

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

MARIANA REINES BEVILAQUA SULLAVAN

**Uretano e estados do tipo sono em roedores: revisão  
sistemática**

Instituto de Ciências Biológicas

Universidade Federal de Minas Gerais

Maio/2022

MARIANA REINES BEVILAQUA SULLAVAN

**Uretano e estados do tipo sono em roedores: revisão  
sistemática**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em neurociências do Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Área de concentração: neurociências básicas

Orientador: Prof. Dr. Cleiton Lopes Aguiar

Instituto de Ciências Biológicas

Universidade Federal de Minas Gerais

Maio/2022

043 Sullavan, Mariana Reines Bevilaqua.  
Uretano e estados do tipo sono em roedores: revisão sistemática  
[manuscrito] / Mariana Reines Bevilaqua Sullavan. – 2022.  
52 f.: il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Cleiton Lopes Aguiar.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de  
Ciências Biológicas. Programa de Pós-graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Uretana. 3. Sono. 4. Anestesia Geral. I. Aguiar, Cleiton  
Lopes. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências  
Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

## **ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DA ALUNA**

### **MARIANA REINES BEVILAQUA SULLAVAN**

Realizou-se, no dia 27 de abril de 2022, às 08:30 horas, na sala virtual, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 237ª defesa de dissertação, intitulada *Uretano e estados do tipo sono em roedores: revisão sistemática*, apresentada por MARIANA REINES BEVILAQUA SULLAVAN, número de registro 2020675131, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Cleiton Lopes Aguiar - Orientador (UFMG), Prof(a). Nicolas Gustavo Guyon (ESPCI Paris - Université PSL), Prof(a). Matheus Teixeira Rossignoli (USP), Prof(a). Fabricio de Araújo Moreira (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação: Aprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 27 de abril de 2022.

Carlos Magno Machado Dias - Secretário(a)

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Prof(a). Cleiton Lopes Aguiar ( Doutor )

Prof(a). Nicolas Gustavo Guyon ( Doutor )

Prof(a). Matheus Teixeira Rossignoli ( Doutor )

Prof(a). Fabricio de Araújo Moreira ( Doutor )

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus, à quem devo toda a minha conquista e por enviar anjos à minha jornada para me ajudar;

ao meu orientador, Prof. Dr Cleiton Lopes Aguiar, pela sua orientação segura, por sua paciência, sabedoria e estímulo;

à minha mãe Eliete, pelo apoio e carinho, por aguentar meus choros e meus sorrisos sem fins;

à minha prima, Flaviane, pelo incentivo, ajuda e por sanar minhas intermináveis dúvidas;

a todos que, direta ou indiretamente, estiveram envolvidos na realização deste sonho: meu muito obrigada.

“Então, o senhor Deus fez Adão cair em profundo sono e, enquanto este dormia, retirou-lhe parte de um dos lados corpo e uma costela, e fechou o lugar com carne”.

Gênesis 2:21

## RESUMO

Anestesia é um aspecto importante nas pesquisas do sono. Os anestésicos gerais produzem uma variedade de estados cerebrais com diversas alterações fisiológicas e autonômicas. O Uretano é um anestésico geral usado atualmente para fins de pesquisas em animais de laboratório, que produz uma alternância cíclica e espontânea entre os estados cerebrais semelhantes ao sono REM e NREM que são similares aqueles observados no sono natural. Assim, o objetivo do presente estudo foi revisar sistematicamente a literatura a respeito das alterações do tipo sono em roedores anestesiados com Uretano, tanto nos aspectos autonômicos e fisiológicos quanto eletroencefalográficos. Foi realizada uma revisão sistemática do banco de dados *pubmed* com os descritores “*Uretane*” e “*sleep*”. Os resultados evidenciaram semelhança entre os estados de sono induzidos pelo Uretano com aqueles do sono natural, similaridade das suas alterações autonômicas e fisiológicas e semelhança entre as alternâncias dos estados eletroencefalográficos. A partir dos resultados encontrados, conclui-se que o Uretano induz um estado semelhante ao sono natural sendo um anestésico geral adequado para o estudo do sono e de suas alterações autonômicas, mostrando a importância da escolha adequada do anestésico geral para as pesquisas do sono.

**PALAVRAS-CHAVE:** Uretano; sono; anestesia geral.

## **ABSTRACT**

Anesthesia is an important aspect of sleep research. General anesthetics produce a variety of brain states with diverse physiological and autonomic changes. Urethane is a general anesthetic currently used for research purposes in laboratory animals, which produces a cyclic and spontaneous alternation between REM and NREM sleep-like brain states that are similar to those observed in natural sleep. Thus, the aim of the present research was to systematically review the literature on sleep-type alterations in urethane-anesthetized rodents, both in terms of autonomic, physiological and electroencephalographic aspects. A systematic review of the pubmed database was carried out with the descriptors "Uretane" and "sleep". The results showed similarity between the sleep states induced by Urethane with those of natural sleep, similarity of their autonomic and physiological changes and similarity between the alternations of electroencephalographic states. From the results found, it is concluded that Urethane induces a state similar to natural sleep, being a general anesthetic suitable for the study of sleep and of its autonomic changes, showing the importance of the adequate choice of general anesthetic for sleep research.

**KEYWORDS:** Urethane; sleep; general anesthesia.



## LISTA DE ABREVIACOES

A5: rea noradrenrgica 5 da ponte

ACh: acetilcolina

AMPA: alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazole-4-acido proprionico.

Ca<sup>++</sup>: cálcio

CAM: concentração alveolar mínima

EC50: metade da concentração efetiva máxima

EEG: eletroencefalograma

g/kg: grama por quilo de peso corporal

GABA: cido gama aminobutrico

IP: intraperitoneal

Irpm: incursoes respiratórias por minuto

IV: intravenosa

K<sup>+</sup>: potássio

LC: locus coeruleus

nACh: receptores nicotínicos neuronais de acetilcolina

NMDA: N-metil-D-aspartato

NREM: non rapid eye movement

REM: rapid eye moviment

SNC: sistema nervoso central

SRAA: sistema reticular ativador ascendente

SWS: sono de ondas lentas (slow-wave sleep)

TMN: núcleos tuberomamilares

VLPO: núcleos propticos ventrolaterais

VTA: rea tegmental ventral

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	11
1.1. O SONO.....	11
1.1.1. O sono REM e o sono NREM.....	11
1.1.2. Mecanismos do sono.....	15
1.1.3. O sistema reticular ativador ascendente .....	17
1.2. A ANESTESIA.....	18
1.2.1. Aspectos históricos .....	18
1.2.2. Mecanismos de ação dos anestésicos gerais.....	18
1.2.3. Sono e anestesia.....	19
1.3. O URETANO.....	19
1.3.1. Aspectos históricos do Uretano.....	20
1.3.2. Farmacocinética do Uretano.....	20
1.3.3. Uretano e neurotransmissores.....	21
1.3.4. Efeitos do Uretano sobre a excitabilidade de membrana e atividade de neurônios.....	26
1.4. PROBLEMA DE PESQUISA.....	27
<b>2. MÉTODOS E METODOLOGIA</b> .....	27
<b>3. RESULTADOS</b> .....	30
3.1. BANCO DE DADOS E SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	30
3.2. DOSES E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DO URETANO .....	32
3.3. OBJETIVO E RESULTADO DOS ESTUDOS COMPILADOS .....	32
3.3.1. Uretano e Cetamina .....	32
3.3.2. Temperatura cerebral e alternância entre os estados cerebrais ...	32
3.3.3. Relação entre o Uretano e o sono natural .....	33
3.3.4. Relação entre fármacos e estados do tipo sono .....	35
3.3.5. Respostas autonômicas nos estados do tipo sono do Uretano .....	36
3.3.6. Conectividade cerebral e estados corticais .....	38
<b>4. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	39
<b>5. CONCLUSÃO</b> .....	40
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b> .....	41
<b>7. APÊNDICE</b> .....	46

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. O SONO

O sono é um estado natural, reversível e de redução da resposta aos estímulos externos e perda da consciência, podendo ocupar até um terço da vida dos seres vivos. Na mitologia grega, o sono era visto como um estado próximo à morte em que as memórias seriam esquecidas. Segundo Aristóteles, este estado era visto como “a fronteira entre o vivo e o não-vivo (...)”. Assim, os antigos gregos não atribuíam uma funcionalidade ao estado de sono, diferentemente da civilização islâmica, que em 1025 DC já conferia ao sono diversos benefícios como a renovação das funções corporais e o bem estar mental. Além disso, outro aspecto importante do mundo islâmico foi a associação da saúde mental ao sono.

As investigações das suas possíveis funções na consolidação da memória começaram apenas em 1924. Além da consolidação da memória e aprendizagem, o estado de sono apresenta diversas outras funções vitais, como a conservação de energia, a limpeza de metabólitos no encéfalo, a modulação da resposta imune, a cognição e a performance mental, a modulação de estados emocionais, assim como a regulação do metabolismo energético e da regulação de hormônios como leptina, grelina, glicocorticóides, dentre outros. Já a relevância funcional de cada estado do sono e sua transição continua desconhecida.

#### 1.1.1. O sono REM e o sono NREM:

Nathaniel Kleitman, professor emérito da Universidade de Chicago, foi o pioneiro nas pesquisas no sono e descobridor do sono REM (do inglês, *rapid eye movement*). Em seu estudo publicado em 1953, Kleitman descreveu alterações oculares identificadas durante o sono, como movimentos oculares lentos, de rotação ou pendulares que apareciam numerosas vezes durante o sono. Reportou ainda, o aumento da frequência cardíaca, frequência respiratória e a diminuição da motilidade corporal neste período de movimentos oculares. Concluiu que os movimentos oculares, o padrão do eletroencefalograma (EEG) e a atividade do sistema nervoso autônomo não ocorrem ao acaso e sugerem um fenômeno fisiológico que ocorre, provavelmente, como manifestação de um nível particular de atividade cortical.

Em 1957, Kleitman utilizou pela primeira vez os termos REM (*rapid eye movements*) para designar os movimentos oculares rápidos e NREM (*non rapid eye*

*movements*) para a ausência de movimentos rápidos dos olhos. Durante o REM o EEG é caracterizado por um padrão de alta frequência e de baixa amplitude. Já em NREM existe predominância de atividade lenta e de alta amplitude.

Em humanos, o sono NREM é composto por três estágios que representam a profundidade do sono, progredindo do estágio N1 para o N2 e então para o N3 (NREM profundo), retornando para os estágios de NREM leves e para o REM. Esse ciclo leva aproximadamente 90 minutos e se repete 4 a 5 vezes ao longo de um período de sono.

Eventos de fusos do sono ou spindles (10-14 Hz) também foram descritos durante o sono NREM. A partir desses estudos, o sono deixou de ser visto como um processo unitário e inativo para ser um processo neurobiológico dinâmico e com padrões de atividade bastante característicos e distintos (REM e NREM).

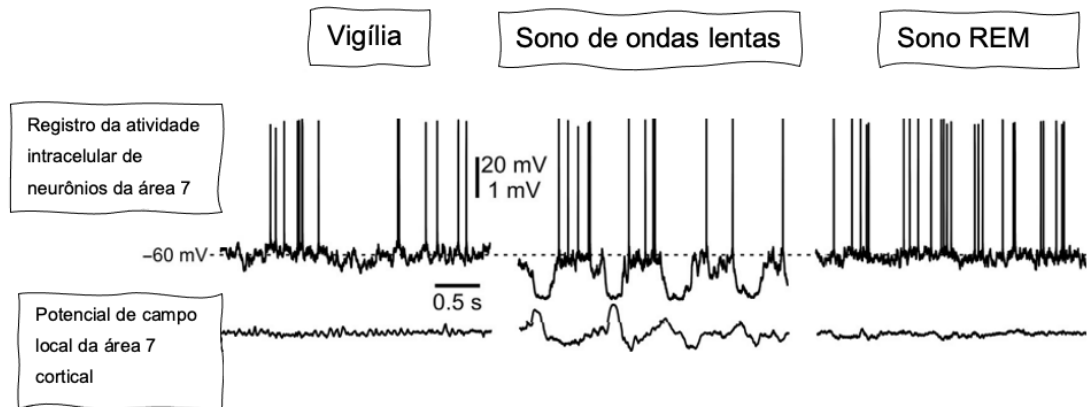
Todos os mamíferos terrestres aparentam apresentar alguma forma de sono REM e os circuitos cerebrais que geram essa fase do sono, em geral, estão conservados entre as espécies.

A atividade fisiológica no sono REM, pode ser dividida em 2 subcategorias: de características tônicas, compostas de atonia muscular induzida pelo sono REM e de características fásicas, compostas pelos movimentos oculares sacádicos do sono REM e contrações musculares nas extremidades e músculos da orelha média. O padrão de expressão do sono REM varia entre as espécies, enquanto nos camundongos períodos de sono REM ocorrem aproximadamente a cada 10 -15 minutos, em humanos eles ocorrem a cada 90 – 120 minutos.

O início do sono NREM leve é marcado por atividade eletroencefalográfica em faixas de menores frequências, atividade spindle aumentada e complexos K, enquanto o NREM profundo é tipicamente caracterizado por oscilações lentas, sincronizadas e de grande amplitude denominadas sono de ondas lentas (SWS) tanto no neocortex quanto no hipocampo. O sono NREM, quando comparado ao estado alerta, é associado a uma redução do metabolismo cerebral global e regional como demonstrado pelo menor consumo de glicose e menor fluxo sanguíneo neste estado. É ainda associado a um menor consumo de energia que é inversamente proporcional à amplitude da atividade de ondas lentas.

A figura 1 representa a atividade neuronal encontrada no ciclo sono/vigília. Enquanto a figura 2 mostra os traçados eletroencefalográficos de todos os estágios do sono e da vigília.

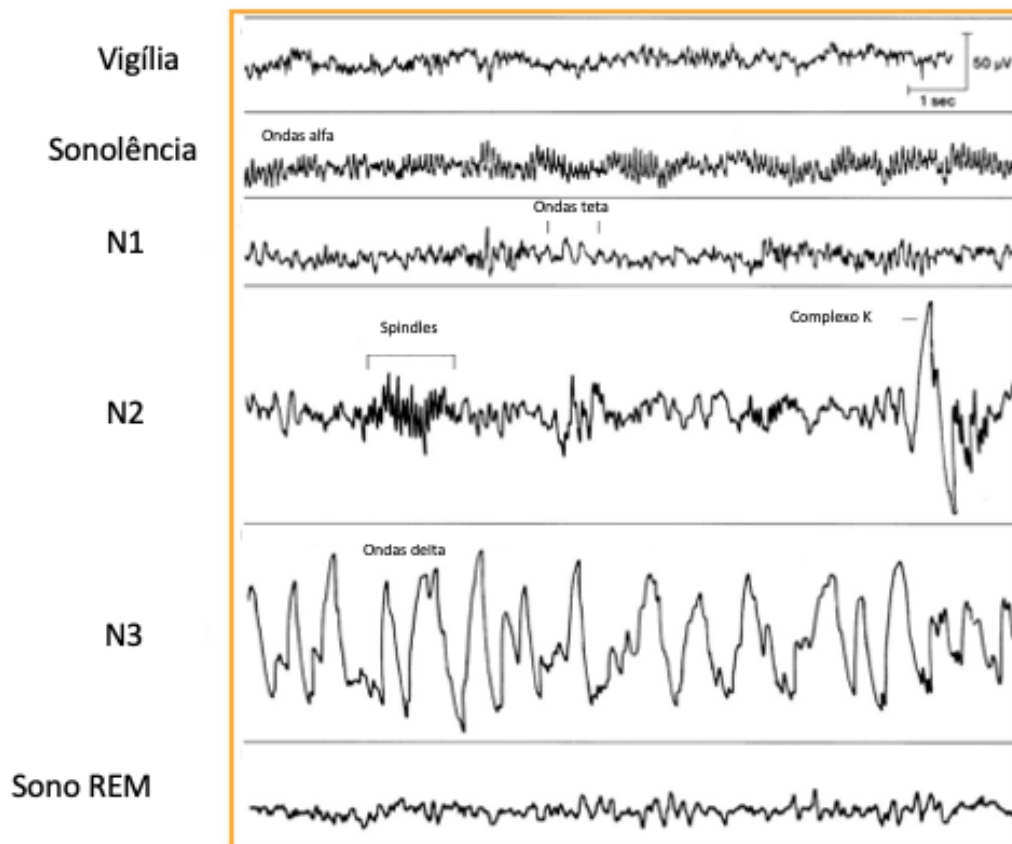
Figura 1 – Atividade neuronal do ciclo sono vigília



O primeiro traçado mostra a atividade intracelular registrada em neurônios localizados na área 7 direita. O último traçado representa o registro do potencial de campo local da área homóloga direita (área 7). Importante observar que no SWS, o potencial de campo local é associado a potenciais de hiperpolarização de longa duração.

Fonte: adaptado de TIMOFEEV, I., CHAUVETTE, S. Neuronal activity during the sleep-wake cycle. **Handbook of behavioral neuroscience**, Elsevier, 2019. p.6.

Figura 2 – Traçados eletroencefalográficos do ciclo sono/vigília



A figura representa os estágios do ciclo sono/vigília. O primeiro traçado mostra o EEG na vigília: ondas dessincronizadas de alta frequência e baixa amplitude. Na sonolência, com os olhos fechados, o EEG contém as determinadas ondas alfa. Durante o estágio 1 do sono NREM (N1), o EEG se torna mais lento e ocorre o surgimento das ondas teta. No estágio N2, aparecem os complexos K e os spindles. No estágio 3, ocorrem as ondas delta, ondas lentas de alta amplitude. No sono REM, há ondas de alta frequência e baixa amplitude com movimentos sacádicos, dos olhos. Fonte: Adaptado de ARRIGONI, A., FULLER P. M., The circuit, cellular, and synaptic bases of sleep-wake regulation. **Handbook of behavioral neuroscience**, Elsevier, 2019. p. 66.

Durante o sono NREM, oscilações lentas refletem a variação nos potenciais de membrana dos neurônios talâmicos e corticais os quais oscilam entre os estados despolarizados “Up” ou chamados de ativos e hiperpolarizados “Down” também chamados de inativos. Esses termos descrevem diferentes manifestações das oscilações lentas: durante o estado “Up”, as células talamocorticais e corticotálâmicas mostram intensa atividade sináptica enquanto no estado “Down” a hiperpolarização das membranas induz um estado de quiescência. Assim, a alternância entre os dois estados durante o sono NREM leva a formação das oscilações lentas.

O principal músculo responsável pelo fluxo respiratório, ou seja, o diafragma apresenta apenas uma leve modulação dependente dos estágios do sono. Já a atividade respiratória dos músculos, como aquela do músculo genioglosso que é importante na manutenção da patência das vias aéreas, é reduzida durante o sono NREM e reduz consideravelmente no sono REM.

#### 1.1.2. Mecanismos do sono:

A duração, o tempo e a profundidade do sono são regulados pela interação de dois processos: um homeostático (que regula a duração e a profundidade do sono) e o ritmo circadiano, fator que determina o tempo de sono.

Além dos humanos, o padrão de sono em ratos e camundongos, também é orquestrado por mecanismos homeostáticos e circadianos, originando o ciclo sono vigília nesses animais. Porém, algumas diferenças entre o sono de roedores e primatas podem ser observadas. Enquanto o sono monofásico – consolidado – é encontrado em primatas, em roedores o sono é considerado polifásico, ou seja, o sono é fragmentado em uma série de episódios diários, com uma duração média de sono de apenas 6 minutos em ratos. Além dessa característica, ao contrário dos humanos, os roedores mostram altos níveis de sono durante o período claro (dia) e baixos níveis durante o período escuro (noite), período no qual esses animais se mostram mais ativos.

Uma das características mais marcantes do mundo em que vivemos é o ciclo de “dia e noite”. O termo Circadiano vem do latim *circa diem* que significa “cerca de um dia” e se refere às variações biológicas que ocorrem em um ciclo de aproximadamente 24 horas. Todas as formas de vida apresentam ritmos circadianos incluindo, além dos seres humanos, outros seres vivos como por exemplo as plantas, as bactérias e os fungos.

Essa ritmicidade diária não ocorre apenas por uma resposta às mudanças físicas impostas pela rotação da Terra, mas também por um sistema de “cronômetro” interno, denominado relógio biológico que permite ao organismo se preparar para as mudanças ambientais que são associadas ao ciclo de dia e noite e garante ao organismo “fazer o certo na hora certa do dia”.

A consciência é um estado de excitação e percepção do ambiente e de si mesmo. O sistema reticular ativador ascendente (SRAA) localizado no tronco encefálico e no córtex cerebral, parece ser responsável por esse estado.

O SRAA está presente na parte mais cranial da formação reticular, principalmente no mesencéfalo e é formada por diversos circuitos neuronais que conectam o tronco encefálico ao córtex cerebral.

Essas conexões neuronais se originam principalmente na formação reticular do tronco encefálico e através de transmissão sináptica, se projetam do núcleo intralaminar do tálamo para o córtex cerebral.

Este sistema controla a vigília através da ação coordenada de múltiplos de sistemas de neurotransmissão como os presentes em neurônios monoaminérgicos (ou seja, locus coeruleus, núcleos da rafe e núcleos tuberomamílares) e neurônios colinérgicos como os núcleos tegmentais pedunculopontino e o laterodorsal.

Para promover e sustentar a excitação cortical presente na vigília e/ou no sono REM, há duas vias neuronais ascendentes. A primeira, ativa neurônios talâmicos que são cruciais para a transmissão da informação para o córtex. A sinalização colinérgica originada dos núcleos tegmentais laterodorsal e núcleos do pedunculopontino tegmental promove a ativação do córtex que ocorre na vigília e no sono REM. A segunda via, desvia do tálamo, ativando neurônios na área hipotalâmica lateral e por todo o córtex. Essa segunda via, se origina de neurônios monoaminérgicos do tronco encefálico superior e caudal do tálamo. O locus coeruleus provê inibição, mediada pela noradrenalina, dos núcleos ventrolaterais préópticos no hipotálamo (VLPO).

Mudanças neuroquímicas acompanham os diferentes tipos de sono. No sono NREM, a atividade noradrenérgica (locus coeruleus), colinérgica (no tronco encefálico e prosencéfalo) e a serotoninérgica (núcleos da rafe) se tornam menos ativas.

Enquanto a atividade colinérgica aumenta no sono REM. A área préóptica ventrolateral exibe aumento de sua atividade. O locus coeruleus quiescente facilita uma série de mudanças que incluem a ativação dos neurônios GABAérgicos dos núcleos préópticos ventrolaterais e que terminam com a inibição de neurônios aminérgicos dentro dos núcleos tuberomamílares.

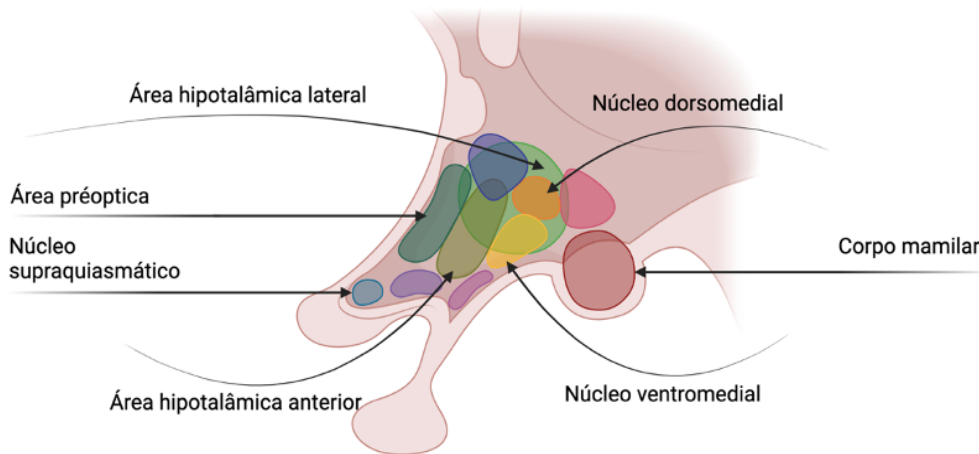
Os neurônios noradrenérgicos do locus coeruleus apresentam disparos máximos durante o estado alerta e se tornam progressivamente menos ativos durante o sono NREM até se tornarem silenciados no sono REM.

Os núcleos hipotalâmicos estão envolvidos no ciclo sono-vigília sendo o núcleo mais potente como indutor do sono, os núcleos préópticos ventrolaterais (VLPO) no hipotálamo anterior enquanto os núcleos promotores da vigília, são conhecidos como sendo os núcleos tuberomamílares histaminérgicos no hipotálamo posterior (TMN).



A figura 3 representa os núcleos hipotalâmicos, inclusive os principais núcleos responsáveis pelo ciclo sono/vigília.

Figura 3 – Núcleos hipotalâmicos



A figura mostra os núcleos hipotalâmicos dentre eles, aqueles envolvidos no mecanismo do ciclo sono/vigília. Os núcleos supraquiasmáticos controlam todo o ritmo circadiano. A área pré óptica ventrolateral é a mais potente indutora do sono enquanto os núcleos tuberomamilaes histaminérgicos estão envolvidos com a manutenção da vigília.  
Fonte: VITATERNA, M. H. *et al* (2001) e WARD-FLANAGAN, R., DICKSON (2019)

### Mecanismos dos estados *Up* e *Down*

Nas oscilações lentas, muitos neurônios do neocórtex exibem despolarização da membrana sincronizada e potenciais de ação (estados *up*) seguido por hiperpolarização da membrana com cessação dos potenciais de ação (estados *down*).

Nos estados *up* e *down*, a concentração de cálcio gradualmente aumenta ou diminui.

A principal diferença entre os potenciais de ação do padrão de sono de ondas lentas e do estado vigíl, é a presença ou a ausência do estado *down*. Os canais de vazamento de  $K^+$  em associação com os canais de  $K^+$  dependentes de  $Ca^{++}$  são importantes na gênese dos estados *down* no padrão de potencial de ação do sono de ondas lentas. Os canais de vazamento de potássio desempenham uma função fundamental no padrão do potencial de ação encontrado no SWS, devido a seu papel na transição do estado *up* para o *down*.

A alta condutância dos canais de vazamento de potássio, é suficiente para induzir o estado *down*. Uma vez que a condutância do potássio gera os estados de

repouso das células excitáveis, sua ativação pode gerar forte inibição da despolarização sem grandes mudanças dos gradientes iônicos transmembrana.

O potencial de repouso da membrana também pode afetar o padrão de sono de ondas lentas, dessa forma, outros componentes que regulam o potencial de repouso da membrana também seriam candidatos para o componente molecular da geração do padrão de potencial de ação do sono de ondas lentas.

## 1.2. A ANESTESIA:

### 1.2.1. Aspectos históricos:

A primeira metade do século 19 deu origem a primeira geração de anestésicos inalatórios: éter, óxido nitroso e clorofórmio. A primeira demonstração pública do éter como anestésico foi realizada em 16 de outubro de 1846, quando o paciente Edward Gilbert Abbott no hospital geral de Massachusetts teve seu tumor extraído pelo dr. Warren com o dr. Morton administrando o anestésico de forma inalatória. Em 1847, dr. Simpson testou o clorofórmio para analgesia em partos, administrando o anestésico na rainha Vitória durante seus partos.

Já a primeira indução de anestesia geral por droga intravenosa no homem foi realizada em 1872 por Oré. A droga administrada foi o Cloral, que não se mostrou isenta de riscos. Somente em 1910, o professor Federoff, na Rússia, sugeriu o uso intravenoso de Hedonal, e relatos de seu uso como anestésico geral apareceram em jornais russos, sendo o método adotado a de injeções interrompidas.

### 1.2.2. Mecanismos de ação dos anestésicos gerais:

Desde a primeira utilização de anestésicos gerais, os mecanismos de ação não têm sido ainda totalmente compreendidos.

Drogas anestésicas gerais induzem inconsciência por alterar a neurotransmissão em diversos locais, tais como córtex, tálamo e tronco encefálico. A amnésia é estritamente relacionada com o hipocampo, a sedação relacionada ao neocórtex e ao tálamo enquanto a hipnose é provavelmente devido às ações do anestésico sobre o hipotálamo.

Muitos anestésicos, como os voláteis, barbitúricos, Propofol e Etomidato, potencializam a função dos receptores GABA<sub>A</sub>.

Os receptores de glicina são os principais receptores inibitórios na medula espinhal e no tronco encefálico sendo sua função inibitória aumentada pelos anestésicos voláteis.

O glutamato desempenha um grande papel nas sinapses excitatórias do sistema nervoso central, sendo seus receptores NMDA e AMPA, alvos de anestésicos gerais como a Cetamina, que inibe os receptores NMDA sem alterar, substancialmente, a função do GABA ou de outros receptores.

Já os receptores nicotínicos de ACh, recentemente foram propostos como alvos de anestésicos, sua ação pode ser inibida por anestésicos voláteis e alguns venosos como o Tiopental.

### 1.2.3. Sono e anestesia:

Anestesia e sono representam facetas farmacológicas e fisiológicas de um estado cerebral alterado, porém a anestesia não é um estado de sono, sendo que a característica mais importante que os difere é a falta de variabilidade cíclica entre os estados cerebrais, observada no sono natural.

O sono, especialmente o sono NREM e a anestesia podem usar substratos neuronais comuns com os anestésicos agindo através de circuitos neurais do sono, mas não necessariamente pela mesma via.

Ambos os estados, sono NREM e anestesia geral, foram associados a ruptura na conectividade cortical, porém, a rede recrutada pelos anestésicos gerais e suas oscilações resultantes são dependentes dos agentes utilizados. Os anestésicos gerais recrutam circuitos cerebrais associados ao sono para produzir inconsciência principalmente no hipotálamo, no tronco encefálico, no tálamo e no neocórtex. Enquanto a anestesia produz uma distribuição bastante uniforme das ondas lentas através do córtex, durante o sono natural as ondas lentas são mais pronunciadas nas áreas associativas e frontais.

### 1.3. O URETANO:

O Uretano é um ester etil do ácido carbâmico, é incolor e quase inodoro e os compostos recebem o nome de Uretano devido a similaridade desses ésteres com a uréia. É uma droga com múltiplos alvos, com efeitos agonistas e antagonistas em vários canais de ligantes e dependentes de voltagem.

Tem sido usado por muitos anos como anestésico geral em mamíferos, peixes e anfíbios e é indicado especialmente na anestesia de procedimentos que duram horas causando poucas alterações nos parâmetros fisiológicos dos sujeitos, apresentando assim, ampla margem de segurança.

O padrão do EEG dos animais anestesiados com o Uretano, apresenta grande semelhança com aquele do ciclo de sono natural. Enquanto a maioria dos anestésicos induz um estado caracterizado por um único nível de atividade cerebral, o Uretano se caracteriza por induzir uma sedação que cicla espontaneamente entre o estado caracterizado como sono do tipo NREM e um estado do tipo REM com atividade dessincronizada no córtex sincronizada em teta baixo (aproximadamente 4 Hz) no hipocampo.

As alternâncias cíclicas dos estados cerebrais induzidas com Uretano são acompanhadas de mudanças nos parâmetros fisiológicos, tais como frequência respiratória e batimento cardíaco.

#### 1.3.1. Aspectos históricos do Uretano:

Os Uretanos foram conhecidos quimicamente em 1833. Em 1884 foi proposto seu uso em experimentos terapêuticos sendo a droga estabelecida como agente hipnótico sendo então usada em humanos para hipnose e como tratamento de morbidades como a coréia, de acordo com registros de 1886. Além disso, em 1946, o Uretano foi introduzido na prática clínica para a avaliação da resposta do câncer à droga em humanos, mas seus resultados nos ensaios clínicos iniciais foram negativos, tendo sido então abandonado seu uso para esses fins. Sua atividade anti-neoplásica pode ser explicada, em parte, por sua citotoxicidade para as células em divisão celular, parando a divisão cromossômica na metáfase.

Em humanos o uso crônico de uretano resulta em leucopenia, sedação, náusea, vômitos e necrose hepática. Além disso, pode também levar a anemia aplásica irreversível e pneumonia secundária à agranulocitose.

Portanto, o uso primário do Uretano atualmente é como agente anestésico geral para animais de laboratório.

#### 1.3.2. Farmacocinética do Uretano

O Uretano pode ser administrado por diversas vias parenterais. A via intraperitoneal (IP) é comumente usada na administração do anestésico em ratos e a

anestesia cirúrgica é induzida com as doses de 1.2 a 1.5g por quilo de peso corporal (g/kg), mas baixas doses, como de 0.8 a 1.1g/kg, já são suficientes para produzir anestesia<sup>30</sup>. Na dose de 1.1g/kg de Uretano por via IP, há indução de anestesia cirúrgica de longa duração: pelo menos 8 horas. A droga também é bem absorvida quando administrada por via oral ou subcutânea. Por via subcutânea na dose de 1.2g/kg, o Uretano também produz anestesia de longa duração (até 6 horas), com preservação de certas respostas reflexas como o reflexo corneal. Em camundongos quando aplicado diretamente na pele, uma quantidade suficiente também é absorvida para induzir narcose.

A via de administração da droga influencia nos efeitos colaterais induzidos por ela. Por exemplo, por via IP, o Uretano induz hiperglicemia, hemoconcentração e danos à órgãos intra-abdominais, como necrose hepática, esplênica e pancreática. Esses efeitos colaterais não são observados quando o Uretano é administrado por via oral ou intravenosa (IV).

Após a administração intraperitoneal do Uretano, ele se distribui para todos os tecidos do corpo. In vivo, o Uretano é metabolizado em amônia, dióxido de carbono e álcool etílico sendo então, cerca de 90% eliminado no dióxido de carbono expirado e 5-10% na urina.

Importante ressaltar que, além de proporcionar um plano anestésico prolongado, o Uretano é frequentemente referenciado como um anestésico irreversível.

### 1.3.3. Uretano e neurotransmissores:

Poucas são as informações disponíveis acerca dos efeitos do Uretano na liberação de neurotransmissores. O anestésico mostra uma propriedade incomum de depressão na condução axonal e na transmissão sináptica, quando comparado com outros anestésicos.

O principal estudo que aborda os efeitos do Uretano nos principais neurotransmissores foi o de Hara et al (2002) conduzido em oócitos de *Xenopus*, que utilizou receptores recombinantes de GABA<sub>A</sub> e Glicina enquanto para os receptores NMDA, AMPA e nACh foram utilizados oócitos expressando esses receptores. Além disso, o estudo assumiu que o EC<sub>50</sub> do Uretano é de 10mM. O estudo de Maggi et al (1986), relata que a concentração plasmática para a indução da anestesia é entre 60

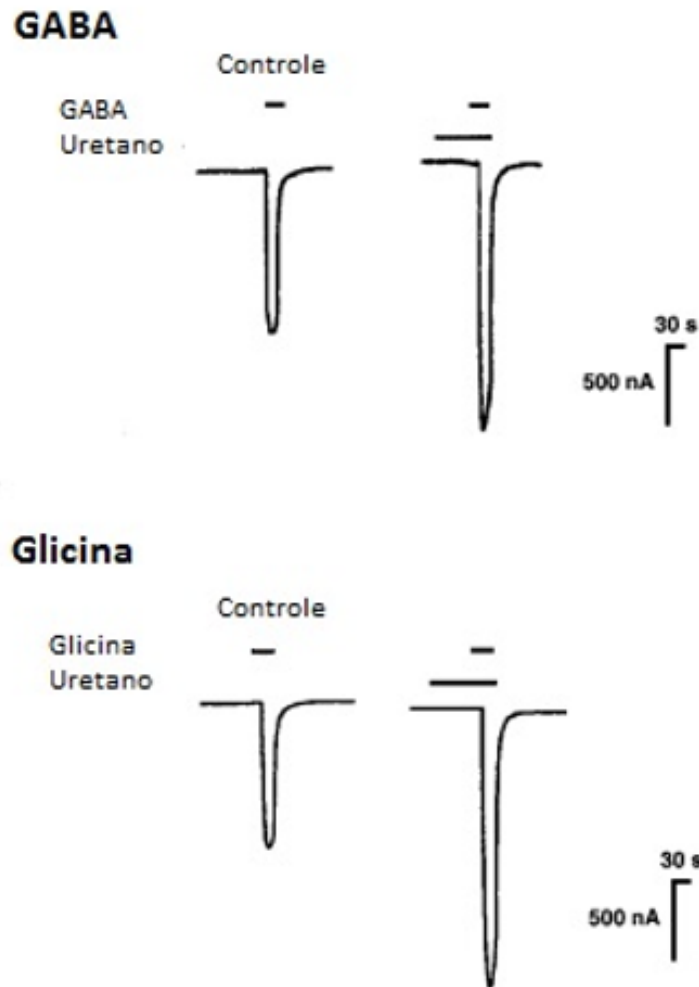
e 80 mg/100ml, sendo que uma concentração plasmática de pelo menos 80mg/100ml, ou seja, cerca de 10mM, é necessária para se obter uma anestesia cirúrgica.

Os receptores GABA<sub>A</sub> são conhecidos como o alvo primário dos anestésicos, que potencializam a atividade destes. Os receptores de glicina são os principais receptores inibitórios na medula e no tronco encefálico. Já o glutamato é o principal neurotransmissor das sinapses excitatórias. A função dos receptores nicotínicos neuronais de acetilcolina (nACh) são inibidas por anestésicos venosos e voláteis.

No estudo de Hara *et al* (2002), conduzida em oócitos de *Xenopus*, o Uretano em uma concentração de 10mM potencializou as correntes de GABA<sub>A</sub> em 23% e dos receptores de glicina em 33% e na concentração de 30mM potencializou as correntes de cloreto induzidas pelos agonistas. Além disso, o estudo sugere que o Uretano aparentemente aumenta a afinidade dos receptores pelo agonista com pequeno ou nenhum aumento na resposta máxima.

A figura 4 representa, de acordo com Hara *et al* (2002), as correntes dos receptores GABAérgicos e de glicina sob anestesia com Uretano.

Figura 4 – Correntes dos receptores de glicina e GABAérgicos



Nota-se na figura acima, o aumento das correntes dos receptores de glicina e de GABA com a administração do Uretano.

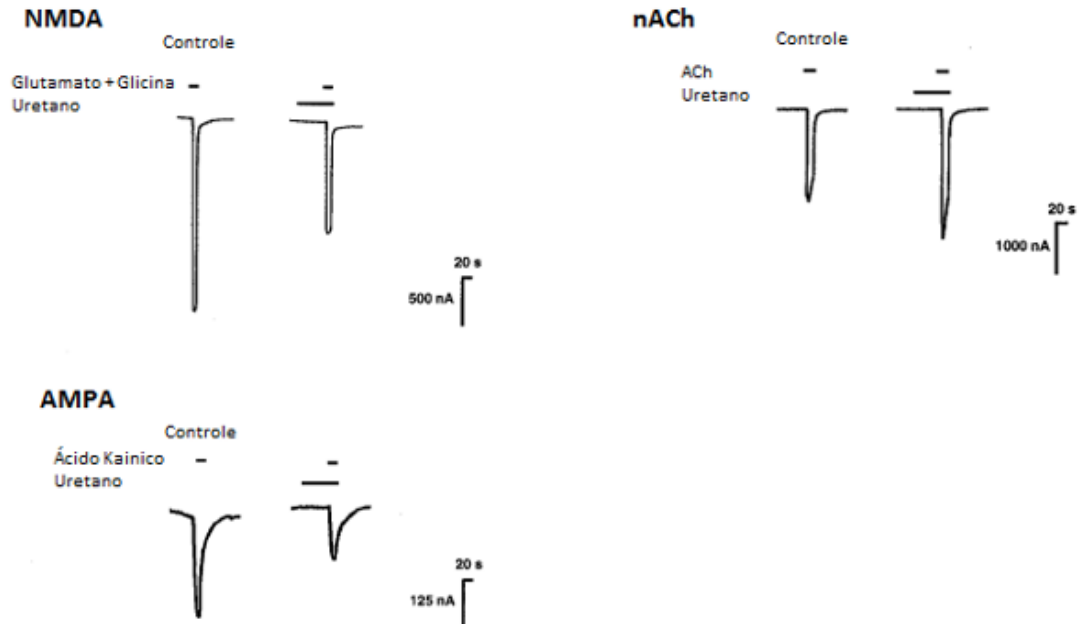
Fonte: adaptado de Hara *et al* (2002)

Os receptores de glutamato NMDA e AMPA também exibem alterações com a administração do Uretano. Os valores do  $EC_{50}$  do Uretano para o AMPA e o NMDA, segundo dados de Hara *et al* (2002), foi de respectivamente 34mM e 70mM, sendo que na concentração de 10mM, o Uretano suprimiu as correntes de NMDA em 10% e de AMPA em 18%. Os dados do estudo indicam inibição não competitiva dos receptores de Glutamato pelo Uretano.

Na concentração de 10mM, o Uretano potencializou as correntes de receptores nicotínicos neuronais de ACh em 15%. Interessante ressaltar que o Uretano potencializa a ação desses receptores enquanto os demais anestésicos os inibem. A

figura 5 evidencia o aumento da corrente dos receptores nACh e a supressão da corrente dos receptores de glutamato, NMDA e AMPA.

Figura 5 – Correntes dos receptores de glutamato e de neuronais de ACh



Nota-se na figura acima, após a administração de Uretano, a discreta redução das correntes dos receptores NMDA e AMPA, enquanto há um aumento da corrente na corrente dos receptores neuronais de ACh (nACh)

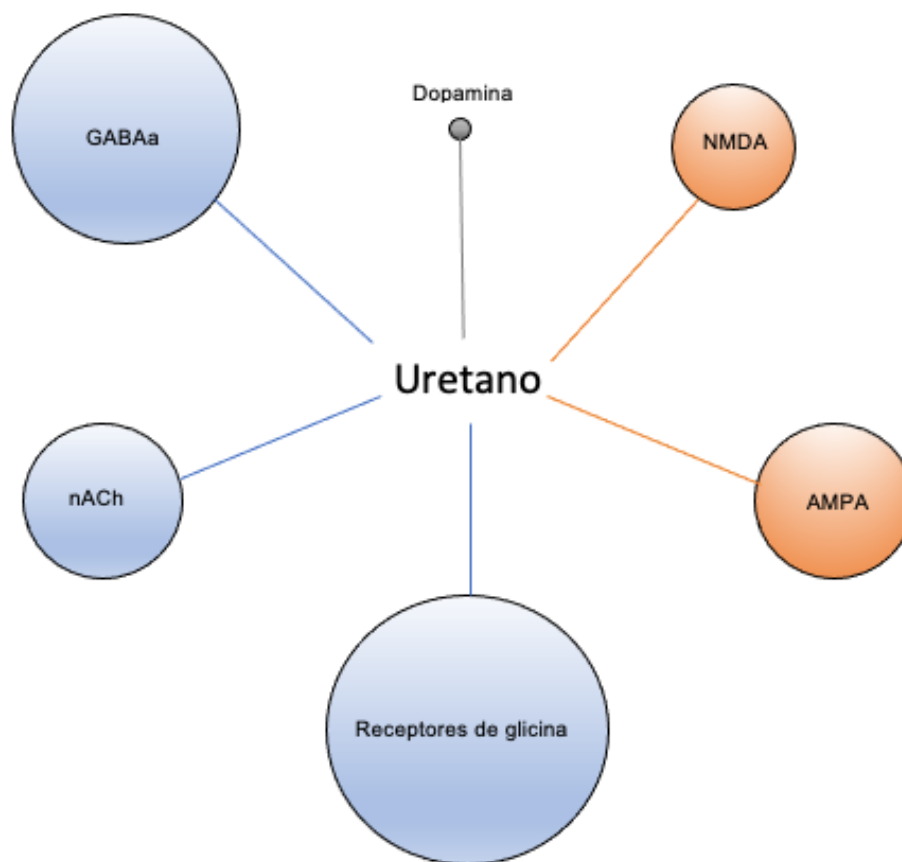
Fonte: adaptado de Hara *et al* (2002)

Portanto, após a administração de Uretano, os receptores de glicina, GABA<sub>A</sub> e os receptores de acetilcolina muscarínicos e nicotínicos são estimulados, enquanto os receptores de glutamato – AMPA e NMDA – são inibidos.

A figura 6 abaixo, mostra um diagrama da ação do Uretano nos principais receptores, tanto na potencialização quanto na supressão dos respectivos neurotransmissores.



Figura 6 – Uretano e sua relação com neurotransmissores



A figura representa, de acordo com o diâmetro das esferas, o percentual de efeito do Uretano nos principais neurotransmissores, baseado nos estudos de Hara *et al* (2002) e Brodnik *et al* (2015). O Uretano potencializa as correntes de Glicina e de GABAa em 33% e 23%, respectivamente. Houve supressão das correntes dos receptores de NMDA em 10% e os de AMPA em 18%. Potencializou as correntes de nACh em 15%, e a ação do Uretano nos receptores dopaminérgicos continua incerta.

A cor azul representa a potencialização dos receptores enquanto a cor laranja representa a supressão e a cor cinza, um mecanismo indeterminado.

Fonte: Hara *et al* (2002) e Brodnik *et al* (2015).

Em relação aos seus mecanismos de ação GABAérgicos, eles ainda são controversos. Conclui-se que o Uretano produz mínima interferência na neurotransmissão GABAérgica, quando comparado a outros anestésicos. Sceniak *et al* (2006), diferentemente de Hara *et al* (2002), demonstraram que, na presença do Uretano, as respostas sinápticas GABAérgicas não se alteraram.

O Uretano produz uma redução de 30% na liberação de glutamato no córtex cerebral de ratos<sup>30</sup> inibindo a sua liberação de sítios pré sinápticos. Dessa forma, desencadeia hipolocomoção devido aos seus efeitos anti-glutamatérgicos.

Um aspecto interessante do Uretano é a sua ação nos receptores nicotínicos de ACh. O fármaco potencializa a função desses receptores enquanto, os demais anestésicos os inibem.

Comparando os efeitos do Uretano com outros anestésicos, ainda no estudo de Hara et al (2002), o Pentobarbital e o Propofol potencializaram a função dos receptores GABA<sub>A</sub> em mais de 100%. Foi encontrado pequeno efeito do Pentobarbital (9%) e do Propofol (3%) nos receptores NMDA enquanto a Cetamina reduz a função do NMDA em mais de 80%, mas não tem efeitos nos receptores GABA<sub>A</sub>, de glicina ou AMPA.

Em relação aos receptores dopaminérgicos, a participação destes no sono natural ou nos estados induzidos pelo Uretano continua incerto. Porém, muitos estudos apontam a participação da dopamina no sono-vigília, sendo a área tegmental ventral (VTA), crucial para esse processo. Observa-se que a estimulação da VTA em ratos sob anestesia com Uretano, induziu a transição do sono do tipo NREM para o estado similar àquele visto no estado REM e promove o despertar do sono natural. O estudo de Brodник et al (2015), aponta que o Uretano é o único anestésico que produz anestesia sem alterar significativamente a cinética da recaptação da dopamina basal, quando comparado aos estados de vigília. Um exemplo é o Isoflurano, um anestésico inalatório que inibe a liberação pre sináptica de dopamina. Brodник et (2015), utilizando ratos machos Sprague-Dawley anestesiados com a administração intraperitoneal de Uretano a 1.5-1.7g/kg, estudou a recaptação da dopamina *in vivo* com eletrodos de estimulação dentro da VTA e *ex vivo*. Foi observado que o Uretano não altera a sinalização da dopamina basal, concluindo que a liberação e a cinética de recaptação da dopamina, *ex vivo*, são similares entre os ratos não anestesiados e aqueles anestesiados com Uretano.

#### 1.3.4. Efeitos do Uretano sobre a excitabilidade de membrana e atividade de neurônios:

Enquanto os anestésicos exercem seus efeitos principais por promover a transmissão inibitória GABAérgica ou por suprimir a transmissão excitatória glutamatérgica; o efeito primário do Uretano é potencializar a condutância do potássio em repouso induzindo assim uma hiperpolarização dos neurônios centrais. Sendo assim, o efeito do Uretano na excitabilidade da membrana celular pode ser o fator mais relevante na indução da anestesia pela droga.

Como mencionado, o Uretano, em áreas difusas do neocórtex, induz oscilações lentas de grande amplitude, que é similar ao estado que ocorre durante o sono NREM. Essas oscilações lentas ocasionadas por um mecanismo de potencial de membrana *up/down* induzidas pelo Uretano são resultado do balanço entre excitação e inibição provavelmente ocasionadas por um mecanismo molecular de potenciação e supressão de canais ligados a neurotransmissores. Já no estado vigíl e no sono REM, o potencial de membrana dos neurônios corticais exibem um padrão despolarizado.

Sceniak *et al* (2006), usando preparações cerebrais *in vitro*, avaliou os mecanismos celulares e sinápticos do Uretano nas células piramidais do córtex visual de ratos. As propriedades básicas da membrana celular como o potencial de repouso, amplitude do potencial de ação e a capacitância da membrana não variaram significativamente no uso do Uretano, mas deprimiu a excitabilidade neuronal na concentração de 10mM. Na população estudada pelo autor, ocorreu redução acima de 20% da taxa de potencial de ação na concentração de Uretano de 3 – 10 mM (figura). Ainda, o Uretano reduziu a resistência da membrana, deprimiu a excitabilidade desta, e aumentou a condutância da membrana.

Ward-Flanagan *et al* (2022) também aborda o mecanismo primário de ação do Uretano. Refere que o anestésico promove uma hiperpolarização dos neurônios do sistema nervoso central por potencializar a condutância dos canais de repouso de potássio diminuindo a resistência da membrana celular.

#### 1.4. PROBLEMA DE PESQUISA:

Diante do exposto acima, questionamos quais seriam as evidências científicas disponíveis na literatura demonstrando que o Uretano, de fato, induz estados oscilatórios do tipo sono em roedores.

Assim, o objetivo deste trabalho é revisar sistematicamente a literatura a respeito das alterações do tipo sono em roedores anestesiados com Uretano. Essa revisão foi restrita a estudos envolvendo roedores, que são os espécimes mais comumente usados nos estudos experimentais envolvendo o anestésico.

## 2. MÉTODOS E METODOLOGIA:

Para facilitar a busca por uma resposta precisa, foi usado o modelo PICO, ou seja, pacientes/problemas (*patient/problem*), intervenção ou exposição (*intervention*), comparação (*comparison*) e desfecho (*outcome*).

Foram usados roedores como pacientes, o uso do Uretano como intervenção, comparação com o sono natural e como desfecho as alterações do tipo sono induzidas pelo Uretano.

Assim, a estratégia de busca desenvolvida teve como objetivo, identificar estudos que registraram algum tipo de associação entre Uretano e estados do tipo sono. Mais especificamente, foi focado em estudos que forneceram evidências a respeito de como o Uretano produz um estado de alternância entre estados do tipo NREM e do tipo REM em roedores. Estudos que reportaram associação de tais estados cerebrais induzidas por Uretano com respostas autonômicas também foram incluídos.

Entende-se por respostas autonômicas, o aumento da função parassimpática e a diminuição da atividade simpática cardíaca, acarretando redução da pressão arterial e redução da frequência respiratória.

A pesquisa de estudos experimentais foi realizada através do banco de dados eletrônicos *Pubmed*, no período entre 1 de setembro de 2020 e 31 de dezembro de 2020, sendo usados os descritores “*Urethane*” e “*sleep*” na busca.

Os títulos e resumos foram triados pelos critérios de inclusão/elegibilidade e foram selecionados para leitura na íntegra aqueles que foram considerados elegíveis por conter todos os critérios.

As figuras e gráficos foram desenvolvidos com o auxílio dos seguintes programas: *Biorender* e *Microsoft excel*, pela própria autora.

Os critérios de elegibilidade usados foram aqueles que respondiam à pergunta da pesquisa, sendo eles:

1. Deveriam ser experimentais;
2. Deveriam usar roedores como sujeitos e precisariam estar monitorizados com eletroencefalograma ou potencial de campo local;
3. Os animais deveriam ser anestesiados, na fase de manutenção da anestesia, com o Uretano;
4. O tema principal precisava ser a comparação com o sono natural;
5. As doses e vias de administração do Uretano deveriam estar discriminadas;
6. E deveriam abordar as alternâncias entre as fases do sono, as respostas autonômicas durante o sono, as oscilações cerebrais ou a análise do sono REM e NREM, induzidas pela anestesia com Uretano.

O foco foi limitado apenas aos trabalhos com as características citadas para evitar fatores de confusão como, por exemplo o uso concomitante de outros anestésicos e a presença de distúrbios do sono, condições que afetam desde a atividade eletroencefalográfica até os fenômenos autonômicos relacionados ao sono, como perda dos mecanismos que causam atonia muscular no sono REM em pacientes com disfunção cognitiva, eletroencefalogramas de base já alterados como aqueles vistos em portadores de epilepsia, e alterações respiratórias em pacientes com síndrome da apnéia e hipopnéia do sono.

Os estudos foram excluídos baseados na presença de pelo menos um critério de exclusão ou inelegibilidade:

1. População inapropriada como espécies diferentes de roedores;
2. Intervenção não apropriada (estudos que não faziam uso exclusivamente do Uretano na fase de manutenção da anestesia);
3. Comparação inapropriada, como naqueles estudos em que as alterações eletroencefalográficas ou fisiológicas sob anestesia com o Uretano não eram comparadas com o sono natural ou com outros anestésicos;
4. Desfecho inapropriado (aqueles que não avaliavam os estados similares ao sono induzidos pelo Uretano ou abordavam doenças do sono)
5. Desenho do estudo não apropriado, sendo estes os estudos não experimentais.

Os fatores de inclusão e exclusão são exibidos resumidamente na tabela 1.

Tabela 1 – Fatores de inclusão e exclusão da seleção de estudos

Fatores de inclusão	Fatores de exclusão
Estudos utilizando roedores como sujeitos	População inapropriada
Fase de manutenção da anestesia com Uretano	Intervenção inapropriada
Comparação com o sono natural	Comparação não apropriada
Abordagem dos estados de sono e/ou suas respostas autonômicas	Desfecho não apropriado
Estudo experimentais	Desenho do estudo não apropriado

Fonte: própria autora.

Aqueles que apresentavam todos os critérios de elegibilidade e não possuíam critério de exclusão foram selecionados para a leitura na íntegra do estudo e incluídos na revisão, sendo então discriminados os seguintes indicadores bibliométricos: ano

de publicação, pergunta do estudo, sujeitos, dose e via de administração do Uretano, medidas extraídas dos sujeitos e resultados. Os indicadores foram organizados em forma de tabela construída no *Microsoft Excel* no período entre 1 de junho de 2020 e 13 de dezembro de 2020.

Não houve restrição de data de publicação ou de idioma do estudo.

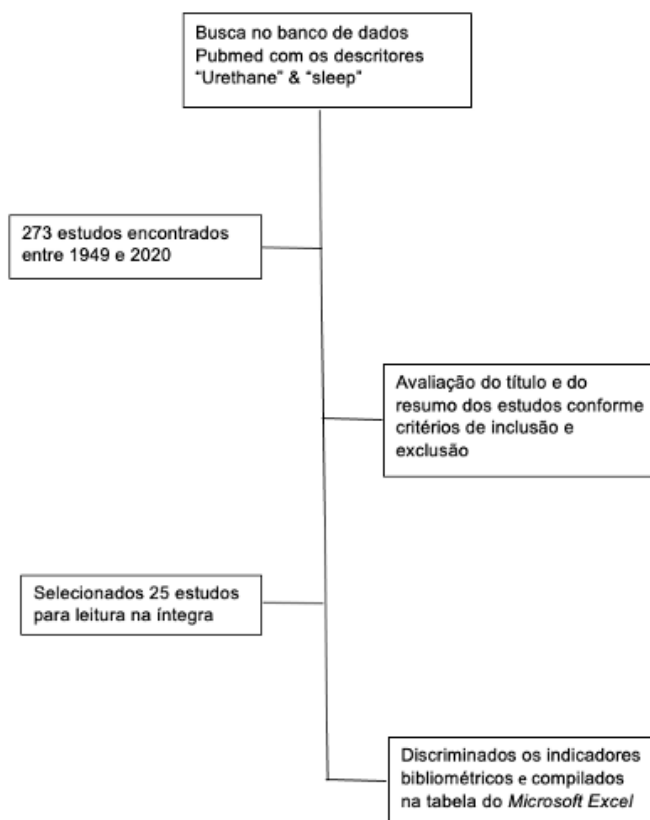
### 3. RESULTADOS:

#### 3.1. BANCO DE DADOS E SELEÇÃO DOS ESTUDOS:

Utilizando os descritores “*Urethane*” e “*sleep*” no banco de dados *Pubmed*, foram encontrados 273 estudos publicados no período compreendido entre 1949 e 2020. O primeiro estudo com animais sob o uso do Uretano publicado foi em 05 de novembro de 1949 e o último em 17 de setembro de 2020. Ambos os estudos não foram incluídos na revisão pois possuíam um desfecho inapropriado, pelo fato de abordarem doenças relacionados ao sono: o primeiro abordando doenças hematológicas e o Uretano e o último, as alterações do sono e disfunção cognitiva/demência em animais sob anestesia com Uretano.

O diagrama do processo de pesquisa e seleção dos estudos é mostrado de forma resumida na figura 7.

Figura 7 – Fluxograma do processo de pesquisa e seleção dos estudos



Fluxograma dos materiais e métodos do presente estudo. Nota-se uma variedade de estudos publicados entre 1949 e 2020, porém apenas 25 estudos, ou seja 9,1%, foram considerados aptos para a compilação.  
Fonte: própria autora

Através dos critérios de inclusão e exclusão apresentados no título ou no resumo, foram selecionados para leitura na íntegra 25 estudos, ou seja 9,15% (25/273) dos estudos foram lidos na íntegra e compilados em tabela do *Microsoft Excel*, sendo então discriminados seus indicadores bibliométricos.

Foram discriminadas as características gerais de cada estudo encontrado que se adequava aos critérios de inclusão e não possuíam fator de exclusão.

Os estudos selecionados foram publicados entre 1994 e 2020, destes, 84% (21/25) utilizaram ratos como sujeitos, 8% (2/25) utilizaram camundongos e, 8% (2/25) utilizaram esquilos.

Todos os estudos incluídos na revisão apresentavam detalhamento da metodologia de aferição da atividade eletroencefalográfica, da monitorização das respostas autonômicas e da motilidade muscular. Além disso, discriminavam as doses do Uretano utilizadas nos estudos.

### 3.2. DOSES E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DO URETANO

Os estudos compilados, usaram as vias IV, IP, subcutânea e um estudo não discriminou a via de administração do Uretano nos sujeitos.

64%, ou seja, 16 estudos, utilizaram a via de administração IP de Uretano, sendo que esta foi a via de administração mais comum. 28% utilizaram a via IV. 1 artigo não discriminou a via de administração do anestésico no texto, sendo esta indeterminada. Outro estudo, não deixou clara a via de administração, descrevendo apenas que usou a aplicação subcutânea ou IP de Uretano na metodologia.

Em relação as doses de administração, a maior parte dos estudos (24 trabalhos compilados) fez uso de doses entre 1 - 2g/kg de Uretano para atingir um plano anestésico, enquanto apenas 1 estudo utilizou uma dose menor que 1g/kg para atingir uma anestesia cirúrgica.

### 3.3. OBJETIVOS E RESULTADOS DOS ESTUDOS COMPILADOS

#### 3.3.1. URETANO E CETAMINA

O estudo Sharma et al. (2010), aborda a presença do sono do tipo REM sob a anestesia com o Uretano. Compara as oscilações lentas neocorticais e hipocampais em ratos Sprague-Dawley sob a anestesia com Cetamina e com o Uretano, na dose de 49,1mg/kg e 1,66mg/kg, respectivamente. O estudo evidencia a alternância entre o estado de oscilações lentas e aquele de atividades irregulares de baixa amplitude no neocórtex com atividades teta no hipocampo sob o Uretano, ressaltando que sob a anestesia com Cetamina, em 100% do tempo, estão presentes as oscilações lentas, sem haver a alternância entre os estados. Em relação às oscilações lentas, o estudo demonstra que as oscilações lentas no hipocampo foram altamente similares sob anestesia com Uretano e Cetamina.

#### 3.3.2. TEMPERATURA CEREBRAL E ALTERNÂNCIA ENTRE OS ESTADOS CEREBRAIS.

Dois estudos, Cain et al (1994) e Whitten et al (2009), avaliaram a influência da temperatura nas oscilações cerebrais dos sujeitos utilizados. Uma vez que era necessário haver alternância entre os estados ativado e desativado para o estudo da influência térmica nesses estados cerebrais, foi utilizada anestesia geral com Uretano.

No estudo de Cain et al (1994), a dose de Uretano utilizada foi de 1,5g/kg para avaliar se a alteração dos potenciais de campo local hipocampais estava associada



com as mudanças da temperatura do animal. Para tanto, a temperatura cerebral foi mensurada no mesmo momento que a medida das respostas evocadas foram adquiridas, além disso, registros dos EEG e dos estados comportamentais do animal também foram adquiridos. Então, três animais foram estudados em cada sessão: a sessão “sono” onde os ratos entraram e permaneceram no sono de ondas lentas por 40 a 60 minutos; a sessão “calor radiante” no qual um período de registro basal de 20 minutos foi seguido por um aquecimento através de uma lâmpada quente colocada 60 cm acima do animal; a “imersão em água fria” na qual, após um período basal também de 20 minutos, os ratos foram imersos em um largo tubo de água a 22-24 graus célsius por 10 a 15 minutos; a sessão “Uretano” onde os animais foram anestesiados com a administração de 1,5g/kg de Uretano, após 20 minutos de registro basal; e o “grupo controle” no qual os ratos foram mantidos a temperatura ambiente por 60 minutos e não foram permitidos adormecer. Os resultados mostraram que o aumento da temperatura cerebral causado pelo calor radiante ou pelo despertar, levou a aumento dos potenciais pós sinápticos excitatórios evocados enquanto na redução da temperatura, como aquela encontrada no sono de ondas lentas, na anestesia com Uretano e na imersão em água fria, houve uma redução desses potenciais pós sináptico. Além disso, as mudanças de temperatura durante o grupo controle foram as menores observadas durante todo o estudo.

De forma consistente, Whitten et al (2009), utilizando uma dose de 1,69g/kg de Uretano em ratos Sprague-Dawley, demonstrou que o estímulo térmico desses sujeitos desencadeia mudanças nos estados cerebrais: os estímulos frios desencadearam os estados semelhantes ao sono NREM e estímulos quentes desencadearam o estado semelhante ao REM. Esses achados sugerem que as aferências térmicas desempenham um papel importante nas alternâncias das oscilações cerebrais. Importante ressaltar que o estudo mostra a similaridade dos efeitos da temperatura nos sujeitos tanto em sono natural quanto naqueles sob manutenção com Uretano.

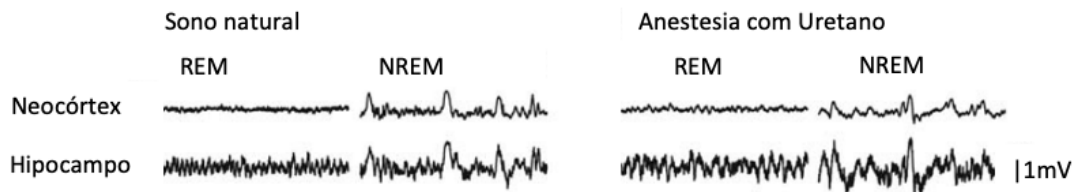
### 3.3.3. RELAÇÃO DO URETANO COM O SONO NATURAL

Foram encontrados 6 estudos cujo objetivos foram comparar o estado do tipo sono induzido pelo Uretano com o sono natural, sendo que todos esses estudos concluíram haver similaridade entre o estado sob Uretano e aquele do sono natural.

Dentre eles, 5 estudos avaliaram as alterações autonômicas relacionadas com o sono, tanto induzido pelo Uretano, quanto o sono natural.

Clement *et al* (2008) compara as alterações na arquitetura do sono natural com estado semelhante ao sono desencadeado pelo Uretano, como observados nas figuras 8 e 9.

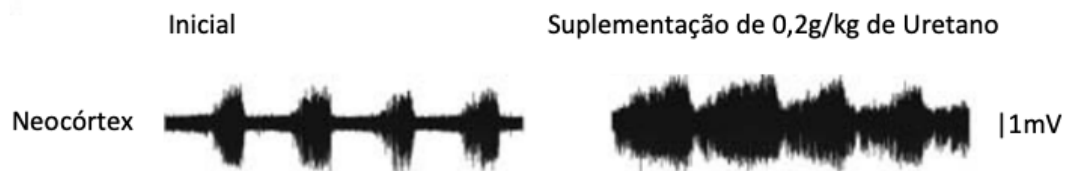
Figura 8. Comparação entre o EEG do sono natural e o estado induzido pelo Uretano



A figura demonstra os traçados eletroencefalográficos expandidos do sono natural e do estado induzido pelo Uretano, no mesmo animal. Pode-se verificar que os traçados, tanto do sono REM quanto do sono NREM hipocampais e corticais são semelhantes entre si.

Fonte: adaptado de Clement *et al* (2008)

Figura 9. EEG expandido com dose inicial de Uretano e suplementação de Uretano



EEG de longa duração após se aprofundar de forma moderada a anestesia com doses suplementares de Uretano. A alternância entre as fases do sono e a sua ritmicidade não são alteradas. Observa-se aumento da amplitude do sinal com a suplementação de Uretano.

Fonte: adaptado de Clement *et al* (2008)

Clement *et al* (2008) discorre ainda acerca das alterações autonômicas que ocorrem nos dois estados, concluindo que:

- a. O estado de sono semelhante ao REM exhibe alta similaridade com o sono REM natural;
- b. Há similaridade na duração do período de transição entre o estado natural e o estado induzido pelo anestésico;
- c. Há similaridade entre o estado semelhante ao sono de ondas lentas sob Uretano e aquele encontrado no sono natural;

d. Também, há alterações da frequência cardíaca e respiratória como aquelas encontradas no sono natural;

Segundo o estudo de Boon *et al* (2004), a maioria dos anestésicos gerais causa depressão respiratória conforme a arquitetura do sono passa ao estado de ondas lentas. Uma exceção é em ratos anestesiados com o Uretano. Investigou as alterações nos padrões corticais com situações de alteração na concentração de dióxido de carbono e oxigênio. Verificou-se que os padrões eletroencefalográficos do tipo sono de ondas lentas, sob situações de alterações na concentração dos gases, seguem o mesmo padrão daqueles encontrados em ratos não anestesiados.

Pagliardini *et al* (2013), estudou as alterações respiratórias e os estados cerebrais, em ratos anestesiados com Uretano, comparando com aqueles não anestesiados sendo observado que, também ocorrem alterações cíclicas e espontâneas dos estados cerebrais, ciclando entre o estado ativado (do tipo REM) e o estado desativado (do tipo de sono de ondas lentas) sob anestesia com Uretano.

#### 3.3.4. RELAÇÃO ENTRE FÁRMACOS E ESTADOS DO TIPO SONO

Dentre os estudos avaliados e compilados, 4 deles avaliaram a resposta das transições entre os estados de sono – alterações do tipo REM e do tipo NREM – com a administração de 3 drogas: Carbacol, Clonidina e Adenosina.

Carbacol é uma droga agonista colinérgica não seletiva, enquanto a Clonidina é um agonista alfa 2 de ação central e a Adenosina é um metabólito intermediário fazendo parte dos ácidos nucléicos e um componente da adenosina tri fosfato (ATP), agindo através de 4 receptores A1, A2A, A2B e A3 e está envolvida em vários processos biológicos, como a regulação do sono.

O estudo de Rukhadze *et al* (2008), em sujeitos anestesiados com Uretano, utilizou microinjeções de Carbacol na formação reticular pontina, o que desencadeou episódios de sono do tipo REM com ativação do EEG cortical e atividade Teta no hipocampo.

Fenik *et al* (2012), estudou a capacidade da Clonidina, em animais anestesiados com Uretano, em desencadear o sono REM, através da injeção da Clonidina dentro da região A5 e locus coeruleus, assim como ocorre com o Carbacol. No estado do tipo sono REM induzido pelo Carbacol, verificou-se que as células do Locus coeruleus são silenciadas, e que ocorre uma gradual depressão seguido pela

recuperação da atividade respiratória do XII nervo craniano, o que gera uma lentificação da frequência respiratória. Ainda, ocorrem ondas teta no hipocampo. No pico da ação da Clonidina, houve abolição da atividade do XII nervo, o que também ocorreu em alguns sujeitos após a administração de Carbacol. No estudo de Fenik *et al* (2012), a Clonidina desencadeou episódios do tipo sono REM quando administrados na região A5 e no LC apenas de um lado e inclusive, quando injetados na região A5 e no LC de ambos os lados.

Horner *et al* (1999) avaliaram a capacidade do Carbacol em produzir a atonia muscular e as alterações eletrocorticais encontradas no sono REM, através de sua administração dentro da formação reticular de ratos anestesiados com Uretano. Os resultados encontrados, foram similares aos demais estudos utilizando Carbacol: presença de alterações motoras e eletrocorticais estereotipadas do tipo sono REM.

O estudo de Pethõ (2019), avaliou os efeitos diretos da Adenosina nos estados *up* e *down* do sono de ondas lentas, através da sua administração tópica nos córtex frontal, somatossensorial e visual em ratos sob anestesia com Uretano. Foi observado um aumento na amplitude do ritmo cortical lento, o que é similar ao que ocorre nos modelos de animais sob sono natural.

Importante salientar que existe uma diferença na atividade respiratória do sono REM desencadeado pela administração pontina de Carbacol e aquela encontrada durante o sono REM natural e o desencadeado pelo Uretano: enquanto é observado aumento e irregularidade da frequência respiratória no sono REM natural e aquele gerado pelo Uretano, na administração do Carbacol, há redução da frequência respiratória, sendo este um efeito não compatível com o sono REM<sup>44</sup>.

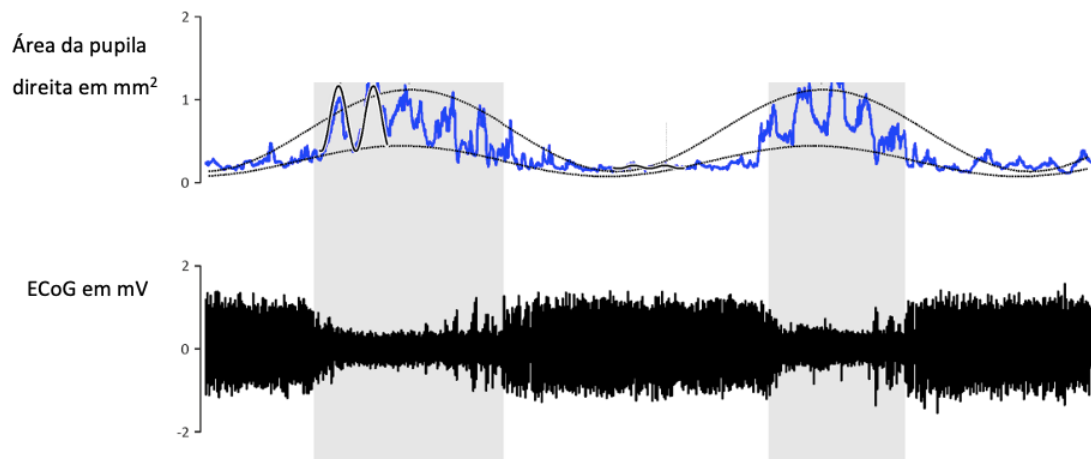
### 3.3.5. RESPOSTAS AUTONÔMICAS NOS ESTADOS DO TIPO SONO SOB URETANO

Ambos os estudos compilados, que abordam respostas autonômicas específicas do sono e sob Uretano, concluíram similaridade entre esses dois estados: aquele induzido pelo Uretano e o sono natural.

O estudo de Blasiak *et al* (2013), objetiva estudar se os dois estados cerebrais (sincronizado ou do tipo NREM/dessincronizado ou do tipo REM) podem refletir mudanças nos tamanhos pupilares sob anestesia com Uretano, uma vez que o ramo parassimpático do sistema nervoso autonômico inerva o esfíncter da pupila, causando constrição da pupila. A figura 10, evidencia as alternâncias entre os tamanhos da

pupila e as fases semelhantes ao sono observados sob anestesia com Uretano. Além disso, os estados cerebrais que ocorrem durante a anestesia com Uretano são dependentes da modulação muscarínica que provoca alteração do diâmetro pupilar. Blasiak *et al* (2013) concluíram que, durante o estado dessincronizado (do tipo REM), o tamanho máximo e mínimo da pupila foram maiores do que no estado sincronizados, concluindo que há alterações rítmicas do tamanho pupilar e dos movimentos dos olhos nos ratos anestesiados com Uretano.

Figura 10 – Alterações rítmicas do tamanho da pupila e sua correlação com as alterações cíclicas dos estados corticais



A figura representa as oscilações do tamanho da pupila durante as oscilações dos estados cerebrais entre ativado e desativado. Percebe-se que o tamanho máximo da pupila é encontrado no estado ativado enquanto o tamanho mínimo desta é encontrado no estado desativado.

Fonte: adaptado de Blasiak *et al* (2013)

Segundo Crook *et al* (2015), características peculiares do Uretano são as mudanças espontâneas no EEG, intercalando entre os estados do tipo NREM e REM, similares aos encontrados nos animais não anestesiados. Outra característica do Uretano é a manutenção do reflexo de micção, o que não ocorre com os anestésicos comumente utilizados. Dessa forma, o estudo objetivou, sob anestesia com Uretano, estudar o controle da micção nos diferentes estados cerebrais do tipo sono. As avaliações urodinâmicas nos estados cerebrais evidenciaram que, durante o estado do tipo NREM, o esvaziamento da bexiga se tornou mais irregular quando comparado ao estado do tipo REM. A complacência da bexiga durante o início da fase de enchimento desta, foi significativamente menor durante o estado do tipo NREM, comparado ao estado do tipo REM. Segundo o autor, o estudo mimetiza a enurese

noturna em humanos, podendo servir como meio de estudo como modelo para investigação desta condição.

### 3.3.6. CONECTIVIDADE CEREBRAL SOB ANESTESIA COM URETANO

Dois estudos compilados abordavam a conectividade cerebral nos estados do sono, assim como ocorre no sono natural.

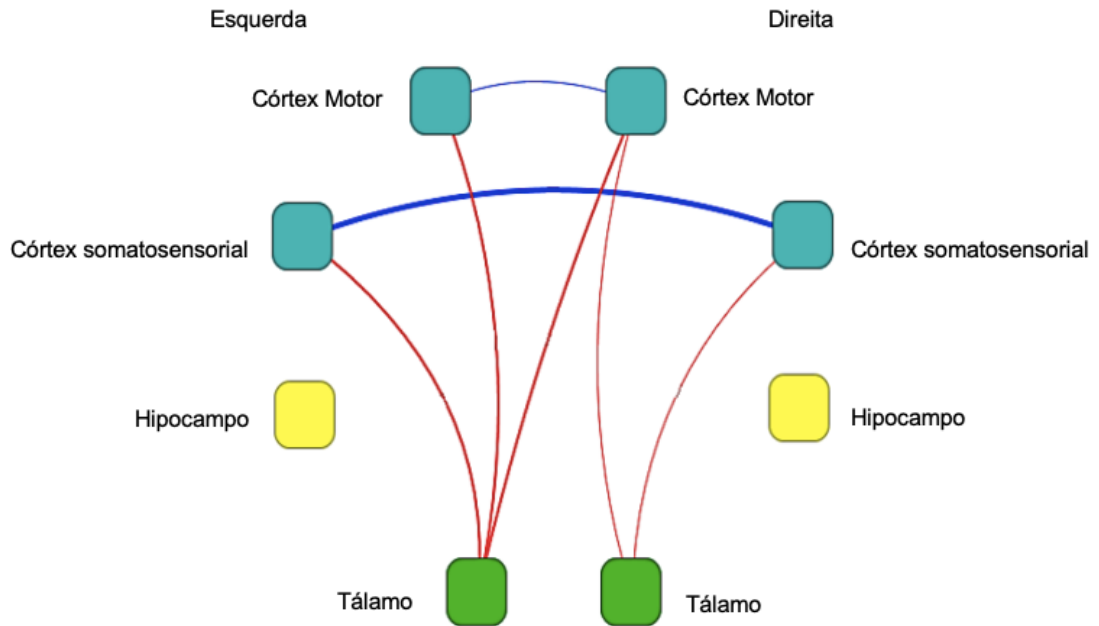
Wanger *et al* (2013), estudou a propagação da atividade espontânea nos dois estados corticais induzidos pelo Uretano, concluindo que a propagação das ondas excitáveis espontâneas é sujeita aos estados corticais. Em relação aos estados corticais e a propagação das ondas cerebrais, segundo Wanger *et al* (2013) o estado dessincronizado (REM) foi caracterizado por maiores taxas de potencial de ação em neurônios talâmicos do que nos estados sincronizados (NREM). Verificou, portanto, que pode haver um forte componente talâmico nos estados dessincronizados enquanto, nos estados sincronizados de ondas lentas a propagação das ondas pode ser principalmente por entradas intracorticais. As ondas de propagação nos estados dessincronizados de ondas lentas refletem uma distribuição global através de redes corticais, enquanto a propagação no estado dessincronizado induzido pelo Uretano reflete um padrão mais localizado.

O estudo de Zhurakovskaya *et al* (2016) objetivou estimar as mudanças das redes de conectividade global entre os estados corticais semelhantes ao sono, em ratos anestesiados com Uretano. Como o sono REM em ratos não anestesiados tem curta duração, sendo assim insuficiente para mensurar a conectividade nesse período, os ratos foram anestesiados com Uretano uma vez que sob anestesia o estado semelhante ao sono REM tem duração maior, cerca de 5-10 minutos.

Os resultados mostraram um aumento na conectividade funcional no córtex nos estados semelhantes ao sono NREM, e um aumento da conectividade do córtex para o tálamo.

A figura 11, representa a conectividade cerebral nos estados de sono do tipo REM e NREM.

Figura 11 – Diferenças da conectividade córtex entre os estados de sono REM e NREM



A figura acima mostra as mudanças na conectividade cerebral. O traço azul indica maior conectividade indica maior conectividade no sono semelhante ao NREM enquanto o traço vermelho indica maior conectividade no estado de sono semelhante ao REM. A conectividade do córtex motor para o somatosensorial foi significativamente maior no estado de sono NREM, enquanto a conectividade entre o córtex e o tálamo é maior durante o estado de sono REM.

Fonte: adaptado de Zhurakovskaya *et al* (2016)

#### 4. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS:

Não existem na literatura revisões sistemáticas acerca do Uretano e seus estados semelhantes ao sono, tanto eletroencefalográficos quanto autonômicos. Uma limitação encontrada no uso do Uretano é a proibição da sua utilização em humanos. Devido ao seu metabolismo lento e sua longa duração, o Uretano expõe o sujeito ao seu potencial carcinogênico sendo então limitado a animais de laboratório. Além disso, seu poder carcinogênico, impede sua utilização como potencial medicação terapêutica como anticonvulsivante e sedativa.

Outro ponto é a limitação de seu uso nos estudos das funções cognitivas do sono, como a consolidação da memória e a aprendizagem, uma vez que o Uretano é considerado um anestésico terminal.

No futuro, estudos devem ser realizados para se saber com clareza a interação do Uretano com os receptores GABAérgicos, o que é ainda controverso. Importantes para o esclarecimento do mecanismo de ação do Uretano, serão também os estudos em relação a interação deste anestésico com os canais de vazamento de potássio, o

que gera alteração na dinâmica da membrana neuronal sem alterar as sinapses inibitórias e excitatórias.

Russel *et al* (1959), em seu trabalho intitulado “Os princípios da técnica experimental humana” aborda os princípios de: *replacement*, *reduction* e *refinement*, ou seja, substituição dos experimentos com animais, redução do número de animais utilizados e refinamento dos procedimentos, que atualmente são conhecidos como os três “Rs”. Infelizmente, até a presente data, não há na literatura estudos que abordem o Uretano com modelos alternativos ao uso de animais, ou que descrevam em seu escopo, esses princípios. Pode-se salientar então, a importância de estudos atentos à essa prática que, mesmo datando mais de 60 anos, se mantem atuais.

## 5. CONCLUSÃO:

Existe um corpo significativo de evidências disponíveis na literatura que respaldam a ideia de que o Uretano induz um estado do tipo sono, sugerindo que este anestésico pode ser um modelo útil para estudar alguns aspectos relacionados aos mecanismos subjacentes à dinâmica presente no sono natural. Devido a essa característica atípica, o anestésico é usado para se estudar, tanto a atividade eletrofisiológica, quanto as mudanças fisiológicas que ocorrem de acordo com as alterações dos estados cerebrais, dentre elas:

- a. Neuroplasticidade atividade-dependente durante os estados de ondas lentas;
- b. Funções urodinâmicas associadas aos estados cerebrais;
- c. Oscilações respiratórias;
- d. Temperatura corporal e cerebral durante os estados de sono;
- e. Mudanças pupilares associadas aos estados cerebrais.

Excluindo-se o estudo da plasticidade cerebral, todas as funções citadas acima para o uso do Uretano, foram encontradas nos estudos analisados e compilados.

A partir dos resultados encontrados, conclui-se que o Uretano induz um estado semelhante ao sono natural sendo um anestésico geral adequado para o estudo do sono e de suas alterações autonômicas, mostrando a importância da escolha adequada do anestésico geral para os estudos do sono.



## 6. BIBLIOGRAFIA

- Adamantidis AR, Gutierrez Herrera C, Gent TC. Oscillating circuitries in the sleeping brain. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(12):746-762.
- Arshaad MI, Siwek ME, Henseler C, Daubner J, Ehninger D, Hescheler J, et al. Enhanced hippocampal type II theta activity AND altered theta architecture in mice lacking the Ca<sub>v</sub>3.2 T-type voltage-gated calcium channel. *Sci Rep*. 2021;11(1):1099.
- Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 1953;118(3062):273-4
- Bernal Sierra YA, Rost BR, Pofahl M, Fernandes AM, Kopton RA, Moser S, et al. Potassium channel-based optogenetic silencing. *Nat Commun*. 2018;9(1):4611.
- Blasiak T, Zawadzki A, Lewandowski MH. Infra-slow oscillation (ISO) of the pupil size of urethane-anaesthetised rats. *PLoS One*. 2013;8(4):e62430.
- Bojarskaite L, Bjørnstad DM, Pettersen KH, Cunen C, Hermansen GH, Åbjørsbråten KS, et al. Astrocytic Ca<sup>2+</sup> signaling is reduced during sleep and is involved in the regulation of slow wave sleep. *Nat Commun*. 2020;11(1):3240.
- Boon JA, Garnett NB, Bentley JM, Milsom WK. Respiratory chemoreflexes and effects of cortical activation state in urethane anesthetized rats. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2004;140(3):243-256.
- Boucetta S, Jones BE. Activity profiles of cholinergic and intermingled GABAergic and putative glutamatergic neurons in the pontomesencephalic tegmentum of urethane-anesthetized rats. *J Neurosci*. 2009;29(14):4664-74.
- Brodnik ZD, España RA. Dopamine uptake dynamics are preserved under isoflurane anesthesia. *Neurosci Lett*. 2015;606:129-34.
- Buckingham EM, Draper FW. Chorea excited by sudden return of hearing. Chorea treated with Urethan. *Boston Med*. 1886;114(18):419-20.
- Cain DP, Hargreaves EL, Boon F. Brain temperature- and behavior-related changes in the dentate gyrus field potential during sleep, cold water immersion, radiant heating, and urethane anesthesia. *Brain Res*. 1994;658(1-2):135-44.
- Crook J, Lovick T. Urodynamics function during sleep-like brain states in urethane anesthetized rats. *Neuroscience*. 2016;313:73-82.
- Gretenkord S, Olthof BMJ, Stylianou M, Rees A, Gartside SE, LeBeau FEN. Electrical stimulation of the ventral tegmental area evokes sleep-like state transitions under urethane anaesthesia in the rat medial prefrontal cortex via dopamine D1-like receptors. *Eur J Neurosci*. 2020;52(2):2915-2930.

Chen JF, Eltzschig HK, Fredholm BB. Adenosine receptors as drug targets--what are the challenges? *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(4):265-86.

Clement EA, Richard A, Thwaites M, Ailon J, Peters S, Dickson CT. Cyclic and sleep-like spontaneous alternations of brain state under urethane anaesthesia. *PLoS One.* 2008;3(4):e2004.

Dement W, Kleitman N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol.* 1957;53(5):339-46.

Depner CM, Stothard ER, Wright KP Jr. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Curr Diab Rep.* 2014;14(7):507.

Fenik VB, Kubin L. Differential localization of carbachol- and bicuculline-sensitive pontine sites for eliciting REM sleep-like effects in anesthetized rats. *J Sleep Res.* 2009 Mar;18(1):99-112.

Fenik VB, Marchenko V, Davies RO, Kubin L. Inhibition of A5 Neurons Facilitates the Occurrence of REM Sleep-Like Episodes in Urethane-Anesthetized Rats: A New Role for Noradrenergic A5 Neurons? *Front Neurol.* 2012;3:119.

Field KJ, Lang CM. Hazards of urethane (ethyl carbamate): a review of the literature. *Lab Anim.* 1988;22(3):255-62.

Fink AM, Bronas UG, Calik MW. Autonomic regulation during sleep and wakefulness: a review with implications for defining the pathophysiology of neurological disorders. *Clin Auton Res.* 2018;28(6):509-518.

Gretenkord S, Olthof BMJ, Stylianou M, Rees A, Gartside SE, LeBeau FEN. Electrical stimulation of the ventral tegmental area evokes sleep-like state transitions under urethane anaesthesia in the rat medial prefrontal cortex via dopamine D<sub>1</sub> -like receptors. *Eur J Neurosci.* 2020;52(2):2915-2930.

Gretenkord S, Rees A, Whittington MA, Gartside SE, LeBeau FE. Dorsal vs. ventral differences in fast Up-state-associated oscillations in the medial prefrontal cortex of the urethane-anesthetized rat. *J Neurophysiol.* 2017;117(3):1126-1142.

Gui H, Liu C, He H, Zhang J, Chen H, Zhang Y. Dopaminergic Projections From the Ventral Tegmental Area to the Nucleus Accumbens Modulate Sevoflurane Anesthesia in Mice. *Front Cell Neurosci.* 2021;15:671473

Hara K, Harris RA. The anesthetic mechanism of urethane: the effects on neurotransmitter-gated ion channels. *Anesth Analg.* 2002;94(2):313-8

Hauer BE, Negash B, Chan K, Vuong W, Colbourne F, Pagliardini S, Dickson CT. Hyperoxia enhances slow-wave forebrain states in urethane-anesthetized and naturally sleeping rats. *J Neurophysiol.* 2018;120(4):1505-1515.

Horner RL, Kubin L. Pontine carbachol elicits multiple rapid eye movement sleep-like neural events in urethane-anaesthetized rats. *Neuroscience.* 1999;93(1):215-26. doi: 10.1016/s0306-4522(99)00126-8. PMID: 10430485

Klima R, Wengraf G. Ueber die Einwirkung von Urethan und anderen Schlafmitteln auf die zentralnervöse Blutsteuerung bei Blutkrankheiten [Effect of urethane and other sleeping aids on the central nervous control of blood circulation in hematologic diseases]. *Wien Med Wochenschr.* 1949;99(43-44):503-5.

Kumar AH, Clover AJ. Intraperitoneal co-administration of low dose urethane with xylazine and ketamine for extended duration of surgical anesthesia in rats. *Lab Anim Res.* 2015;31(4):174-9.

Loza S. Sleep medicine in the arab Islamic civilization. *Sleep medicine.* 2015; 21-4.

Maggi CA, Meli A. Suitability of urethane anesthesia for physiopharmacological investigations in various systems. Part 1: General considerations. *Experientia.* 1986;42(2):109-14.

Najafi A, Etezadi F, Shariat Moharari R, Pourfakhr P, Khajavi MR. The Role of Neurotransmitters in Anesthesia. *Arch Anesth & Crit Care.* 2017;3(2):324-333.

Page CM. Hedonal Infusion Anaesthesia; A Report on Seventy-Five Cases. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 1912;5:84-100.

Pagliardini S, Funk GD, Dickson CT. Breathing and brain state: urethane anesthesia as a model for natural sleep. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;188(3):324-32.

Pagliardini S, Gosgnach S, Dickson CT. Spontaneous sleep-like brain state alternations and breathing characteristics in urethane anesthetized mice. *Plos one.* 2013;8(7):e70411.

Pagliardini S, Greer JJ, Funk GD, Dickson CT. State-dependent modulation of breathing in urethane-anesthetized rats. *J Neurosci.* 2012;32(33):11259-70.

Peever J, Fuller PM. Neuroscience: a distributed neural networks controls REM sleep. *Curr Biol.* 2016; 26(1): R34-R35.

Pethő M, Détári L, Keserű D, Hajnik T, Szalontai Ö, Tóth A. Region-specific adenosinergic modulation of the slow-cortical rhythm in urethane-anesthetized rats. *Brain Res.* 2019;1725:146471.

Phillips AJ, Robinson PA, Kedziora DJ, Abeyasuriya RG. Mammalian sleep dynamics: how diverse features arise from a common physiological framework. *Plos comput Biol.* 2010; 6(6).

Randáková A, Dolejší E, Rudajev V, Zimčík P, Doležal V, El-Fakahany EE, et al. Classical and atypical agonists activate M1 muscarinic acetylcholine receptors through common mechanisms. *Pharmacol research.* 2015;97:27-39.

Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev.* 2013;93(2):681-766.

Rukhadze I, Fenik VB, Branconi JL, Kubin L. Fos expression in pontomedullary catecholaminergic cells following rapid eye movement sleep-like episodes elicited by pontine carbachol in urethane-anesthetized rats. *Neuroscience.* 2008;152(1):208-22.

Sayer C, Lumsden DE, Kaminska M, Lin JP. Clonidine use in the outpatient management of severe secondary dystonia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21(4):621-626.

Sceniak MP, Maciver MB. Cellular actions of urethane on rat visual cortical neurons in vitro. *J Neurophysiol*. 2006;95(6):3865-74.

Schneider T, Dibué-Adjei M. Cav2.3 E-/R-type voltage-gated calcium channels modulate sleep in mice. *Sleep*. 2015;38(3):499.

Silver NRG, Ward-Flanagan R, Dickson CT. Long-term stability of physiological signals within fluctuations of brain state under urethane anesthesia. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258939.

Sharma AV, Wolansky T, Dickson CT. A comparison of sleep-like slow oscillations in the hippocampus under ketamine and urethane anesthesia. *J Neurophysiol*. 2010;104(2):932-9.

Son Y. Molecular mechanisms of general anesthesia. *Korean J Anesthesiol*. 2010;59(1):3-8

Stylianou M, Zaaimi B, Thomas A, Taylor JP, LeBeau FEN. Early Disruption of Cortical Sleep-Related Oscillations in a Mouse Model of Dementia With Lewy Bodies (DLB) Expressing Human Mutant (A30P) Alpha-Synuclein. *Front Neurosci*. 2020;14:579867.

Toth A, Gyengesi E, Zaborszky L, Detari L. Interaction of slow cortical rhythm with somatosensory information processing in urethane-anesthetized rats. *Brain Res*. 2008;1226:99-110.

University of Chicago Medicine. Nathaniel Kleitman, PhD, 1895-1999 [internet] Chicago: University of Chicago Medicine; [1999, Aug 15] Available from: <https://www.uchicagomedicine.org/forefront/news/nathaniel-kleitman-phd-1895-1999>

Vacas S, Kurien P, Maze M. Sleep and Anesthesia - Common mechanisms of action. *Sleep Med Clin*. 2013;8(1):1-9.

Vitaterna MH, Takahashi JS, Turek FW. Overview of circadian rhythms. *Alcohol Res Health*. 2001;25(2):85-93.

Walczak M, Błasiak T. Midbrain dopaminergic neuron activity across alternating brain states of urethane anaesthetized rat. *Eur J Neurosci*. 2017;45(8):1068-1077.

Walker AJ, Mashour GA. A brief history of sleep and anesthesia. *Int Anesthesiol Clin*. 2008;46(3):1-10.

Wanger T, Takagaki K, Lippert MT, Goldschmidt J, Ohl FW. Wave propagation of cortical population activity under urethane anesthesia is state dependent. *BMC Neuroscience*. 2013;14:78.

Ward-Flanagan R, Dickson CT. Neurobiological Parallels, Overlaps, and Divergences of Sleep and Anesthesia. In: Dringenberg H C, editor. Handbook of behavioral neuroscience, [place unknown]: Elsevier, 2019. 223-36.

Ward-Flanagan R, Lo AS, Clement EA, Dickson C. A comparison of brain-state dynamics across common anesthetic agent Sprague-dawley rats. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(7).

Wijdicks EFM. The Ascending Reticular Activating System. *Neurocrit Care.* 2019;31(2):419-422.

Williams F H. Urethan. *Boston Med.* 1887; 117(15):356-57

Wilson MT, Barry M, Reynolds JN, Crump WP, Steyn-Ross DA, Steyn-Ross ML, Sleight JW. An analysis of the transitions between down and up states of the cortical slow oscillation under urethane anaesthesia. *J Biol Phys.* 2010;36(3):245-59.

Yagishita H, Nishimura Y, Noguchi A, Shikano Y, Ikegaya Y, Sasaki T. Urethane anesthesia suppresses hippocampal subthreshold activity and neuronal synchronization. *Brain Res.* 2020;1749:147137.

Yasenkov R, Deboer T. Circadian regulation of sleep and the sleep EEG under constant sleep pressure in the rat. *Sleep.* 2010; 33(5):631-41.

Yeo SS, Chang PH, Jang SH. The ascending reticular activating system from pontine reticular formation to the thalamus in the human brain. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:416.

Yoshida K, Shi S, Ukai-Tadenuma M, Fujishima H, Ohno RI, Ueda HR. Leak potassium channels regulate sleep duration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(40):E9459-E9468.

Zielinski MR, McKenna JT, McCarley RW. Functions and Mechanisms of Sleep. *AIMS Neurosci.* 2016;3(1):67-104.

Zhurakovskaya E, Leikas J, Pirttimäki T, Casas Mon F, Gynther M, Aliev R, et al. Sleep-State Dependent Alterations in Brain Functional Connectivity under Urethane Anesthesia in a Rat Model of Early-Stage Parkinson's Disease. *eNeuro.* 2019;6(1):ENEURO.0456-18.2019.

Zhurakovskaya E, Paasonen J, Shatillo A, Lipponen A, Salo R, Aliev R, et al. Global Functional Connectivity Differences between Sleep-Like States in Urethane Anesthetized Rats Measured by fMRI. *Plos one.* 2016;11(5):e0155343.

## 7. APÊNDICE

Referência	Pergunta	Sujeito	Dose e via de administração	Medidas extraídas dos sujeitos	Resultados e conclusões
SHARMA, A. V., WOLANSKY, T., DICKSON C. T. 2010.	Como são as oscilações lentas no hipocampo sob a ação da Cetamina e do Uretano?	Ratos Sprague-Dawley machos	Uretano foi administrado via endovenosa na dose de 1,66 (+/- 0,03) g/kg em bolus após indução com Isoflurano (inicialmente MAC 4 seguido por manutenção de MAC 2,0-2,5). Após a administração do Uretano, o Isoflurano foi desligado. Em alguns casos, a anestesia com Cetamina foi substituída pela anestesia com Uretano endovenoso através de infusões repetidas de pequenas doses EV de Uretano.	Eletrodos posicionados por estereotaxia, no hipocampo (HPC) e regiões frontais do neocórtex.	Nos animais anestesiados com Cetamina, os potenciais de campo local neocorticais (LFP) contínuos e espontâneos, mostraram um ritmo proeminente e relativamente fixo e lento. Concomitante com as oscilações lentas corticais, atividade rítmica lenta similar também dominou os LFP registrados no hipocampo. Estas oscilações lentas foram similares àquelas observadas em animais anestesiados com Uretano. Quando os animais foram anestesiados com Cetamina e depois com Uretano, o pico de frequência das oscilações lentas foi significativamente maior quando estavam sob o efeito da Cetamina do que do Uretano. A potência de pico das oscilações lentas foi maior durante a Cetamina (125,4 +/- 24,99 mV2) comparado com aquela durante o Uretano (78,38 +/- 18,9mV2). A diferença na coerência neocortical-hipocampal entre os anestésicos pode ser pelo fato da Cetamina produzir somente oscilações lentas estereotipadas sem estados alternados enquanto que as oscilações lentas sob Uretano são curtas e dão passagem as atividades irregulares de grande amplitude assim como as atividades theta no hipocampo. A proporção de tempo gasto com as oscilações lentas sob Uretano comparado com outros estados foi de 52 +/- 5%, enquanto na Cetamina o tempo gasto nas oscilações lentas foi de 100%. Tanto a Cetamina quanto o Uretano são comparáveis e são bons modelos da atividade das oscilações lentas durante o sono natural.
BOUCETTA, S., JONES B.E. 2009.	Quais as características dos disparos dos neurônios colinérgicos no tegumentum pontomesencefálico e dos núcleos tegmentais laterodorsal e pedunculopontino - entrelaçados com neurônios GABAérgicos e glutamatérgicos - em relação a atividade cortical?	Ratos Long-Evans machos	Uretano: uma dose inicial de 1,4g/kg via intraperitoneal (IP) e doses suplementares se necessárias, de 0,1-0,15g/kg (IP). Temperatura corporal foi mantida em 36-37 graus celsius.	Registros por EEG através de eletrodos no córtex retrosplenial e no osso frontal como referência. Registro justacelular foi feito usando um amplificador intracelular. Registros da unidade foram feitos com microeletrodos de vidro preenchidos com neurobiotina.	No estudo, os neurônios foram classificados de acordo com sua resposta ao estímulo somático em "On" se aumentaram, em "Off" se eles diminuíram e em "No" se eles não mostraram mudanças na sua taxa de disparo. Enquanto todas as células colinérgicas foram "On", as células GABAérgicas e as não colinérgicas/não GABAérgicas foram células "On", "Off" e "No". Na ausência de estímulos, os neurônios colinérgicos dispararam minimamente em associação com atividade no EEG, lenta e irregular durante o período pré estimulação. Eles aumentam muito seus disparos durante o estímulo somático e há um aumento associado na atividade cortical rápida. Ao cessar o estímulo, as células colinérgicas identificaram e cessaram seus disparos. Baseados na sua resposta ao estímulo somático, os neurônios GABAérgicos Nb formaram um grupo heterogêneo com a maioria mostrando um aumento, sendo classificados como células "On" (50%), algumas mostraram uma diminuição, sendo então células "Off" (34%) e uma pequena minoria não mostrou mudança, sendo células "No". Células não colinérgicas/não GABAérgicas também foram heterogêneas em suas propriedades e compreenderam células "On" (44%), células "Off" (42%) e células "No" (14%). O estudo mostra que, em ratos sob anestesia com Uretano, neurônios pontomesencefálicos colinérgicos dispararam em associação com ativação cortical evocada, enquanto células GABAérgicas e não colinérgicas/não GABAérgicas também possuem disparos máximos em associação com a ativação cortical paralelamente a atividade de ondas lentas corticais recíproca ao de células colinérgicas. Assim, enquanto revela a heterogeneidade da codistribuição dos neurônios pontomesencefálicos colinérgicos, GABAérgicos e glutamatérgicos, esses resultados proveem uma base para entender a forma com que esses diferentes grupos de células podem agir em episódios coordenados para estimular a ativação cortical e modular os estados do sono-vigília.
WILSON, M. T., BARRY, M., REYNOLDS, J. N. J., CRUMP, W. P., STEYN-ROSS, D. A., STEYN-ROSS,	Quais as dinâmicas da transição entre os estados "up" e "down" das oscilações lentas corticais?	Ratos Wistar machos	Anestesiados com uma administração IP de uretano na dose de 1,6 a 2,0 g/kg. Doses suplementares de uretano (0,15 g/kg IP a cada 2 horas) foram administradas quando detectada	Foram feitos registros intracelulares através de micropipetas preenchidas com acetato de potássio e a atividade do potencial de	As transições down-up são variáveis no formato, mas a principal forma de transição para cada neurônio mostra características similares. O potencial de membrana lentamente aumenta na aproximação da transição e então sofre um aumento abrupto no gradiente transformando a célula no estado despolarizado. Conforme a membrana despolariza, o gradiente reduz até aproximadamente um estado "up" constante. A correlação entre a constante de tempo e o potencial de membrana do estado "down" é consistente com o fato de que a resistência a entrada pela membrana no estado "up" é muito menor comparado aquele do estado "down". Isso
M. L., SLEIGH, J. W. 2010.			dessincronia eletroencefalografica.	membrana dos neurônios registrados foi monitorizado continuamente através do experimento. Foram ainda realizados registros eletroencefalográficos através de eletrodos instalados na dura mater. A sistema magna foi punccionada para reduzir as pulsações cerebrais.	significaria que neurônios hiperpolarizados tem 4 vezes a constante de tempo comparada aos despolarizados. Enquanto uma transição da fase de primeira ordem pode ser dirigido pelas oscilações lentas, a fase de transição não está localizado nos neurônios corticais. Neste estudo, não foi possível definir a origem das oscilações lentas.
CAIN, D. P., HARGREAVES, E. I., BOON, F. 1994.	Os potenciais de campo hipocampais apresentam alterações com as mudanças da temperatura cerebral que ocorrem com o aquecimento exógeno, com os efeitos de anestésicos e com o sono?	Ratos Hooded machos	Os ratos foram anestesiados com 1,5g/kg de Uretano.	Os ratos do experimento do "sono" e da "temperatura" receberam o implante de eletrodos estimuladores dentro da via perfurante e eletrodos de registro dentro do hilo do giro dentado. EEG foi registrado através do eletrodo do giro dentado e de condutores no crânio sobrejacente ao neocórtex.	Os resultados ampliam a observação da relação entre as mudanças da temperatura cerebral e os potenciais de campo para o sono de ondas lentas e os estados sob anestesia com Uretano. Durante essas duas sessões, mudanças na temperatura cerebral causadas pelo sono de ondas lentas e subseqüente despertar, e pela anestesia e subseqüente aquecimento, levaram a mudanças no potencial de campo que foram similares àquelas causadas pelo resfriamento e aquecimento respectivamente. Padrões do EEG hipocampal endógeno podem interagir com as mudanças que ocorrem devido às flutuações da temperatura para determinar o tamanho dos potenciais de campo. A temperatura na qual o tecido é mantido é reconhecido por ser uma variável importante nos estudos dos potenciais de campo hipocampais em preparações in vitro. Os dados indicam que a temperatura cerebral é também uma variável nos estudos de potenciais de campo hipocampais em animais intactos e essas mudanças na temperatura cerebral podem resultar de mudanças comportamentais, estados de drogas dos animais ou por influências ambientais. As correspondentes mudanças induzidas pela temperatura no potencial de campo podem ser grandes, por exemplo, mudanças de 50 a 100% ou mais não são incomuns.
CLEMENT, E. A., RICHARD, A., THWAITES, M., AILON, J., PETERS, S., DICKSON, C. T. 2008.	O uretano mimetiza o sono natural sendo um bom modelo para a investigação do sono?	Ratos Sprague-Dawley	A anestesia iniciou com a indução com Isoflurano em uma CAM de 4,0. Após perda dos reflexos, os ratos foram mantidos com Isoflurano em uma CAM de 2,0 a 2,5, sendo então implantado um cateter jugular.	Eletrodos de registro foram colocados no neocórtex frontal e posterior; outro alvo foi a fissura hipocampal do hipocampo dorsal.	Registros eletroencefalográficos, maiores que 45 minutos, do neocórtex e do hipocampo em ratos anestesiados com Uretano mostraram alternâncias altamente regulares e espontâneas do estado eletroencefalográfico entre os padrões ativado e desativado. EEG com padrão ativado consistiu em atividade rápida e baixa amplitude no neocórtex concomitante com atividade lenta no hipocampo. Enquanto o padrão desativado foi caracterizado por oscilações lentas de grande amplitude tanto no neocórtex quanto no hipocampo. Houve transição espontânea e gradual dos estados ativado e desativado. As alternâncias dos estados eletroencefalográficos sob anestesia com Uretano não

			Isolurano foi descontinuado e a anestesia geral foi iniciada com a administração intravenosa lenta de Uretano (1,75 +/- 0,04g/kg). Doses suplementares de Uretano foram aplicadas (0,07-0,27g/kg).	Sinais hipocámpais foram registrados desde a frequência e a potência da oscilação Theta. Eletrodos estimuladores foram posicionados no hipotálamo posterior e no núcleo tegumentar do pedúnculo pontino.	foram resultado da flutuação dos níveis de anestésico, não houve diferenças significativas na duração dos períodos alternados pré e pós suplementação de Uretano. EEG e suas alternâncias sob anestesia com Uretano foram comparadas aquelas do sono natural. O sono REM foi altamente similar ao estado ativado encontrado na anestesia com Uretano assim como entre o sono de ondas lentas e o estado desativado. Outra similaridade eletroencefalográfica entre o sono natural e a anestesia com Uretano foi a duração da transição do período ativado e desativado. Os dados do EEG sugerem uma similaridade nos mecanismos cerebrais reponsáveis por ambos, a indução e a manutenção da inconsciência entre o sono natural e anestesia com o fármaco. Os registros eletroencefalográficos durante a anestesia com Uretano mostrou alterações consistentes com o sono natural, assim como as alterações na frequência cardíaca e respiratória. As alternâncias entre os estados eletroencefalográficos sob anestesia com Uretano dependem de sistemas cerebrais que também influenciam as alternâncias entre os estados do sono natural. Essas alternâncias ocorrem devido a flutuações na liberação endógena de Acetilcolina. As alternâncias espontâneas dos estados do EEG no animal anestesiado com Uretano, assim como no sono natural, também são dependentes de mecanismos muscarínicos centrais.
GRETENKORD, S., OLTHOF, B. M. J., STYLIANUS, M., REES, A. GARRSIDE, S. E., LEBEAU, F. E. N. 2020.	Qual o papel da dopamina na regulação da transição do sono durante o sono natural e sob anestesia?	Ratos Hooded Lister machos	Uma dose inicial de 1,5-1,9g/kg foi administrada por via intraperitoneal. Doses adicionais de 0,5g/kg por via intraperitoneal foram dadas a cada meia hora até se atingir um plano anestésico. A temperatura retal dos ratos foi mantida em 36,8C.	Eletrodos de estimulação foram implantados dentro da área tegumental ventral (VTA) e eletrodos de registro foram implantados no córtex prefrontal medial.	Com anestesia profunda, a atividade de ondas lentas foi o padrão de atividade predominante, mas transições espontâneas e ocasionais entre a essa fase e a atividade rápida de amplitude baixa foram observadas. As transições espontâneas do tipo sono ocorreram simultaneamente em todas as sub-regiões ao longo da extensão dorsoventral do córtex pré-frontal medial (mPFC). A estimulação da área tegumental ventral (VTA) induz uma transição da atividade de ondas lentas para a atividade rápida de baixa amplitude; para prevenir as transições espontâneas para a atividade rápida de baixa amplitude, foram usadas doses adicionais de Uretano (0,3mg/kg), o que produziu um período estendido (cerca de 2-3 horas) e contínuo de atividade de ondas lentas sem transições espontâneas. A estimulação elétrica da VTA resultou claramente na transição do sono de ondas lentas para a atividade rápida de amplitude baixa. E as transições espontâneas ocorreram em todas as sub-regiões do córtex pré frontal medial simultaneamente. A Dopamina tem sido implicada nas alterações dos estados do sono. A administração do antagonista do receptor de Dopamina, o SCH23390 em altas doses aboliu os efeitos da área tegumental ventral na transição para a atividade rápida de baixa amplitude.
RUKHADZE, I., FENIK, V. B., BRANCONI, J. L., KUBIN, L. 2008.	Os neurônios catecolaminérgicos pontomedulares apresentam supressão da atividade relacionada ao sono REM?	Ratos Sprague-Dawley machos	Os animais foram pré anestesiados com isolurano (2%) seguido por uretano (1,0g/kg por via intraperitoneal). O nível de anestesia foi titulado por doses suplementares de anestésico intravenoso em incrementos de 50mg.	O XII nervo direito foi cortado perifericamente e colocado um eletrodo de registro tipo cut. Ambos os nervos vagos foram cortados no pescoço para aumentar a atividade do XII nervo. Duas aberturas foram feitas no osso parietal para	No estudo foi usada FOS imunohistoquímica para examinar o comportamento dos neurônios catecolaminérgicos pontomedulares no tronco encefálico em relação ao estado do tipo sono REM provocados por microinjeções pontinas de Carbacol. A expressão de FOS se relaciona aos níveis de atividade neuronal. Variáveis números de injeções de Carbacol ou salina foram feitas para se obter diferentes durações de estado do tipo sono REM durante um período de 5 horas do protocolo de experimento. As injeções foram feitas dentro da formação reticular pontina dorso medial região efetiva em provocar episódios semelhantes ao sono REM. Episódios do tipo sono REM induzidos pelo Carbacol foram caracterizados pela ativação do EEG cortical em 6-12 Hz, o aparecimento de ritmo do tipo teta no hipocampo (3-4 Hz em ratos anestesiados), diminuição da frequência respiratória e supressão da atividade do XII nervo. A porcentagem de neurônios A7 expressando FOS foi negativamente correlacionada com a duração cumulativa do estado semelhante ao sono REM durante os últimos 140 minutos antes do sacrifício do animal. Núcleos FOS positivos foram
				a inserção de pipetas contendo Carbacol dentro da formação reticular pontina e um eletrodo de registro bipolar foi inserido dentro do hipocampo. Foi realizada monitorização do EEG cortical e a atividade do hipocampo e do XII nervo. O ETCO <sub>2</sub> , temperatura retal e a pressão arterial foram continuamente monitorizadas.	multo numerosos no lado da injeção de Carbacol mas poucos na região simétrica do lado oposto. No lado da injeção de Carbacol a quantidade de expressão de FOS foi significativamente maior nos animais em que foi administrado Carbacol do que naqueles administrada salina. Episódios do tipo sono REM foram associados com a diminuição da expressão de FOS nos neurônios com tirosina hidroxilase (TH) nos grupos de neurônios catecolaminérgicos pontomedulares (CA), sugerindo que a expressão de FOS nos neurônios TH diminuem durante ou imediatamente depois de cada episódio do tipo sono REM. A expressão de FOS foi proporcionalmente reduzida no estado do tipo sono REM em neurônios A7, suberuleus e neurônios A5 rostrais. Já nos estados sob Uretano, houve altos níveis de expressão de FOS nas células TH. Dessa forma, percebe-se que nesses animais há um maior nível de atividade nos neurônios CA do que nos animais intactos. Parece que os níveis de atividade metabólica são elevados nos neurônios CA dos animais sob anestesia com Uretano, mas sem aumento concomitante de sua taxa de disparo basal.
ZHURAKOVSKAYA, E., LEIKAS, J., PIRTTIMAKI, T., MON, F. C., GYNTHER, M., ALIEV, R., RANTAMAKI, T., TANILA, H., FORSBERG, M. M., GROHN, O., PAASONEN, J., JAKALNEN, A. J. 2019.	As potenciais mudanças na conectividade cerebral se manifestariam durante o sono REM?	Ratos Wistar machos	Os ratos foram anestesiados com uretano na dose de 1250-1500mg/kg via intraperitoneal e submetidos a ressonância magnética funcional. A temperatura foi mantida em torno de 37 graus célsius.	Monitorizados com temperatura retal, sensor de respiração e oxímetro. Submetidos a ressonância magnética funcional do cérebro e realizada análise bioquímica da dopamina, GABA e glutamato OBSERVAÇÃO: realizada lesão do estriado direito pela 6-hidroxi-dopamina como modelo para doença de parkinson (grupo sham- manipulados).	Os autores analisaram os diferentes estados semelhantes ao sono induzidos pelo Uretano e com base na sintomatologia dos distúrbios de comportamento do sono, avaliaram se as alterações potenciais de conectividade do cérebro se manifestariam durante o estado REM de sono. Não houve diferenças na conectividade funcional em repouso entre os grupos naturais (naive) e os manipulados (sham) e não houve efeito na bioquímica estriatal nem de parâmetros fisiológicos. Baseados na flutuação da frequência respiratória pôde-se observar claramente as mudanças entre os estados semelhantes ao sono REM e ao sono NREM em 8/19 animais do grupo controle e 8/18 dos grupos com as lesões. A conectividade talamocortical aumentou durante o estado do tipo sono REM e aumentou a conectividade corticocortical entre os hemisférios durante o estado do tipo NREM. Durante o estado semelhante ao sono REM, conexões corticocorticais, estriatocortical e corticohipocámpal foram substancialmente reduzidos nos animais com as lesões por 6-OHDA. A conectividade funcional em contraste, durante o estado do tipo NREM, não houve diferença na conectividade funcional entre o grupo controle e o grupo com lesões.
BOON, J. A., GARNETT, N. B. L., BENTLEY, J. M., MILSON, W. K. 2004.	Ratos anestesiados com uretano seriam um bom modelo para investigações invasivas dos mecanismos básicos dos estados de ativação cortical nos padrões respiratórios e da	Ratos Sprague-Dawley machos adultos.	Os animais foram anestesiados com halotano a 2%. No começo do experimento, cada animal foi anestesiado com uma injeção intraperitoneal ou subcutânea, de uretano a 20% (1,0 g/kg). Doses suplementares (0,1g/kg) foram administradas via intraperitoneal a qualquer momento que o rato respondesse a estímulo nocivo.	Quatro eletrodos de EEG foram implantados no crânio. Foram registrados os seguintes parâmetros: padrão do EEG e respiratório.	A maioria dos anestésicos tem sido vistos como depressores da respiração mais como um resultado da redução das influências corticais e diencefálicas. Anestesia com Uretano na dose de 1,3g/kg ou menos é uma exceção, tendo sido mostrado que o anestésico tem um efeito muito pequeno na função cardiorespiratória. Ratos anestesiados com Uretano espontaneamente cíclicaram entre um padrão de EEG semelhantes ao estado de sono de ondas lentas denominado estágio III, um padrão lento/sonolento denominado estágio II e um padrão eletroencefalográfico semelhante ao estado vigi chamado estágio I, independentemente se respirando ar ou uma mistura gasosa hipóxica ou hipercapnica. Os ratos anestesiados com Uretano respirando ar, gastaram quase metade do seu tempo em estágio III e cerca da mesma quantidade de tempo nos estágios I e II. Na hipercapnia, a quantidade de tempo gasto no estágio III foi reduzido mas não foi significante. Na hipóxia, o tempo

	sensibilidade respiratória?				total de estágio III foi significativamente reduzido e em alguns ratos a perturbação cortical foi tão severa que não houve nenhuma atividade eletroencefalográfica sincronizada com a estelele. No presente estudo, os estágios I e III foram vistos em ratos respirando ar (normóxia normocápnica), 10% de oxigênio em nitrogênio (hipóxia poiquilocápnica) ou 5% de dióxido de carbono (normóxia hiperocápnica). Episódios de estágio I levariam a um período transicional de estágio II durante os quais começariam a predominar e os animais entrariam no estágio III. A transição do estágio III para o estágio I foi bastante abrupta. Esses padrões se assemelham àqueles vistos em ratos adormecendo e acordando. Durante a hipóxia, o tempo gasto no estágio III foi significativamente e os episódios de estágio III foram dramaticamente reduzidos. Esses resultados foram similares àqueles documentadas em para ratos não anestesiados, onde o tempo gasto em sono de ondas lentas foi significativamente reduzido durante a hipóxia. A hiperapnia não altera a distribuição dos estágios do sono.
PAGLIARDINI, S., GOSGNACH, S., DICKSON, C. T. 2013	Alterações dos estados cerebrais e alterações respiratórias que ocorrem em camundongos, são similares àquelas que ocorrem em ratos sob anestesia com uretano?	Camundongos machos	Camundongos foram inicialmente anestesiados com isoflurano (2%) enquanto a veia femoral foi canulada e uretano, na dose de cerca de 1,5g/kg, foi gradualmente administrado por via intravenosa para induzir anestesia. Doses adicionais de anestesia (concentração de 0,2g/ml em quantidades de 0,01ml) foram administradas quando necessário para manter o plano cirúrgico.	Temperatura corporal foi monitorizada. Eletrodos de eletroencefalografia bipolar foram inseridos nos músculos genioglossos, oblíquo do abdome e músculos intercostais para mensurar as características respiratórias. Por estereotaxia, eletrodos bipolares foram implantados na formação hipocámpal. Sinais do potencial de campo local foram amplificados em 1000 vezes.	Similar ao que foi demonstrado previamente em ratos adultos, 10 de 13 camundongos sob anestesia com uretano exibiram, claras e espontâneas, alterações no estado cerebral. 2 dos 3 camundongos foram excluídos por pobre qualidade dos sinais dos campos de potenciais locais o que dificultou a determinação dos estados cerebrais (embora alterações dos estados cerebrais foram aparentemente visíveis). E 1 camundongo não mostrou quaisquer alterações sistêmicas a despeito da boa qualidade das gravações. Atividade cerebral exibiu transições quase rítmicas entre o estado ativado (do tipo REM) e o estado desativado (do tipo sono de ondas lentas). O estado do tipo REM foi caracterizado por alta potência na banda de frequência teta com um aumento correspondente na potência através da banda gama consistente com a expressão da atividade gama durante o sono natural e a anestesia em estudos prévios. O sono do tipo sono de ondas lentas foi caracterizado por bandas de oscilações lentas de alta potência. Entre esses dois estados, o período de transição foi identificado como aquele que exibiu características eletrográficas intermediárias. O tempo médio gasto no estado do tipo REM foi equivalente a 28,3 +/- 3,7% do ciclo, enquanto 51,9 +/- 4,3% do tempo do ciclo foram gastos com a fase desativada. Em 6 camundongos foi avaliado a influência de doses adicionais de anestésico nas alterações cíclicas dos estados. Em 4 animais doses suplementares de anestesia não afetou a duração nem a periodicidade das alterações dos estados cerebrais, mas reduziu o tempo gasto no estado semelhante ao REM. O período respiratório foi significativamente menor, isto é, mais rápido no estado REM em comparação aos estados de transição e do sono de ondas lentas. A ocorrência de suspiros, respirações aumentadas caracterizadas por um esforço inspiratório aumentado no diafragma e nos músculos intercostais e genioglossos que significativamente aumentam o volume corrente, também foi maior durante o estado do tipo sono REM em comparação com os outros dois estados. Período reduzido, variabilidade aumentada e frequência de suspiros durante o estado semelhante ao REM são também respirações típicas de ratos anestesiados com uretano e do sono REM natural em humanos e roedores.
PAGLIARDINI, S., GREER, J. J., FUNK, G. D., DICKSON, C. T. 2012.	As alterações estado-dependentes na respiração e na modulação dos músculos respiratórios sob anestesia com uretano são similares àquelas que ocorrem	Ratos Sprague-Dawley machos	Preparo agudo dos ratos (anestesia com uretano) foram inicialmente anestesiados com halotano (3%), enquanto a veia femoral foi canulada, uretano foi gradualmente administrado por via intravenosa na dose de 1,5-1,9g/kg.	No preparo a traqueia foi canulada e o fluxo respiratório foi mensurado com um pneumotacógrafo. Eletrodos de EMG bipolares foram inseridos dentro dos músculos genioglossos, oblíquo	REI confirmada a observação inicial de que o período respiratório foi mais curto e a variação da frequência respiratória foi maior durante os estados do tipo REM e de transição quando comparados com o estado semelhante ao sono NREM. Nos ratos anestesiados com uretano, a ocorrência de suspiros (respiração aumentada) foi mais frequente durante os períodos REM e de transição quando comparados com o estado do tipo NREM. Mudanças na pressão arterial não foram significativamente diferentes nos estados de REM e de transição comparadas ao estado do tipo NREM sugerindo que as variações na pressão arterial média não são responsáveis pelas alterações na atividade respiratória. Em 14 de 19 ratos testados, a atividade inspiratória na eletromiografia do músculo genioglossos foi fortemente modulada através dos estados: ela aumentou gradualmente na amplitude no começo do estado do tipo NREM e persistiu até a transição ocorrer. Durante a transição e o estado do tipo REM a atividade na eletromiografia do
	durante o sono natural?			do abdômen e intercostais.	genioglossos desapareceu ou foi marcadamente diminuída. A significante modulação estado-dependente da eletromiografia da atividade do músculo genioglossos na maioria dos experimentos nos ratos anestesiados com uretano é similar aquela reportada no sono natural. A eletromiografia do oblíquo do abdome foi gravada em 13 ratos. Em 6 ratos a atividade foi tônica e não mudou com os estados cerebrais. Em 7 desses 13 ratos, a atividade eletromiográfica do músculo oblíquo do abdome foi modulada através dos estados cerebrais, alternando de um padrão tônico durante o estado do tipo NREM para um modo expiratório rítmico durante os estados do tipo REM e de transição. Esses resultados sugerem que a atividade da eletromiografia, embora variável, não mostrou aumento na atividade expiratória no estado semelhante ao REM. 7 ratos foram estudados durante o sono natural. Durante o sono NREM ambas as frequências de respiração e de suspiros diminuíram a atividade eletromiográfica do genioglossos (a qual era rítmica), diminuiu e a atividade eletromiográfica do músculo oblíquo do abdome se tornou tônica.
CROOK, J., LOVICK, T. 2015.	Durante o estado cerebral de sono-lige, as mudanças nas propriedades urodinâmicas que ocorrem podem ser ligadas às mudanças de excitabilidade do circuito de micção na substância cinzenta periaquedutal?	Ratos Wistar machos	Foram anestesiados com uretano na dose de 1,4g/kg via intraperitoneal. Temperatura retal foi mantida em 37°C.	Por estereotaxia, a substância cinzenta periaquedutal foi acessada. Além disso, houve registro do EEG cortical. Houve ainda registro da pressão intravascular enquanto havia infusão de solução salina dentro da bexiga. 2 eletrodos foram inseridos no esfíncter uretral externo para registrar a eletromiografia.	EEG tipicamente exibiu atividade sincronizada de alta amplitude. Alterações cíclicas na forma das ondas do EEG se desenvolveram e a atividade de ondas lentas intercalou com períodos de atividade dessincronizada de baixa amplitude. A atividade sincronizada de baixa frequência e alta amplitude, daqui para frente se refere a atividade de ondas lentas, enquanto a atividade dessincronizada de baixa amplitude e alta frequência se refere ao estado ativado do sono REM. EM 14 ratos em que foram feitas medidas urodinâmicas durante as alterações cíclicas do estado cerebral ao EEG, micção se tornou mais irregular durante o sono de ondas lentas comparado ao estado ativado do EEG. Durante o sono de ondas lentas a complacência da bexiga no início da fase de enchimento, isto é, imediatamente a seguir da micção, foi significativamente menor do que no estado ativado. Essa diferença se tornou mais pronunciada no fim da fase de enchimento. A pressão limite da micção foi também maior durante o sono de ondas lentas comparado ao estado ativado do EEG, porém a pressão de contração do detrusor - pressão aumenta anteriormente a expulsão da urina - e a pressão de micção - pressão da bexiga durante a expulsão da urina foram reduzidas. Não houve alteração significativa no volume de urina eliminado por micção durante os diferentes estados cerebrais. Tipicamente, a transição do estado ativado para a atividade de ondas lentas foi caracterizada por um intervalo inicial inter-miccional longo. O volume da bexiga em que a próxima micção foi iniciada foi maior no estado ativado. Atividade espontânea gravada de 52 unidades na substância cinzenta periaquedutal ou adjacente à área midbrain mostrou uma wide range de frequências de disparo.
WANGER, T., TAKAGAKI, K., LIPPERT, M. T., GOLDSCHMIDT, J., OHL, F. W. 2013.	Estudar a propagação da atividade das ondas de excitação em dois estados corticais induzidos pela anestesia com o uretano.	Ratos Wistar machos	A indução da anestesia foi feita por infusão intraperitoneal ou intravenosa de uma solução aquosa de uretano na dose de 1,25-1,5 g/kg. Doses adicionais de uretano foram dadas conforme a necessária para manter arreflexia.	Em três animais foram implantados microeletrodos dentro do córtex visual primário. Campos elétricos potenciais foram registrados com um sinal de registro de biosinal e dividido dentro dos potenciais de campo locais. Sinais ópticos foram	Foi investigada a dependência dos estados cerebrais da propagação espontânea das ondas no córtex visual de ratos anestesiados com uretano. Pode-se sugerir que a propagação das ondas no estado dessincronizado pode potencialmente envolver um forte componente talâmico enquanto o padrão de propagação nos estados sincronizados pode ser principalmente governadas por entradas intracorticais. Em todos os três animais examinados, a densidade de corrente examinada foi qualitativamente similar através dos estados, em relação ao arranjo laminar e as amplitudes relativas das respectivas correntes. A propagação espontânea das ondas de despolarização foi observada em ambos os estados cerebrais. Em média, a velocidade de propagação foi cerca de 20% mais rápida no estado dessincronizado quando comparado com o estado sincronizado. Em relação as propriedades direcionais da propagação de ondas espontâneas viajaram em todas as direções. Enquanto o eixo dominante de propagação foi sempre o eixo lateral-medial independente do estado cortical, a direção da propagação preferida dentro desse eixo tendencioso foi claramente



				registrados e processados. Foi usado uma análise da densidade de corrente laminar para investigar a organização cortical laminar dos padrões da atividade populacional espontânea em cada estado cerebral.	estado-dependente, diferindo 180 graus para os estados sincronizado e dessincronizado. Assim, a distribuição da velocidade de propagação e das direções de propagação mostraram uma clara dependência do estado cortical global. As ondas no estado sincronizado de ondas lentas são conhecidas por refletir a propagação global da despolarização através da rede cortical. Em contraste, a propagação das ondas no estado dessincronizado do uretano, mais comumente reflete a propagação de um padrão mais localizado da sincronia oscilatória. Os resultados demonstram que a atividade global da rede cortical também tem um significativo impacto na velocidade e na direção preferencial da propagação das ondas.
ZHURAKOVSKAYA, E., PAASONEN, J., SHATILLO, A., LIPPONEN, A., SALO, R., ALIEV, R., TANILA, H., GRÖHN, O. 2016.	Quais as alterações na conectividade global e topológica entre os estados do tipo sono em ratos anestesiados com uretano?	Ratos Wistar machos	Todos os ratos foram inicialmente anestesiados com isoflurano (5% para indução e 2% para manutenção durante a cirurgia. Foram canuladas a veia e a artéria femorais para administração de drogas e mensuração da pressão arterial, respectivamente traqueostomia foi feita para ventilação mecânica. Após os procedimentos cirúrgicos, a anestesia foi trocada para uretano na dose de 1000mg/kg intravenoso. Doses adicionais de uretano foram dadas baseado no reflexo de retirada e reflexo pálpabras.	Quatro eletrodos foram inseridos dentro do córtex sensorial e motor nos hemisférios direito e esquerdo. Ressonância magnética funcional foi adquirido usando uma ressonância magnética de 7T. Foi ainda realizada a análise do eletroencefalograma, caracterizando o sono do tipo REM e do tipo NREM e suas dependências no nível de oxigenação do sangue (efeito BOLD) por imagem de ressonância magnética funcional	EEG mostrou dois estados diferentes nos ratos anestesiados com uretano atribuídos aos estados REM e NREM. Os animais mostraram um ciclo regular entre os estados do tipo REM e NREM. A média de duração foi de cerca de 5,67 +/- 3,07 minutos para o estado semelhante ao sono REM e de 23,4 +/- 22,7 minutos para o estado semelhante ao sono NREM. A transição do BOLD é relativamente homogênea em todo o cérebro. Os resultados mostraram o significativo aumento na conectividade funcional no córtex no estado do tipo NREM e do córtex para o tálamo no estado do tipo REM, mas nenhuma mudança na conectividade do hipocampo para as outras regiões do cérebro a similaridade entre os estados, eletroencefalogramas sob anestesia com uretano e o sono natural assim como as mudanças associadas no tônus muscular, frequência cardíaca e respiração sugerem que a anestesia com uretano em ratos pode servir como um modelo para estudos do sono e desordens do sono. O estado do tipo REM é caracterizado por um aumento do fluxo sanguíneo cerebral por quase todas as estruturas do cérebro do rato indicando um aumento do metabolismo cerebral, e se o animal estiver respirando espontaneamente, a frequência respiratória é significativamente maior no estado do tipo sono REM sob anestesia com uretano para suprir as demandas metabólicas. Já em ventilação mecânica com frequência respiratória e volume corrente fixos, a pCO2 na circulação levemente aumenta com o aumento do metabolismo, levando a uma vasodilatação e aumento do sinal BOLD. As mudanças de conectividade funcional encontradas no estudo estão de acordo com a conhecida mudança de conectividade entre os estados acordado, REM e NREM em humanos. Isto abre a possibilidade de estudo das mudanças dos estados de sono usando modelos rodentes no futuro, o qual pode esclarecer fases precoces de doenças neurodegenerativas nas quais as anormalidades do sono são frequentemente um dos primeiros sintomas de doenças progressivas.
BLASIAK, T., ZAWADZKI, A., LEWANDOWSKI, M., H. 2013.	As oscilações infra lentas que ocorrem no cérebro podem refletir as alterações no tamanho da pupila em ratos	Ratos Wistar machos	Submetidos a anestesia profunda com uretano por via intraperitoneal, na dose de 1,5g de uretano por 1000g de peso corporal. A temperatura corporal foi mantida em 37°C. Em nenhum estágio de registro dos dados foi	Monitorização foi feita através de electrocorticograma (ECoG) através do implante de eletrodos epidurais implantados no hemisfério direito	Oscilações infra lentas (frequências menores que 0,1Hz) são fenômenos bem documentados em cérebros de ratos anestesiados com Uretano. Outro ritmo infra lento presente no cérebro de ratos anestesiados com Uretano é um ciclo do tipo sono de ativação/desativação claramente visível ao EEG. Tem se mostrado que a pupila humana lentamente oscila e que há um aumento na amplitude conforme o indivíduo se torna mais sonolento. Essas oscilações da pupila relacionadas ao sono podem ser resultado do balanço entre a atividade simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo.

	anestesiados com uretano?		necessária a dose adicional de anestésico.	sobre o córtex visual primário (área 17) por esteréotaxia. As pálpabras foram retraídas, e o globo ocular gravado e a área da pupila direita e esquerda foi calculada.	
FENIK, V. F., MARCHENKO, V., DAVIES, R. O., KUBIN, L. 2012.	A inibição da atividade de neurônios em grupos selecionados de neurônios adrenérgicos pontinos explica os efeitos do sono do tipo REM em ratos anestesiados com uretano?	Ratos Sprague-Dawley machos	Os animais foram pré anestesiados com isoflurano (2%) e depois anestesiados com uretano na dose de 1g/kg por via intraperitoneal, doses suplementares de 40mg por via intravenosa foram administradas conforme necessário.	O XII nervo direito foi cortado e colocado dentro de um eletrodo para registro. O nervo vago foi cortado para melhorar a atividade do XII nervo e eliminar a modulação reflexa por aferentes pulmonares. Por esteréotaxia, foi inserido uma pipeta contendo a droga dentro da ponte. Um eletrodo bipolar de registro foi inserido dentro do hipocampo. Foi ainda gravado o eletroencefalograma (EEG). As drogas injetadas por pipetas de vidro dentro do encéfalo foram: Clonidina.	O objetivo foi investigar a habilidade de Clonidina dentro da região A5 e LC em evocar episódios de sono do tipo REM como aqueles evocados pelo Carbacol em ratos anestesiados com Uretano que foram previamente caracterizados como eletrofisiologicamente análogo ao sono REM natural. Características do sono do tipo REM induzido pelo Carbacol são: gradual depressão e depois recuperação da atividade inspiratória do XII nervo acompanhado por uma lentificação da frequência respiratória e aparecimento de ritmo do tipo Teta no hipocampo. Além disso, células do LC são silenciadas assim como os neurônios do grupo A5. Em 2 ratos, episódios de sono semelhantes ao sono REM com as mesmas características daquelas produzidas pela injeção pontina de Carbacol ocorreu após a injeção bilateral de Clonidina dentro das regiões A5. A atividade do XII nervo foi transitoriamente abolida no pico da resposta à clonidina, assim como em alguns casos em que os episódios foram evocados pela administração pontina de Carbacol. Uma lentificação gradual da frequência respiratória foi evidente antes de desaparecer a atividade do XII nervo. Em alguns ratos, a injeção bilateral de Clonidina dentro de ambos: A5 e LC foi necessário para evocar o episódio de sono do tipo REM. Os episódios de sono REM evocados pela Clonidina ocorreram com uma latência significativamente maior do que aqueles provocados pelo Carbacol (concentração mais baixa de Clonidina em relação à concentração de Carbacol? Peso molecular levemente maior da Clonidina do que do Carbacol, resultando difusão mais lenta desta? Volume de tecido ocupado pelos neurônios da região A5 seria provavelmente maior que aquele da ponte dosolateral sensível ao Carbacol?). Outras características como duração dos episódios, magnitude da supressão da atividade do XII nervo e a redução da frequência respiratória central foram significativamente diferentes. Injeções de Clonidina dentro do LC ou locais adjacentes à região A5 não evocaram episódios do tipo sono REM, em 3 ratos a clonidina foi administrada dentro do LC apenas. Em nenhum desses ratos foi produzido episódios de sono REM. Em 3 ratos a administração de Clonidina medial a região A5 não desencadeou episódios de sono semelhantes

				Carbamilcolina e Carbacot.	ao REM. Embora o grupo A5 não seja implicado na regulação do sono REM, os resultados mostram que o silenciamento dos neurônios noradrenérgicos A5 é necessário para a geração desse estado.
TOTH, A., GYENGESI, E., ZABORSZKY, L., DETARI, L. 2008.	Qual a influência do ritmo cortical lento no processamento da informação?	Ratos Sprague-Dawley machos	Os ratos foram anestesiados com uretano na dose de 1,2g/kg via intraperitoneal. Doses suplementares de uretano foram dadas se necessário. A temperatura retal foi mantida em 37C.	A atividade de unidade múltipla foi registrada do córtex somatossensorial com microeletrodos extracelulares. EEG foi simultaneamente monitorizado com um eletrodo bipolar transcortical. Dois eletrodos estimuladores foram inseridos dentro da área cortical somatossensorial primária equivalente ao membro traseiro esquerdo para permitir a estimulação elétrica do nervo tibial	Foi examinada a influência do ritmo cortical lento no processamento da informação somatossensorial pelo registro primário da atividade de unidade múltipla, e então potenciais de campo evocados e espontâneos com subsequente análise da densidade de corrente de fonte. Os resultados mostram que nos ratos anestesiados com Uretano a estimulação do nervo tibial é capaz de evocar resposta durante ambos os estados de ritmo cortical lento (ativo - up e silencioso - down). Respostas evocadas podem ser maiores durante o estado silencioso ou Down quando comparado ao estado Up ou ativado, no caso de estímulos isolados. Vários fatores podem contribuir para esse fenômeno. Em resumo, os resultados dão certo conhecimento acerca dos processos neuronais básicos do processo de informação sensorial durante os diferentes estados do ritmo de ondas lentas. Enquanto esses estados refletem fortes diferenças no nível neuronal, pequenas diferenças foram encontradas entre as respostas aos estímulos dados durante o estado ativo e silencioso.
GRETENKORD, S., REES, A., WHITTINGTON, M. A., GARTSIDE, S. E., LEBEAU, F. E. N. 2016.	As distintas funções e conectividade das sub-regiões do córtex pré-frontal podem ser refletidas nas diferenças sub-regionais nas oscilações lentas e/ou rápidas?	Ratos Hooded Lister machos	Uma dose inicial de uretano de 1,5-1,9 g/kg foi administrada por via intraperitoneal. Doses adicionais de 0,5 g/kg via IP foram dadas a cada meia hora para manter a profundidade da anestesia (confirmada pela ausência de reflexo de retirada). A temperatura retal foi mantida em 36,8C.	Probes de silicone foram usados para registro. Registros do potencial de campo foram feitas de dois locais em cada sub-região do córtex pré-frontal medial. Como cada região continha 2 locais de registro, eles foram distinguidos como dorsal e ventral para cada sub-região do córtex.	Oscilações corticais lentas, caracterizadas por transições entre os estados up-down são vistas tanto durante o sono natural quanto sob anestesia com Uretano e Cetamina. Oscilações corticais lentas, as quais desempenham função na consolidação da memória são uma marca do sono NREM e ocorre sob anestesia. No estudo, foi examinado as potenciais diferenças entre as sub-regiões do córtex pre frontal medial em relação a sua potência e o tempo da atividade oscilatória presente no estado Up das oscilações lentas registradas sob anestesia com Uretano. Foi encontrado que as oscilações lentas de amplitude similar estavam presentes em todas as sub-regiões e foram altamente sincrônicas ao longo da extensão dorsal para ventral do córtex pré-frontal medial, assim como através dos hemisférios.
HAUER, B. E., NEGASH, B., CHAN, K., VUONG, W., COLBOURNE, F., PAGLIARDINI, S., DICKSON, C. T. 2016.	Qual o efeito das alterações transitórias de oxigênio inspirado no potencial de campo local do cérebro em pacientes anestesiados com uretano?	Ratos Sprague-Dawley machos	Os ratos foram inicialmente anestesiados com Isoflurano (4%); após a perda dos reflexos de defesa, Isoflurano foi mantido a (2 a 2,5%). Foi então implantado um cateter na veia jugular. Isoflurano foi descontinuada e a anestesia geral foi obtida com a administração intravenosa lenta de uretano em uma dose final de 1,27 +/- 0,018g/kg. A temperatura foi mantida em 37C.	Eletrodos monopolares foram colocados nas camadas superficiais do córtex frontal e na fissura do hipocampo.	Foram avaliados os efeitos das alterações transitórias de oxigênio no neocórtex e no hipocampo. Nos ratos anestesiados com Uretano, potenciais de campo local e EEG, mostraram transições espontâneas entre o sono do tipo REM e o sono do tipo NREM. Quando foram expostos a 100% de oxigênio no ar inspirado, ratos mostraram um proeminente estímulo do sono semelhante ao NREM. Condições hipoxêmicas leves (15% de oxigênio) promoveram o estado de sono do tipo REM. Da mesma forma, ratos em sono natural, em condições de hiperóxia promoveram estados de sono NREM. Assim, níveis de oxigênio sanguíneo parecem ser inversamente relacionados aos níveis de ativação cortical durante os estados de sono e de estados semelhantes ao sono. No estudo, condições de hiperóxia produziu um aumento no estado desativado durante as alternâncias espontâneas em ratos sob sedação com Uretano, ou seja, a administração de oxigênio aumentou a duração do estado desativado. Administração de oxigênio puro promoveu o estado cerebral de ondas lentas em ratos anestesiados com Uretano. Traçados dos potenciais de campo local do neocórtex e do hipocampo mostraram que alternância entre os estados ativado e desativado são abolidos com a administração de oxigênio. O estado desativado persiste enquanto ocorre a administração de 100% de oxigênio e a alternância entre os estados reaparece a seguir do término da administração. Em contraste à hiperóxia e similar à hipercapnia, a hipoxemia moderada significativamente reduziu a proporção de tempo gasto no estado desativado. Para confirmar que a hiperóxia tem influência similar sob condições naturais de sono, foi realizado experimento em ratos dormindo naturalmente. Durante o sono natural, houve uma significativa diferença na proporção de tempo gasto no sono NREM durante as condições de normoxia e de

					hiperoxia. Esses achados sugerem que o oxigênio tem um papel na modulação na profundidade dos estados cerebrais e na ocorrência das alternâncias entre os estados que ocorrem em ambos: sono natural e sob anestesia com Uretano. Esses resultados tem implicações nos estudos neurofisiológicos que requerem administração de O <sub>2</sub> .
HORNER, R. L., KUBIN, L. 1999.	A injeção pontina de carbacol (agonista colinérgico) poderia produzir atonia motora REM-like e mudanças eletrocorticais em ratos?	Ratos Sprague-Dawley machos	A anestesia foi induzida com halotano a 2% seguido pela injeção intraperitoneal de uretano na dose de 1g/kg. Durante o experimento doses adicionais de uretano foram dadas por via intravenosa quando necessário para manter abolidos os reflexos de retirada e o reflexo corneano e para manter a atividade eletroencefalográfica de alta-voltagem/ baixa-frequência e para prevenir a ocorrência espontânea de ondas theta hipocâmpais. A temperatura retal foi mantida em 36,6C +/- 1,3C.	Para o registro eletromiográfico, eletrodos bipolares foram inseridos nos músculos genioglossos e intercostais (nos níveis T8-T11. Foi realizada vagotomia para permitir a observação das mudanças na frequência respiratória induzida pelo Carbacol. O EEG cortical foi registrado com dois parafusos implantados no crânio. Para gravar as ondas teta hipocâmpais, dois fios foram implantados por estereotaxia no hipocampo dorsal direito	O estudo encontrou que microinjeções de Carbacol dentro da formação reticular de ratos anestesiados com Uretano pode produzir mudanças motoras estereotipadas e eletrocorticais. Esses eventos neuronais complexos correspondem tanto a sinais ascendentes quanto descendentes do sono REM. Em apenas um terço dos ratos, Carbacol evocou mudanças eletrocorticais de sono do tipo REM, como EEG dessincronizado e ondas Teta hipocâmpais juntos com supressão do EMG do musculo GG e aumento da frequência respiratória. Os autores concluem que o fenômeno induzido pelo Carbacol observado no estudo resulta da ativação de um conjunto de mecanismos centrais que também são ativados durante o sono REM. Nos outros dois terços dos animais, Carbacol evocou somente supressão característica da atividade motora e esse padrão de supressão foi similar àquele observado no sono REM.
PETHŐ, M., DÉTARI, L., KESERŰ, D., HAJNIK, T., SZALONTAI, Ö., TOTH, A. 2019.	Quais são os efeitos da adenosina nos estados Up e Down nos córtex frontal, somatossensorial e visual?	Ratos Wistar machos	Os ratos foram anestesiados com uretano na dose de 1,2g/kg via intraperitoneal. Doses suplementares de uretano eram dadas caso a anestesia se tornava superficial. A temperatura retal foi mantida em 37C.	Potencial de campo local foi registrado com um eletrodo vertical de 16 canais do córtex frontal ou da área equivalente a pata traseira no córtex somatossensorial primário. Eletrodos foram implantados no hemisfério	No córtex frontal, a adenosina modulou o ritmo cortical lento que mostrou evolução temporal lenta depois da aplicação da adenosina. A potência em Delta aumentou lentamente após a aplicação da droga em todas as três camadas, sendo que o maior incremento foi visto nas camadas II/III. O incremento foi significativo 60 a 70 minutos após a aplicação por um aumento de 61%. Nas camadas V e VI a potência em Delta também mostrou tendência a aumento, mas seu aumento não foi significante. Baseado em estudos prévios, administração sistêmica de adenosina e agonistas A1R melhoram o sono NREM e o ritmo cortical lento baseado no aumento da potência em delta in vivo. Como na anestesia com Uretano, o componente de baixa frequência e alta amplitude do ritmo cortical lento é superimposto com atividade de alta frequência como estados Up, isto significa que os estados Up se tornam lentamente mais intensos após administração de adenosina. Adenosina pode desempenhar uma significante função na modulação do ritmo cortical lento. Altos níveis de
				contralateral na mesma região que os eletrodos ipsilateral. Em 14 de 35 ratos, a atividade de unidade múltipla também foi registrada na camada 5 ou na parte superior da camada 6.	adenosina são um pré-requisito para a inicialização do ritmo cortical lento de alta amplitude. Nos ratos anestesiados com Uretano foi observado um aumento na amplitude do ritmo cortical lento, o qual é refletido por um estado Up de maior amplitude associado a ondas lentas. O tempo gasto em estados Up e Down permanece sem mudar e o ritmo cortical lento foi sugestivo de um estado com duas fases estáveis. O estudo sugere que a adenosina aumenta a amplitude do ritmo cortical lento sob anestesia com Uretano similar ao encontrado nos modelos animais de sono natural.
HUNTER, J.D., MCLEOD, J.Z., MILSOM, W.K. 1998.	Os estados ativados observados nos sujeitos sob anestesia com Uretano mimetizam os estados de sono/vigília em relação aos seus efeitos na função respiratória?	Esquilos	Os animais foram inicialmente anestesiados com Pentobarbital para o implante dos eletrodos de registro de EEG. Após 2 semanas do procedimento, metade dos animais receberam injeção intraperitoneal de Uretano na dose de 1.35g/kg, a outra metade não recebeu injeção.	Foram extraídas medidas através de implante de eletrodos de EEG, ECG e EMG, além das variações respiratórias em diferentes níveis de hipoxemia e hipercapnia para avaliar seus efeitos na ventilação sem alterar a arquitetura do sono/vigília.	Alteração na concentração inspirada de O <sub>2</sub> ou de CO <sub>2</sub> , não alterou a arquitetura sono/vigília nos esquilos não anestesiados. A única alteração encontrada significativa encontrada foi aumento do tempo gasto no sono leve na hipóxia. Nos animais anestesiados com Uretano, na hipóxia e na hipercapnia, houve tendência a dessincronização do EEG, e os animais gastaram mais tempo no estágio III comparado com o estágio I. Nos esquilos não anestesiados, a hipercapnia desencadeou aumento significativo da FR quando comparado ao valores de normoxia. Assim como na hipercapnia, a exposição à hipóxia levou à um grande aumento na FR em todos os estados. Nos animais anestesiados com Uretano, a exposição à hipercapnia não aumentou significativamente a FR em nenhum estado mas desencadeou um significativo aumento no volume corrente. Já a hipóxia, elicitou um significativo aumento na FR quando comparado com a normoxia, mas não houve alteração no volume corrente. Consequentemente, o volume minuto aumentou tanto nas condições de hipóxia, quanto nas de hipercapnia.
WHITTEN, T. A., MARTZ, L. J., GUICO, A., GERVAIS, N., DICKSON, C. T. 2009.	As mudanças nos estados cerebrais e as flutuações na temperatura corporal estão correlacionadas nos animais	Ratos Sprague-Dawley machos e fêmeas.	Os animais foram inicialmente anestesiados com Isoflurano (indução com CAM de 4 e manutenção com CAM de 1.2-2.5) para inserção de cateter na veia jugular. Isoflurano foi então descontinuado e a anestesia foi	Foram extraídas medidas através de EEG, com eletrodos inseridos por estereotaxia no córtex frontal e no hipocampo. Além	Os ratos anestesiados com Uretano, mostraram estados eletroencefalográficos espontâneos e regulares, alternando entre os estados ativado e desativado. As flutuações dos estados cerebrais e da temperatura pareceram altamente sincronizados. As flutuações na temperatura central são bem correlacionadas com as alterações dos estados eletroencefalográficos. O estímulo térmico do escroto dos sujeitos desencadeou mudanças nos estados cerebrais. O estímulo gelado levou ao estado desativado (NREM) enquanto o estímulo quente levou ao estado ativado (REM), sugerindo que as aferências termo sensíveis dessa região desempenham um papel importante nas

	anestesiados com Uretano?		mantida com infusão venosa de Uretano na dose de 1.69 +/- 0.02g/kg.	disso, foram registradas também as temperaturas cerebral, corporal e do aquecedor, que foram registradas a cada 30 segundos.	alternâncias dos estados cerebrais. O estudo deixa claro que a temperatura corporal - e as manipulações periféricas da temperatura - tem forte influência nos estados cerebrais. Foi observada similaridade dos efeitos das alterações da temperatura sob anestesia com Uretano e o sono natural. O estado REM é associado ao aumento da temperatura e o estado NREM é observado na redução da temperatura corporal e essas mesmas alterações são observadas sob anestesia com Uretano.
HUNTER, J. D., MILSON, W. K. 1998.	As mudanças na função respiratória que ocorrem associadas às alternâncias dos estados cerebrais nos animais anestesiados com Uretano e naqueles não anestesiados são similares?	Esquilos terrestres de capa dourada	Os animais foram inicialmente anestesiados com Pentobarbital para a monitorização. Após 2 semanas, para recuperação da cirurgia, os animais do grupo anestesiado, receberam injeções intraperitoneais de Uretano na dose de 1.35g/kg.	As medidas foram extraídas através de eletrodos de EEG implantados na superfície do crânio e de eletrocardiograma instalados na caixa torácica. Também foram extraídas medidas do eletromiograma implantado no musculo trapézio para monitorizar as mudanças do tônus muscular relacionadas com o sono. A temperatura cerebral também foi monitorada. A pleisimografia foi usada para medir a ventilação.	Nos animais não anestesiados e no grupo anestesiado, o tempo total gasto nos estados sincronizado e dessincronizado não foi significativamente diferente. A frequência respiratória foi claramente afetada pelo estado cerebral: reduziu progressivamente de 86 incurções respiratórias por minuto (irpm) no estado desperto, para 39 irpm no sono de ondas lentas. A frequência permaneceu baixa no sono REM (36irpm). Também foi observada redução na frequência respiratória nos animais anestesiados com Uretano. Portanto, a frequência respiratória não foi significativamente diferente entre os grupos anestesiados e não anestesiados. a frequência cardíaca também foi afetada nos esquilos. A frequência cardíaca diminuiu progressivamente conforme os animais mudavam do estado de sono superficial para o sono de ondas lentas, no sono REM a frequência cardíaca não aumentou muito quando comparada com o sono de ondas lentas.
SIWEK, M. E., MÜLLER R., HENSELER, C., BROICH, K., PAPAZOGLU A., WEIERGRÄBER, M. 2014.	Os canais de cálcio Cav2.3 podem afetar a rede de oscilações talamocorticais relevante para a arquitetura do sono?	Camundongos	Os animais foram anestesiados usando Cetamina/Xilazina na dose de 100/10mg/kg intraperitoneal. Após 10 dias de recuperação, foi feita a administração de Uretano IP na dose de 800mg/kg de peso.	A partir do posicionamento de eletrodos orientados por estereotaxia, foram extraídos dados eletroencefalográficos. Foi realizada a monitorização dos camundongos por vídeo/EEG durante: sono espontâneo.	Os canais de cálcio do tipo T foram associados na regulação do sono devido ao seu envolvimento, tanto na ritmicidade talamocortical, quanto naquela extra talamocortical, sendo o canal de cálcio Cav2.3 um importante papel na ritmicidade talamocortical. Análise estatística mostrou redução significativa da duração da vigília nos camundongos Cav2.3 +/- comparado com os controles dentro da primeira hora após a injeção do Uretano, e significante aumento da duração do estágio 1 do sono de ondas lentas durante a segunda hora após a administração de Uretano. Isso comprova fortemente os resultados do estudo obtidos na análise do sono espontâneo. O estudo demonstra que os canais de cálcio Cav2.3 modulam os parâmetros do sono em roedores, de forma dependente do ciclo sono-vigília. A análise do sono aponta para uma alteração da arquitetura do sono em camundongos Cav2.3 +/- devido a uma aberrância nas transições dos estagios do sono. E as maiores mudanças foram observadas durante o ciclo escuro.
				privação de sono e no sono induzido farmacologicamente. Além disso, foram extraídos o registro da atividade eletromiográfica e o hipnograma.	