLUND, J. Renal function during neurolept anaesthesia. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, v. 22, n. 2, p. 167–172, 1978.
- JEVTOVIĆ-TODOROVIĆ, V. et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. **Nature Medicine**, v. 4, n. 4, p. 460–463, 1998.
- JOHNSON, J. W.; ASCHER, P. Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. **Nature**, v. 325, n. 6104, p. 529–531, fev. 1987.
- KAFALI, H. et al. The role of K $^{+}$ channels on the inhibitor effect of sevoflurane in pregnant rat myometrium. **Anesthesia and analgesia**, v. 94, n. 1, p. 174–8, table of contents, jan. 2002.
- KARAKAS, E.; FURUKAWA, H. Crystal structure of a heterotetrameric NMDA receptor

ion channel. **Science**, v. 344, n. 6187, p. 992 LP – 997, 30 maio 2014.

KATOH, T. et al. Influence of age on awakening concentrations of sevoflurane and isoflurane. **Anesthesia and analgesia**, v. 76, n. 2, p. 348–352, fev. 1993.

KATOH, T. et al. The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. **Anesthesiology**, v. 90, n. 2, p. 398–405, fev. 1999.

KATZ, R. L.; KATZ, G. J. Surgical infiltration of pressor drugs and their interaction with volatile anaesthetics. **British journal of anaesthesia**, v. 38, n. 9, p. 712–718, set. 1966.

KAUPP, U. B.; SEIFERT, R. Molecular diversity of pacemaker ion channels. **Annual review of physiology**, v. 63, p. 235–257, 2001.

KAWAMATA, M. et al. GLYCINE RECEPTORS ARE INVOLVED IN ANESTHETIC EFFECTS OF HALOTHANE ON SPINAL DORSAL HORN LOW-THRESHOLD NEURONS IN THE RAT. **Anesthesia & Analgesia**, v. 86, n. 2S, 1998.

KECK, T. et al. Frequency-dependent glycinergic inhibition modulates plasticity in hippocampus. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 28, n. 29, p. 7359–7369, jul. 2008.

KELLY, R. E. et al. Depression of neuromuscular function in a patient during desflurane anesthesia. **Anesthesia and analgesia**, v. 76, n. 4, p. 868–871, abr. 1993.

KERSTEN, J. R. et al. Activation of adenosine triphosphate-regulated potassium channels: mediation of cellular and organ protection. **Anesthesiology**, v. 88, n. 2, p. 495–513, fev. 1998.

KETCHUM, K. A. et al. A new family of outwardly rectifying potassium channel proteins with two pore domains in tandem. **Nature**, v. 376, n. 6542, p. 690–695, ago. 1995.

KHARASCH, E. D. Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents. **Acta anaesthesiologica Belgica**, v. 47, n. 1, p. 7–14, 1996.

KILB, W. et al. Glycine receptors mediate excitation of subplate neurons in neonatal rat cerebral cortex. **Journal of neurophysiology**, v. 100, n. 2, p. 698–707, ago. 2008.

KINSEY, G. R. et al. Regulatory T cells suppress innate immunity in kidney ischemia-reperfusion injury. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 20, n. 8, p. 1744–1753, ago. 2009.

KINSEY, G. R. et al. Autocrine adenosine signaling promotes regulatory T cell-mediated renal protection. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 23, n. 9, p. 1528–1537, set. 2012.

KINSEY, G. R.; SHARMA, R.; OKUSA, M. D. Regulatory T cells in AKI. **Journal of the**

- American Society of Nephrology : JASN**, v. 24, n. 11, p. 1720–1726, nov. 2013.
- KIRSCH, J.; KUHSE, J.; BETZ, H. Targeting of glycine receptor subunits to gephyrin-rich domains in transfected human embryonic kidney cells. **Molecular and cellular neurosciences**, v. 6, n. 5, p. 450–461, out. 1995.
- KITAGUCHI, K. et al. Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. **Anesthesiology**, v. 79, n. 4, p. 704–709, out. 1993.
- KLECKNER, N. W.; DINGLELINE, R. Requirement for glycine in activation of NMDA-receptors expressed in *Xenopus* oocytes. **Science (New York, N.Y.)**, v. 241, n. 4867, p. 835–837, ago. 1988.
- KRISTIANSEN, S. B. et al. Remote preconditioning reduces ischemic injury in the explanted heart by a KATP channel-dependent mechanism. **American journal of physiology. Heart and circulatory physiology**, v. 288, n. 3, p. H1252-6, mar. 2005.
- KUHSE, J. et al. Alternative splicing generates two isoforms of the alpha 2 subunit of the inhibitory glycine receptor. **FEBS letters**, v. 283, n. 1, p. 73–77, maio 1991.
- LANDONI, G.; FOCHI, O.; TORRI, G. Cardiac protection by volatile anaesthetics: a review. **Current vascular pharmacology**, v. 6, n. 2, p. 108–111, abr. 2008.
- LAU, C. G.; ZUKIN, R. S. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 8, n. 6, p. 413–426, 2007.
- LAZARENKO, R. M. et al. Motoneuronal TASK channels contribute to immobilizing effects of inhalational general anesthetics. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 30, n. 22, p. 7691–7704, jun. 2010.
- LEDERER, W. J.; NICHOLS, C. G.; SMITH, G. L. The mechanism of early contractile failure of isolated rat ventricular myocytes subjected to complete metabolic inhibition. **The Journal of physiology**, v. 413, p. 329–349, jun. 1989.
- LEE, H. T. et al. Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo. **Anesthesiology**, v. 101, n. 6, p. 1313–1324, dez. 2004.
- LERMA, J.; ZUKIN, R. S.; BENNETT, M. V. Glycine decreases desensitization of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors expressed in *Xenopus* oocytes and is required for NMDA responses. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 87, n. 6, p. 2354–2358, mar. 1990.
- LESTER, R. A.; JAHR, C. E. NMDA channel behavior depends on agonist affinity. **The Journal of Neuroscience**, v. 12, n. 2, p. 635 LP – 643, 1 fev. 1992.
- LI, N. et al. Structure of a Pancreatic ATP-Sensitive Potassium Channel. **Cell**, v. 168, n. 1–2,

p. 101- 110.e10, jan. 2017.

LI, R. A. et al. Molecular basis of electrocardiographic ST-segment elevation. **Circulation research**, v. 87, n. 10, p. 837–839, nov. 2000.

LIANG, Q. et al. Positive Allosteric Modulation of Kv Channels by Sevoflurane: Insights into the Structural Basis of Inhaled Anesthetic Action. **PLoS one**, v. 10, n. 11, p. e0143363, 2015.

LICHTIGER, M.; LANDA, J. F.; HIRSCH, J. A. Velocity of tracheal mucus in anesthetized women undergoing gynecologic surgery. **Anesthesiology**, v. 42, n. 6, p. 753–756, jun. 1975.

LINTON, K. J.; HIGGINS, C. F. Structure and function of ABC transporters: the ATP switch provides flexible control. **Pflügers Archiv - European Journal of Physiology**, v. 453, n. 5, p. 555–567, 2007.

LIU, C. et al. Potent activation of the human tandem pore domain K channel TREK1 with clinical concentrations of volatile anesthetics. **Anesthesia and analgesia**, v. 99, n. 6, p. 1715–22, table of contents, dez. 2004.

LIU, L. T.; XU, Y.; TANG, P. Mechanistic insights into xenon inhibition of NMDA receptors from MD simulations. **The journal of physical chemistry. B**, v. 114, n. 27, p. 9010–9016, jul. 2010.

LOCKHART, S. H. et al. Depression of ventilation by desflurane in humans. **Anesthesiology**, v. 74, n. 3, p. 484–488, mar. 1991.

LOLICATO, M. et al. Tetramerization dynamics of C-terminal domain underlies isoform-specific cAMP gating in hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels. **The Journal of biological chemistry**, v. 286, n. 52, p. 44811–44820, dez. 2011.

LOLICATO, M. et al. Cyclic dinucleotides bind the C-linker of HCN4 to control channel cAMP responsiveness. **Nature chemical biology**, v. 10, n. 6, p. 457–462, jun. 2014.

LOLICATO, M. et al. K(2P)2.1 (TREK-1)-activator complexes reveal a cryptic selectivity filter binding site. **Nature**, v. 547, n. 7663, p. 364–368, jul. 2017.

LONG, S. B.; CAMPBELL, E. B.; MACKINNON, R. Crystal structure of a mammalian voltage-dependent Shaker family K⁺ channel. **Science (New York, N.Y.)**, v. 309, n. 5736, p. 897–903, ago. 2005.

LUCIO, L. M. C. et al. [Occupational hazards, DNA damage, and oxidative stress on exposure to waste anesthetic gases]. **Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)**, v. 68, n. 1, p. 33–41, 2018.

LUDWIG, A. et al. A family of hyperpolarization-activated mammalian cation channels. **Nature**, v. 393, n. 6685, p. 587–591, jun. 1998.

LUTZ, L. J.; MILDE, J. H.; MILDE, L. N. The cerebral functional, metabolic, and

hemodynamic effects of desflurane in dogs. **Anesthesiology**, v. 73, n. 1, p. 125–131, jul. 1990.

LYNCH, J. W. Native glycine receptor subtypes and their physiological roles.

Neuropharmacology, v. 56, n. 1, p. 303–309, jan. 2009.

LYNCH, J. W.; CALLISTER, R. J. Glycine receptors: a new therapeutic target in pain pathways. **Current opinion in investigational drugs (London, England : 2000)**, v. 7, n. 1, p. 48–53, jan. 2006.

MACDONALD, J. F. et al. Actions of ketamine, phencyclidine and MK-801 on NMDA receptor currents in cultured mouse hippocampal neurones. **The Journal of physiology**, v. 432, p. 483–508, jan. 1991.

MACDONALD, R. L.; BARKER, J. L. Anticonvulsant and anesthetic barbiturates: different postsynaptic actions in cultured mammalian neurons. **Neurology**, v. 29, n. 4, p. 432–447, abr. 1979.

MALOSIO, M. L. et al. Widespread expression of glycine receptor subunit mRNAs in the adult and developing rat brain. **The EMBO journal**, v. 10, n. 9, p. 2401–2409, set. 1991.

MANNHOLD, R. Structure-activity relationships of K(ATP) channel openers. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 6, n. 10, p. 1031–1047, 2006.

MATTA, B. F. et al. Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane.

Anesthesiology, v. 91, n. 3, p. 677–680, set. 1999.

MATZENBACH, B. et al. Structural analysis of mouse glycine receptor alpha subunit genes. Identification and chromosomal localization of a novel variant. **The Journal of biological chemistry**, v. 269, n. 4, p. 2607–2612, jan. 1994.

MAZZE, R. I.; CALVERLEY, R. K.; SMITH, N. T. Inorganic fluoride nephrotoxicity: prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. **Anesthesiology**, v. 46, n. 4, p. 265–271, abr. 1977.

MAZZE, R. I.; COUSINS, M. J.; BARR, G. A. Renal effects and metabolism of isoflurane in man. **Anesthesiology**, v. 40, n. 6, p. 536–542, jun. 1974.

MAZZE, R. I.; SHUE, G. L.; JACKSON, S. H. Renal dysfunction associated with methoxyflurane anesthesia. A randomized, prospective clinical evaluation. **JAMA**, v. 216, n. 2, p. 278–288, abr. 1971.

MCDEARMID, J. R.; LIAO, M.; DRAPEAU, P. Glycine receptors regulate interneuron differentiation during spinal network development. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 25, p. 9679–9684, jun. 2006.

MCPHERSON, C. D.; PIERCE, G. N.; COLE, W. C. Ischemic cardioprotection by ATP-

- sensitive K⁺ channels involves high-energy phosphate preservation. **The American journal of physiology**, v. 265, n. 5 Pt 2, p. H1809-18, nov. 1993.
- MELDRUM, B. Pharmacology of GABA. **Clinical Neuropharmacology**, v. 5, n. 3, p. 293–316, 1982.
- MELDRUM, B. S. Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology. **The Journal of Nutrition**, v. 130, n. 4, p. 1007S-1015S, 1 abr. 2000.
- MENNERICK, S. et al. Effect of Nitrous Oxide on Excitatory and Inhibitory Synaptic Transmission in Hippocampal Cultures. **The Journal of Neuroscience**, v. 18, n. 23, p. 9716 LP – 9726, 1 dez. 1998.
- MILETICH, D. J. et al. Absence of autoregulation of cerebral blood flow during halothane and enflurane anesthesia. **Anesthesia and analgesia**, v. 55, n. 1, p. 100–109, 1976.
- MILLER, A. N.; LONG, S. B. Crystal structure of the human two-pore domain potassium channel K2P1. **Science (New York, N.Y.)**, v. 335, n. 6067, p. 432–436, jan. 2012.
- MILLER, P. S.; ARICESCU, A. R. Crystal structure of a human GABAA receptor. **Nature**, v. 512, n. 7514, p. 270–275, ago. 2014.
- MISLER, S.; GIEBISCH, G. ATP-sensitive potassium channels in physiology, pathophysiology, and pharmacology. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 1, n. 1, p. 21–33, out. 1992.
- MONYER, H. et al. Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes. **Science (New York, N.Y.)**, v. 256, n. 5060, p. 1217–1221, maio 1992.
- MORAN, W. H. J. et al. THE RELATIONSHIP OF ANTIDIURETIC HORMONE SECRETION TO SURGICAL STRESS. **Surgery**, v. 56, p. 99–108, jul. 1964.
- MOSS, G. W.; LIEB, W. R.; FRANKS, N. P. Anesthetic inhibition of firefly luciferase, a protein model for general anesthesia, does not exhibit pressure reversal. **Biophysical journal**, v. 60, n. 6, p. 1309–1314, dez. 1991.
- MUNSHI, R. et al. MCP-1 gene activation marks acute kidney injury. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 22, n. 1, p. 165–175, jan. 2011.
- MURRY, C. E.; JENNINGS, R. B.; REIMER, K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. **Circulation**, v. 74, n. 5, p. 1124–1136, nov. 1986.
- MUSTAFA, A. K.; GADALLA, M. M.; SNYDER, S. H. Signaling by gasotransmitters. **Science signaling**, v. 2, n. 68, p. re2, abr. 2009.
- NATTEL, S. et al. pH-dependent electrophysiological effects of quinidine and lidocaine on canine cardiac purkinje fibers. **Circulation research**, v. 48, n. 1, p. 55–61, jan. 1981.

NEIGH, J. L.; GARMAN, J. K.; HARP, J. R. The electroencephalographic pattern during anesthesia with ethrane: effects of depth of anesthesia, PaCO₂, and nitrous oxide.

Anesthesiology, v. 35, n. 5, p. 482–487, nov. 1971.

NEVIAN, T.; SAKMANN, B. Single Spine Ca²⁺ Signals Evoked by Coincident EPSPs and Backpropagating Action Potentials in Spiny Stellate Cells of Layer 4 in the Juvenile Rat Somatosensory Barrel Cortex. **The Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 7, p. 1689 LP – 1699, 18 fev. 2004.

NICHOLS, C. G. et al. Adenosine diphosphate as an intracellular regulator of insulin secretion. **Science (New York, N.Y.)**, v. 272, n. 5269, p. 1785–1787, jun. 1996.

NICHOLS, C. G.; LOPATIN, A. N. Inward rectifier potassium channels. **Annual review of physiology**, v. 59, p. 171–191, 1997.

NICKALLS, R. W. D.; MAPLESON, W. W. Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. **British journal of anaesthesia**, v. 91, n. 2, p. 170–174, ago. 2003.

NICOLL, R. A.; MADISON, D. V. General anesthetics hyperpolarize neurons in the vertebrate central nervous system. **Science (New York, N.Y.)**, v. 217, n. 4564, p. 1055–1057, set. 1982.

NISHINA, K. et al. Oral clonidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for tracheal intubation in children. **Anesthesiology**, v. 87, n. 6, p. 1324–1327, dez. 1997.

NJOKU, D. et al. Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: association between protein acylation and hepatic injury. **Anesthesia and analgesia**, v. 84, n. 1, p. 173–178, jan. 1997.

NJOKU, D. B. et al. Autoantibodies associated with volatile anesthetic hepatitis found in the sera of a large cohort of pediatric anesthesiologists. **Anesthesia and analgesia**, v. 94, n. 2, p. 243–9, table of contents, fev. 2002.

NOMA, A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. **Nature**, v. 305, n. 5930, p. 147–148, set. 1983.

NOTOMI, T.; SHIGEMOTO, R. Immunohistochemical localization of Ih channel subunits, HCN1-4, in the rat brain. **The Journal of comparative neurology**, v. 471, n. 3, p. 241–276, abr. 2004.

NOVELLA ROMANELLI, M. et al. HCN Channels Modulators: The Need for Selectivity. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 16, n. 16, p. 1764–1791, 2016.

O’ROURKE, B. Myocardial K(ATP) channels in preconditioning. **Circulation research**, v.

87, n. 10, p. 845–855, nov. 2000.

OAKLEY, S. et al. Recognition of anesthetic barbiturates by a protein binding site: a high resolution structural analysis. **PloS one**, v. 7, n. 2, p. e32070, 2012.

OBAL, D. et al. Post-conditioning by a short administration of desflurane reduced renal reperfusion injury after differing of ischaemia times in rats. **British journal of anaesthesia**, v. 97, n. 6, p. 783—791, 2006.

OERTEL, J. et al. A Novel Glycine Receptor β Subunit Splice Variant Predicts an Unorthodox Transmembrane Topology: ASSEMBLY INTO HETEROMERIC RECEPTOR COMPLEXES*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 5, p. 2798–2807, 2007.

ORIE, N. N. et al. Ca^{2+} /calcineurin regulation of cloned vascular K ATP channels: crosstalk with the protein kinase A pathway. **British journal of pharmacology**, v. 157, n. 4, p. 554–564, jun. 2009.

ORSER, B. A.; PENNEFATHER, P. S.; MACDONALD, J. F. Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. **Anesthesiology**, v. 86, n. 4, p. 903–917, abr. 1997.

PAOLETTI, P.; BELLONE, C.; ZHOU, Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 14, n. 6, p. 383–400, 2013.

PARK, B. M. et al. Cardioprotective effects of angiotensin III against ischemic injury via the AT2 receptor and KATP channels. **Physiological reports**, v. 1, n. 6, p. e00151, nov. 2013.

PATEL, A. J. et al. Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background K^{+} channels. **Nature neuroscience**, v. 2, n. 5, p. 422–426, maio 1999.

PEDROARENA, C. M.; KAMPHAUSEN, S. Glycinergic synaptic currents in the deep cerebellar nuclei. **Neuropharmacology**, v. 54, n. 5, p. 784–795, abr. 2008.

PELTONIEMI, M. A. et al. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. **Clinical pharmacokinetics**, v. 55, n. 9, p. 1059–1077, set. 2016.

PLANT, L. D. A Role for K^{2P} Channels in the Operation of Somatosensory Nociceptors. **Frontiers in molecular neuroscience**, v. 5, p. 21, 2012.

POPESCU, G. et al. Reaction mechanism determines NMDA receptor response to repetitive stimulation. **Nature**, v. 430, n. 7001, p. 790–793, ago. 2004.

PRECKEL, B.; BOLTEN, J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. **Best practice & research. Clinical anaesthesiology**, v. 19, n. 3, p. 331–348, set. 2005.

PRIBILLA, I. et al. The atypical M2 segment of the beta subunit confers picrotoxinin

- resistance to inhibitory glycine receptor channels. **The EMBO journal**, v. 11, n. 12, p. 4305–4311, dez. 1992.
- QUINN, K. V.; GIBLIN, J. P.; TINKER, A. Multisite phosphorylation mechanism for protein kinase A activation of the smooth muscle ATP-sensitive K⁺ channel. **Circulation research**, v. 94, n. 10, p. 1359–1366, maio 2004.
- RAMAKRISHNAN, N. A. et al. HCN1 and HCN2 proteins are expressed in cochlear hair cells: HCN1 can form a ternary complex with protocadherin 15 CD3 and F-actin-binding filamin A or can interact with HCN2. **The Journal of biological chemistry**, v. 287, n. 45, p. 37628–37646, nov. 2012.
- RAPHAEL, J. H. et al. Recovery of respiratory ciliary function after depression by inhalation anaesthetic agents: an in vitro study using nasal turbinate explants. **British journal of anaesthesia**, v. 76, n. 6, p. 854–859, jun. 1996.
- REES, M. I. et al. Isoform Heterogeneity of the Human Gephyrin Gene (GPHN), Binding Domains to the Glycine Receptor, and Mutation Analysis in Hyperekplexia*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 27, p. 24688–24696, 2003.
- REICH, D. L.; SILVAY, G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. **Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie**, v. 36, n. 2, p. 186–197, mar. 1989.
- REIZ, S. et al. Isoflurane--a powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. **Anesthesiology**, v. 59, n. 2, p. 91–97, ago. 1983.
- ROBINSON, D. H.; TOLEDO, A. H. Historical Development of Modern Anesthesia. **Journal of Investigative Surgery**, v. 25, n. 3, p. 141–149, 22 maio 2012.
- RODRIGO, G. C.; STANDEN, N. B. ATP-sensitive potassium channels. **Current pharmaceutical design**, v. 11, n. 15, p. 1915–1940, 2005.
- ROIZEN, M. F.; HERRIGAN, R. W.; FRAZER, B. M. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision--MAC BAR. **Anesthesiology**, v. 54, n. 5, p. 390–398, maio 1981.
- RUSSO, H.; BRESSOLLE, F. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of thiopental. **Clinical pharmacokinetics**, v. 35, n. 2, p. 95–134, ago. 1998.
- SAFAEE, M.-H.; SEPIDKAR, A.; EFTEKHARIAN, H. R. Hemodynamic variation following induction and tracheal intubation--thiopental vs propofol. **Middle East journal of anaesthesiology**, v. 19, n. 3, p. 603–610, out. 2007.
- SAH, P.; HESTRIN, S.; NICOLL, R. A. Properties of excitatory postsynaptic currents recorded in vitro from rat hippocampal interneurons. **The Journal of Physiology**, v. 430, n.

1, p. 605–616, 1 nov. 1990.

SAHINOVIC, M. M.; STRUYS, M. M. R. F.; ABSALOM, A. R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. **Clinical pharmacokinetics**, v. 57, n. 12, p. 1539–1558, dez. 2018.

SAKURA, H. et al. Cloning and functional expression of the cDNA encoding a novel ATP-sensitive potassium channel subunit expressed in pancreatic beta-cells, brain, heart and skeletal muscle. **FEBS letters**, v. 377, n. 3, p. 338–344, dez. 1995.

SANDERS, R. D.; WEIMANN, J.; MAZE, M. Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. **Anesthesiology**, v. 109, n. 4, p. 707–722, out. 2008.

SANTORO, B. et al. Identification of a gene encoding a hyperpolarization-activated pacemaker channel of brain. **Cell**, v. 93, n. 5, p. 717–729, maio 1998.

SANTORO, B. et al. Molecular and functional heterogeneity of hyperpolarization-activated pacemaker channels in the mouse CNS. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 20, n. 14, p. 5264–5275, jul. 2000.

SARTON, E. et al. Acute pain and central nervous system arousal do not restore impaired hypoxic ventilatory response during sevoflurane sedation. **Anesthesiology**, v. 85, n. 2, p. 295–303, ago. 1996.

SCAIN, A.-L. et al. Glycine release from radial cells modulates the spontaneous activity and its propagation during early spinal cord development. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 30, n. 1, p. 390–403, jan. 2010.

SHELLER, M. S. et al. Cerebral effects of sevoflurane in the dog: comparison with isoflurane and enflurane. **British journal of anaesthesia**, v. 65, n. 3, p. 388–392, set. 1990.

SCHMIEDEN, V.; KUHSE, J.; BETZ, H. Agonist pharmacology of neonatal and adult glycine receptor alpha subunits: identification of amino acid residues involved in taurine activation. **The EMBO journal**, v. 11, n. 6, p. 2025–2032, jun. 1992.

SCHNIDER, T. W. et al. The Safety of Target-Controlled Infusions. **Anesthesia and analgesia**, v. 122, n. 1, p. 79–85, jan. 2016.

SCHORGE, S.; COLQUHOUN, D. Studies of NMDA receptor function and stoichiometry with truncated and tandem subunits. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 23, n. 4, p. 1151–1158, fev. 2003.

SCOTT, W. A.; WHITWAM, J. G.; WILKINSON, R. T. Choice reaction time. A method of measuring postoperative psychomotor performance decrements. **Anaesthesia**, v. 38, n. 12, p. 1162–1168, dez. 1983.

SEEBURG, P. H. et al. The NMDA receptor channel: molecular design of a coincidence

detector. **Recent progress in hormone research**, v. 50, p. 19–34, 1995.

SHEN, K. Z.; NORTH, R. A.; SURPRENANT, A. Potassium channels opened by noradrenaline and other transmitters in excised membrane patches of guinea-pig submucosal neurones. **The Journal of physiology**, v. 445, p. 581–599, jan. 1992.

SHYNG, S.; FERRIGNI, T.; NICHOLS, C. G. Regulation of KATP channel activity by diazoxide and MgADP. Distinct functions of the two nucleotide binding folds of the sulfonylurea receptor. **The Journal of general physiology**, v. 110, n. 6, p. 643–654, dez. 1997.

SHYNG, S.; NICHOLS, C. G. Octameric stoichiometry of the KATP channel complex. **The Journal of general physiology**, v. 110, n. 6, p. 655–664, dez. 1997.

SIEGELBAUM, S. A.; CAMARDO, J. S.; KANDEL, E. R. Serotonin and cyclic AMP close single K⁺ channels in Aplysia sensory neurones. **Nature**, v. 299, n. 5882, p. 413–417, set. 1982.

SIGEL, E.; STEINMANN, M. E. Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. **The Journal of biological chemistry**, v. 287, n. 48, p. 40224–40231, nov. 2012.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2009.

SIROIS, J. E. et al. The TASK-1 two-pore domain K⁺ channel is a molecular substrate for neuronal effects of inhalation anesthetics. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 20, n. 17, p. 6347–6354, set. 2000.

SJÖGREN, D.; LINDAHL, S. G.; SOLLEVI, A. Ventilatory responses to acute and sustained hypoxia during isoflurane anesthesia. **Anesthesia and analgesia**, v. 86, n. 2, p. 403–409, fev. 1998.

SOBOLEVSKY, A. I.; ROSCONI, M. P.; GOUAUX, E. X-ray structure, symmetry and mechanism of an AMPA-subtype glutamate receptor. **Nature**, v. 462, n. 7274, p. 745–756, dez. 2009.

SONG, J. H. et al. Isoflurane via TGF-beta1 release increases caveolae formation and organizes sphingosine kinase signaling in renal proximal tubules. **American journal of physiology. Renal physiology**, v. 298, n. 4, p. F1041-50, abr. 2010.

SONG, W.; CHATTIPAKORN, S. C.; MCMAHON, L. L. Glycine-gated chloride channels depress synaptic transmission in rat hippocampus. **Journal of neurophysiology**, v. 95, n. 4, p. 2366–2379, abr. 2006.

SONG, Y.-S. et al. Anesthetic effect and safety of sevoflurane combined with propofol in removing tracheobronchial foreign bodies in children. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 24, n. 21, p. 11315–11322, nov. 2020.

- SOUBHIA, A. F. et al. Effects of the inhalational anesthetics halothane and sevoflurane on an experimental model of hepatic injury. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, n. 5, p. 597–603, 2011.
- SOUZA, K. M. et al. Occupational exposure to anesthetics leads to genomic instability, cytotoxicity and proliferative changes. **Mutation research**, v. 791–792, p. 42–48, 2016.
- SPENCER, E. M.; WILLATTS, S. M.; PRYS-ROBERTS, C. Plasma inorganic fluoride concentrations during and after prolonged (greater than 24 h) isoflurane sedation: effect on renal function. **Anesthesia and analgesia**, v. 73, n. 6, p. 731–737, dez. 1991.
- SPRUCE, A. E.; STANDEN, N. B.; STANFIELD, P. R. Voltage-dependent ATP-sensitive potassium channels of skeletal muscle membrane. **Nature**, v. 316, n. 6030, p. 736–738, ago. 1985.
- STANDEN, N. B. et al. Hyperpolarizing vasodilators activate ATP-sensitive K⁺ channels in arterial smooth muscle. **Science (New York, N.Y.)**, v. 245, n. 4914, p. 177–180, jul. 1989.
- STANSKI, D. R.; MAITRE, P. O. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopental: the effect of age revisited. **Anesthesiology**, v. 72, n. 3, p. 412–422, mar. 1990.
- STRÄTLING, M. W. M. The history of “modern” anesthesia technology - A critical reappraisal: Part I: Key criteria of “modern” anesthesia: Technology and professionalism definitions, backgrounds and a short introduction to a changing evidence-base. **Journal of anesthesia history**, v. 6, n. 3, p. 101–109, set. 2020.
- STRUYS, M.; ABSALOM, A. R.; SHAFER, S. L. Intravenous drug delivery systems. In: GROPPER, M. A. et al. (Eds.). **Miller’s Anesthesia**. 9. ed. Philadelphia: Elsevier, 2020. p. 747–791.
- SUN, H.-S. et al. Neuronal K(ATP) channels mediate hypoxic preconditioning and reduce subsequent neonatal hypoxic-ischemic brain injury. **Experimental neurology**, v. 263, p. 161–171, jan. 2015.
- SUN, H.; FENG, Z. Neuroprotective role of ATP-sensitive potassium channels in cerebral ischemia. **Acta pharmacologica Sinica**, v. 34, n. 1, p. 24–32, jan. 2013.
- SUZUKI, M. et al. Functional roles of cardiac and vascular ATP-sensitive potassium channels clarified by Kir6.2-knockout mice. **Circulation research**, v. 88, n. 6, p. 570–577, mar. 2001.
- SUZUKI, M. et al. Role of sarcolemmal K(ATP) channels in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in mice. **The Journal of clinical investigation**, v. 109, n. 4, p. 509–516, fev. 2002.
- TALLEY, E. M.; BAYLISS, D. A. Modulation of TASK-1 (Kcnk3) and TASK-3 (Kcnk9) potassium channels: volatile anesthetics and neurotransmitters share a molecular site of

- action. **The Journal of biological chemistry**, v. 277, n. 20, p. 17733–17742, maio 2002.
- TARASKA, J. W. et al. Mapping the structure and conformational movements of proteins with transition metal ion FRET. **Nature methods**, v. 6, n. 7, p. 532–537, jul. 2009.
- TEKELI, A. E. et al. Comparison of dexmedetomidine-propofol and ketamine-propofol administration during sedation-guided upper gastrointestinal system endoscopy. **Medicine**, v. 99, n. 49, p. e23317, dez. 2020.
- TEREJKO, K. et al. The C loop at the orthosteric binding site is critically involved in GABAA receptor gating. **Neuropharmacology**, v. 166, p. 107903, 2020.
- TERRIET, M. F. et al. Which is most pungent: isoflurane, sevoflurane or desflurane? **British journal of anaesthesia**, v. 85, n. 2, p. 305–307, ago. 2000.
- TINKER, A.; AZIZ, Q.; THOMAS, A. The role of ATP-sensitive potassium channels in cellular function and protection in the cardiovascular system. **British journal of pharmacology**, v. 171, n. 1, p. 12–23, jan. 2014.
- TINKLENBERG, J. A. et al. Analysis of anesthetic action on the potassium channels of the Shaker mutant of *Drosophila*. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 625, p. 532–539, 1991.
- TORRI, G. Inhalation anesthetics: a review. **Minerva anestesologica**, v. 76, n. 3, p. 215–228, mar. 2010.
- TRAYNELIS, S. F. et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. **Pharmacological reviews**, v. 62, n. 3, p. 405–496, set. 2010.
- TRUBE, G.; HESCHELER, J. Inward-rectifying channels in isolated patches of the heart cell membrane: ATP-dependence and comparison with cell-attached patches. **Pflugers Archiv : European journal of physiology**, v. 401, n. 2, p. 178–184, jun. 1984.
- TRUSSELL, L. O.; ZHANG, S.; RAMANT, I. M. Desensitization of AMPA receptors upon multiquantal neurotransmitter release. **Neuron**, v. 10, n. 6, p. 1185–1196, 1993.
- TUCKER, S. J. et al. Molecular determinants of KATP channel inhibition by ATP. **The EMBO journal**, v. 17, n. 12, p. 3290–3296, jun. 1998.
- TURECEK, R.; TRUSSELL, L. O. Presynaptic glycine receptors enhance transmitter release at a mammalian central synapse. **Nature**, v. 411, n. 6837, p. 587–590, maio 2001.
- UCHIDA, I. et al. Etomidate potentiation of GABAA receptor gated current depends on the subunit composition. **Neuroscience letters**, v. 185, n. 3, p. 203–206, fev. 1995.
- UEDA, I.; KAMAYA, H. Kinetic and thermodynamic aspects of the mechanism of general anesthesia in a model system of firefly luminescence in vitro. **Anesthesiology**, v. 38, n. 5, p. 425–436, maio 1973.

- ULBRICH, M. H.; ISACOFF, E. Y. Subunit counting in membrane-bound proteins. **Nature Methods**, v. 4, n. 4, p. 319–321, 2007.
- VAN PELT, F. N.; KENNA, J. G. Formation of trifluoroacetylated protein antigens in cultured rat hepatocytes exposed to halothane in vitro. **Biochemical pharmacology**, v. 48, n. 3, p. 461–471, ago. 1994.
- VASSALLE, M.; KOTAKE, H.; LIN, C. I. Pacemaker current, membrane resistance, and K⁺ in sheep cardiac Purkinje fibres. **Cardiovascular research**, v. 26, n. 4, p. 383–391, abr. 1992.
- VENKATESH, N.; LAMP, S. T.; WEISS, J. N. Sulfonylureas, ATP-sensitive K⁺ channels, and cellular K⁺ loss during hypoxia, ischemia, and metabolic inhibition in mammalian ventricle. **Circulation research**, v. 69, n. 3, p. 623–637, set. 1991.
- VOLIANSKIS, A. et al. Long-term potentiation and the role of N-methyl-d-aspartate receptors. **Brain Research**, v. 1621, p. 5–16, 2015.
- WAHL-SCHOTT, C.; FENSKE, S.; BIEL, M. HCN channels: new roles in sinoatrial node function. **Current opinion in pharmacology**, v. 15, p. 83–90, abr. 2014.
- WAINGER, B. J. et al. Molecular mechanism of cAMP modulation of HCN pacemaker channels. **Nature**, v. 411, n. 6839, p. 805–810, jun. 2001.
- WALLNER, M.; LINDEMEYER, A.; OLSEN, R. GABAA receptor Physiology and Pharmacology. **Oxford Handbook Online**, n. Neuroscience, Molecular and Cellular Systems, 2018.
- WASEEM, T. V; FEDOROVICH, S. V. Presynaptic glycine receptors influence plasma membrane potential and glutamate release. **Neurochemical research**, v. 35, n. 8, p. 1188–1195, ago. 2010.
- WATANABE, E.; AKAGI, H. Distribution patterns of mRNAs encoding glycine receptor channels in the developing rat spinal cord. **Neuroscience Research**, v. 23, n. 4, p. 377–382, 1995.
- WATKINS, C. S.; MATHIE, A. A non-inactivating K⁺ current sensitive to muscarinic receptor activation in rat cultured cerebellar granule neurons. **The Journal of physiology**, v. 491 (Pt 2, n. Pt 2, p. 401–412, mar. 1996.
- WAUD, B. E.; WAUD, D. R. Effects of volatile anesthetics on directly and indirectly stimulated skeletal muscle. **Anesthesiology**, v. 50, n. 2, p. 103–110, fev. 1979.
- WHEELER, D. M. et al. Volatile anesthetic effects on sarcoplasmic reticulum Ca content and sarcolemmal Ca flux in isolated rat cardiac cell suspensions. **Anesthesiology**, v. 80, n. 2, p. 372–382, fev. 1994.
- XIAO, J. et al. Molecular and functional analysis of hyperpolarisation-activated nucleotide-

- gated (HCN) channels in the enteric nervous system. **Neuroscience**, v. 129, n. 3, p. 603–614, 2004.
- XU, T.-L.; GONG, N. Glycine and glycine receptor signaling in hippocampal neurons: diversity, function and regulation. **Progress in neurobiology**, v. 91, n. 4, p. 349–361, ago. 2010.
- YAMADA, M. et al. Sulphonylurea receptor 2B and Kir6.1 form a sulphonylurea-sensitive but ATP-insensitive K⁺ channel. **The Journal of physiology**, v. 499 (Pt 3, n. Pt 3, p. 715–720, mar. 1997.
- YANG, C. Y. et al. Hemodynamic responses of thiopental and propofol in different-aged patients during endotracheal intubation. **Chang Gung medical journal**, v. 24, n. 6, p. 376–382, jun. 2001.
- YAO, Y. et al. Molecular mechanism of ligand recognition by NR3 subtype glutamate receptors. **The EMBO journal**, v. 27, n. 15, p. 2158–2170, ago. 2008.
- YE, L. et al. Sevoflurane enhances neuromuscular blockade by increasing the sensitivity of skeletal muscle to neuromuscular blockers. **International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology**, v. 7, n. 4, p. 172–177, 2015.
- YELLEN, G. et al. Mutations affecting internal TEA blockade identify the probable pore-forming region of a K⁺ channel. **Science (New York, N.Y.)**, v. 251, n. 4996, p. 939–942, fev. 1991.
- YELLON, D. M.; DOWNEY, J. M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. **Physiological reviews**, v. 83, n. 4, p. 1113–1151, out. 2003.
- YU, F. H. et al. Overview of molecular relationships in the voltage-gated ion channel superfamily. **Pharmacological reviews**, v. 57, n. 4, p. 387–395, dez. 2005.
- YUZAKI, M.; ARICESCU, A. R. A GluD Coming-Of-Age Story. **Trends in neurosciences**, v. 40, n. 3, p. 138–150, mar. 2017.
- ZAGOTTA, W. N. et al. Structural basis for modulation and agonist specificity of HCN pacemaker channels. **Nature**, v. 425, n. 6954, p. 200–205, set. 2003.
- ZHANG, L.-H. et al. Glycine uptake regulates hippocampal network activity via glycine receptor-mediated tonic inhibition. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 33, n. 3, p. 701–711, fev. 2008.
- ZHANG, Y. et al. Glycine receptors mediate part of the immobility produced by inhaled anesthetics. **Anesthesia and analgesia**, v. 96, n. 1, p. 97–101, table of contents, jan. 2003.
- ZHAO, Z. et al. Pre-treatment of a single high-dose of atorvastatin provided cardioprotection

in different ischaemia/reperfusion models via activating mitochondrial KATP channel.

European journal of pharmacology, v. 751, p. 89–98, mar. 2015.

ZHU, S. et al. Structure of a human synaptic GABA(A) receptor. **Nature**, v. 559, n. 7712, p. 67–72, jul. 2018.

ZILBERBERG, N. et al. Opening and closing of KCNKO potassium leak channels is tightly regulated. **The Journal of general physiology**, v. 116, n. 5, p. 721–734, nov. 2000.

ZINGMAN, L. V et al. Exercise-induced expression of cardiac ATP-sensitive potassium channels promotes action potential shortening and energy conservation. **Journal of molecular and cellular cardiology**, v. 51, n. 1, p. 72–81, jul. 2011.

ZORUMSKI, C. F.; IZUMI, Y. NMDA receptors and metaplasticity: Mechanisms and possible roles in neuropsychiatric disorders. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 36, n. 3, p. 989–1000, 2012.