

# Sistema imune e anestesia

## *Immune system and anesthesia*

Michelle Nacur Lorentz<sup>1</sup>, Adriano Bechara de Souza Hobaika<sup>2</sup>

### RESUMO

Tanto a anestesia quanto a cirurgia exercem efeitos imunomodulatórios e vários estudos têm sido feitos com o intuito de demonstrar o impacto dos fármacos anestésicos no sistema imune. Os procedimentos cirúrgicos associam-se à depressão da resposta imunológica mediada por células e resposta inflamatória excessiva. Existem evidências de que os fármacos anestésicos e a transfusão de sangue alogênico afetam vários parâmetros do sistema imune. Por outro lado, existem fármacos anestésicos capazes de atenuar as alterações imunes intraoperatórias, exercendo efeitos potencialmente favoráveis. Muitas evidências demonstram também que os fármacos utilizados e os eventos intraoperatórios, como a transfusão de sangue alogênico, podem afetar a morbimortalidade meses ou anos após o procedimento cirúrgico. Portanto, é de grande importância o conhecimento das alterações causadas pelos fármacos anestésicos no sistema imune, não apenas para evitar eventos desfavoráveis, como também para agir profilaticamente com o intuito de proteger os pacientes das agressões acarretadas pelo procedimento anestésico-cirúrgico.

**Palavras-chave:** Sistema Imunológico; Anestésicos; Anestesia.

### ABSTRACT

*Both anesthesia and surgery have immunomodulatory effects, and several studies have attempted to demonstrate the impact of anesthetic drugs on the immune system. Surgical procedures are associated with depression of cell-mediated immune response and excessive inflammatory response. Evidence shows that anesthetic drugs and allogeneic blood transfusion affect several parameters of the immune system. On the other hand, some anesthetic drugs can mitigate intraoperative immune alterations, thus having potentially favorable effects. Evidence also shows that anesthetic drugs and intraoperative events, such as allogeneic blood transfusion, may affect morbimortality for months or years after the surgical procedure. Thereafter, it is important to understand the alterations that anesthetic drugs causes in the immune system, not only as a means of avoiding unfavorable events, but also of acting prophylactically to protect patients from the aggressions of anesthetic and surgical procedures.*

**Key words:** Immunological System; Anesthetic Drugs; Anesthesia.

Recebido em: 20/03/2009  
Aprovado em: 16/02/2011

Instituição:  
Biocor Instituto  
Rua da Paisagem, 290. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Endereço para correspondência:  
Michelle Nacur Lorentz  
Rua Marquês de Maricá, 181 – apto 1.502  
Bairro: Santo Antônio  
Belo Horizonte, MG – Brasil  
CEP: 30350-070  
Email: mnacur@yahoo.com.br

### INTRODUÇÃO

O sistema imunológico dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos é afetado tanto pelo trauma cirúrgico quanto pela anestesia. Provocam sinais de alerta

do sistema imune, especialmente a agressão tissular, a hipotermia, os fármacos, as transfusões sanguíneas, a dor, a infecção, a hiperglicemia e o aumento do estresse.<sup>1</sup> Esses fatores podem exacerbar a resposta inflamatória ou inibir a capacidade adaptativa imune pós-operatória.<sup>2</sup> A diminuição da função adaptativa imunológica nos primeiros dias após o procedimento cirúrgico se deve frequentemente à diminuição dos linfócitos, alteração das células T e desvio das células T *helper* tipo 2 (Th2). Esses efeitos não são necessariamente deletérios, constituem parte da resposta adaptativa do organismo à agressão cirúrgica e controle de infecções. Entretanto, alterações na função imune relacionadas ao procedimento cirúrgico foram relatadas em pacientes de risco, culminando em complicações cardiovasculares, piora da cognição, recorrência de câncer e aumento do risco de infecções.<sup>3-5</sup> Entre os pacientes que podem exibir resposta imunológica exagerada estão os idosos, os que apresentam comorbidades e fatores genéticos, que podem alterar a resposta imune e levar a complicações a longo prazo. Tanto a resposta inflamatória quanto o sistema imune são importantes fatores que influenciam a patogênese de muitas doenças crônicas, como arteriosclerose, alguns tipos de câncer<sup>6</sup> e doenças autoimunes. O próprio anestesiológico pode ter alterações imunes e mais susceptibilidade a infecções devido à exposição aos agentes anestésicos<sup>7</sup> e à depressão por ação de citocinas pró-inflamatórias.

Nos últimos anos tem havido grande interesse na compreensão das alterações imunológicas e da resposta inflamatória perioperatórias e com o reconhecimento de que os efeitos anestésicos não se encerram quando o paciente acorda, com consequências a longo prazo. Por isso, vários esforços têm sido feitos objetivando estudar meios de preservar o sistema imune e diminuir a resposta inflamatória ao estresse cirúrgico e anestésico. Muitos desses trabalhos são feitos em procedimentos cirúrgicos cardíacos<sup>8</sup>, sendo que estratégias como o uso de corticosteroides<sup>9</sup> e aprotinina<sup>10</sup> têm sido empregadas, rotineiramente, para esse fim, em vários centros médicos. Além disso, a realização da cirurgia de revascularização miocárdica (CRVM) sem circulação extracorpórea (CEC) tem sido mais utilizada com esse propósito.<sup>11</sup> O uso das estatinas objetivando a redução da resposta inflamatória tem apresentado resultados satisfatórios<sup>12</sup>, sendo ainda defendida a profilaxia com beta-bloqueadores no período peroperatório. Pelo menos dois grandes

estudos já demonstraram efeitos cardioprotetores dos beta-bloqueadores com diminuição da mortalidade pós-operatória<sup>13,14</sup>; contudo, os mecanismos dessa proteção não estão totalmente elucidados. Alguns autores sugerem efeitos modulatórios na resposta inflamatória e prevenção da ativação dos monócitos pela norepinefrina. Em relação aos fármacos anestésicos, a resposta inflamatória e do sistema imune varia de acordo com o fármaco utilizado, havendo anestésicos que diminuem a função do sistema imune e outros que exercem efeitos protetores sobre o mesmo.

## ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

Os anestésicos voláteis e opioides podem deprimir a atividade celular. Vários parâmetros do sistema imune, *in vivo* e *in vitro* são afetados pelos anestésicos voláteis.<sup>15-18</sup> Elena *et al.* enfatizaram diminuição do número absoluto de leucócitos e linfócitos no sangue de ratos expostos a administrações repetidas de sevoflurano.<sup>19</sup> Brand *et al.* encontraram diminuição de células *natural killer* (NK) associado a aumento de células B, linfócitos CD8-T, interferon, fator de necrose tumoral e interleucina 2 (IL).<sup>20</sup> A amplificação da resposta inflamatória pode predispor a consequências potencialmente fatais, como hipotensão, choque e falência de múltiplos órgãos.

Os anestésicos inalatórios podem provocar hepatotoxicidade devido a alterações no citocromo P450 mediado por metabolismo oxidativo, com produção de metabólitos reativos, o que desencadeia resposta imune, que pode culminar em necrose hepática. Essa é a complicação mais temida com o uso do halotano, devido à sua letalidade elevada. O mecanismo parece ser decorrente do metabolismo da droga a trifluoroacetato e à ligação do mesmo às proteínas microsossomais, que “funcionariam” como haptenos. Esses complexos podem induzir a formação de anticorpos IgG, porque são reconhecidos como *non-self*. O isoflurano, enflurano e desflurano, por produzirem trifluoroacetato, também podem provocar esse tipo de reação. Contudo, como o metabolismo dessas drogas é bem menor que o do halotano, a incidência é muitas vezes mais reduzida. O sevoflurano não é metabolizado a trifluoroacetato e o seu metabólito não parece induzir formação de anticorpos ou dano hepático.

Adicionalmente aos efeitos imunes, os anestésicos inalatórios podem produzir diminuição do fluxo sanguíneo visceral, com redução na perfusão.

## ANESTÉSICOS LOCAIS

Os anestésicos locais têm a habilidade de bloquear os canais de sódio e interagir com vários sítios moleculares.<sup>21,22</sup> Eles interferem na cascata inflamatória, atenuam funções pró-inflamatórias, como a liberação de leucotrienos, interleucina-1 e histamina. Além disso, estudos em animais salientaram melhora da aderência leucocitária e da transmigração e formação do edema e redução da resposta inflamatória, evidenciando benefícios no tratamento de doenças inflamatórias agudas e crônicas.

## ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

O estresse cirúrgico diminui a população de linfócitos T *helper* 1 (Th1) e aumenta a população dos linfócitos T *helper* 2 (Th2), resultando em diminuição da relação Th1/Th2. Inada *et al.*<sup>23</sup> compararam o efeito do isoflurano e propofol na diminuição do estresse em resposta à cirurgia e concluíram que a anestesia com isoflurano não diminui significativamente a relação Th1/Th2. No entanto, o propofol tem mais efeito na redução dessa relação, atenuando a resposta ao estresse do ato cirúrgico.

A morfina, administrada por diversas vias, deprime o sistema imune por meio da diminuição da função de monócitos, neutrófilos e da proliferação de linfócitos, além de induzir apoptose em macrófagos. Os receptores dos opioides influenciam a função de várias células do sistema imunológico, alteram a susceptibilidade à infecção e modulam a resposta inflamatória.<sup>24</sup> Além disso, a morfina altera a liberação de óxido nítrico e modula a resposta hormonal ao estresse. Há evidências de que os linfócitos, monócitos e macrófagos podem liberar peptídeos opioides endógenos, que se ligam aos receptores de opioides dos tecidos inflamados, o que contribui para o processo de analgesia periférica.

A clonidina diminui a resposta simpática central e periférica, diminui o gasto dos agentes anestésicos e diminui os tremores pós-operatórios. Wallace *et al.* relataram benefícios de longo prazo com o uso perioperatório da clonidina<sup>25</sup> e existem especulações se a clonidina deve ser usada profilaticamente com o intuito de diminuir a isquemia miocárdica.

Beilin *et al.*<sup>26</sup> realizaram estudo em 17 pacientes submetidos à cirurgia abdominal eletiva e concluíram que a adição de pequenas doses de ketamina,

antes da indução da anestesia, atenua a secreção de citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF e preserva a produção de IL-2 nos níveis pré-operatórios, sugerindo imunoproteção.<sup>27</sup>

## SISTEMA IMUNE E HIPOTERMIA

A hipotermia afeta diretamente o sistema imune, sendo que mesmo a hipotermia moderada altera a função dos neutrófilos, diminuindo a imunidade e aumentando a incidência de infecções.<sup>28</sup> Ocorre também diminuição do fluxo sanguíneo tissular e oferta de oxigênio tecidual. Além disso, a hipotermia associa-se a gasto proteico e diminuição da síntese de colágeno. Todos esses fatores, em conjunto, favorecem infecções após o procedimento cirúrgico, com aumento de gastos e tempo de internação hospitalar.

## SISTEMA IMUNE E COMA

Willoughby *et al.*<sup>29</sup> relataram caso de adolescente de 15 anos que desenvolveu raiva e encefalopatia um mês após picada de morcego, tendo sido tratada pela indução de coma e emprego de midazolam, cetamina, ribavirum e amantadina. A paciente sobreviveu à doença, apesar de não ter recebido vacina antirrábica. Sabe-se que a cetamina e a amantadina são fármacos que possuem atividade sobre o vírus da raiva.

## ANESTESIA E IMUNIZAÇÃO

Alguns autores têm sugerido que os efeitos imunomodulatórios da anestesia e cirurgia podem exercer efeitos sinérgicos com a eficácia e segurança da vacinação. Atualmente, poucas pesquisas têm sido feitas correlacionando anestesia e vacinação em crianças. Siebert *et al.* examinaram em torno de 277 artigos escritos entre 1970 e 2006 que correlacionavam parâmetros imunológicos e anestesia<sup>30</sup>. Destes, apenas 16 observaram influência direta da anestesia nos parâmetros imunológicos, incluindo diminuição do número e alteração da função dos linfócitos. Esse trabalho concluiu que a influência modulatória da anestesia e cirurgia não contraindica a imunização de crianças saudáveis, embora se aconselhe aguardar pelo menos dois dias e 14 a 21 dias após vacina com vírus atenuado e vírus vivos, respectivamente,

para se realizar anestesia, a fim de se evitar o risco de alteração na eficácia da vacina e complicações no período pós-operatório.

## TRANSFUSÃO DE SANGUE E IMUNOMODULAÇÃO

Os anestesiológistas são os médicos que mais administram transfusão de sangue alogênica (TSA). Não há nível universal de hemoglobina para se indicar a transfusão de sangue. Em geral, considera-se a administração de TSA quando o paciente apresenta sinais de redução da oferta de oxigênio tecidual. Assim, justifica-se a necessidade de aumentar o nível de hemoglobina para carrear maior quantidade de oxigênio e suprir os tecidos que estariam em sofrimento. Contudo, a TSA carrega consigo o risco de transmissão de infecções, reações transfusionais, alterações do equilíbrio ácido-básico e imunodepressão. Sabe-se que a TSA exerce efeito imunossupressor não específico no receptor e, assim, pode estar envolvida na recorrência de câncer em pacientes com o tumor previamente ressecado, ativação viral e aumento na incidência de infecção pós-operatória. Contudo, isso ainda não se encontra definitivamente estabelecido e os mecanismos pelos quais isso pode ocorrer ainda permanecem obscuros.<sup>31,32</sup>

Transfusões alogênicas de sangue podem induzir aloimunização porque introduzem grande quantidade de antígenos no receptor. A presença ou ausência dos antígenos HLA-DR nas células brancas do doador vai desempenhar papel fundamental no desenvolvimento de aloimunização ou imunossupressão.<sup>33</sup>

A TSA diminui a contagem de células T *helper*, a relação linfócito T *helper*/supressor, a resposta dos linfócitos aos mitógenos, a função das células *natural killer* e a hipersensibilidade do tipo tardia; altera a apresentação antigênica; suprime a blastogênese linfocitária; reduz a produção das citocinas (IL-2, interferon- $\gamma$ ) e a função fagocitária; e aumenta a produção de anticorpos anti-idiotípicos e anticlonotípicos. Essas alterações indicam que há redução na função imunológica do receptor com todas as suas consequências.<sup>34</sup> No caso específico da infecção pós-operatória, muitos estudos verificaram redução dessa complicação em pacientes que receberam TSA, com diminuição de leucócitos. A recente metanálise que incluiu cinco estudos confirmou a

tendência ao aumento de infecção após TSA sem redução de leucócitos.

Ainda não estão definidos quais constituintes do sangue estão envolvidos na imunomodulação induzida por TSA. Podem estar envolvidos: a) células mononucleares alogênicas; b) produtos de degradação liberados de leucócitos ou plaquetas ou de suas membranas durante a estocagem do sangue (histamina, proteína catiônica eosinofílica, proteína X, ligante Fas); ou c) moléculas de HLA classe I circulantes no plasma.<sup>35</sup>

Em relação às células mononucleares alogênicas, considera-se a possibilidade de que a imunomodulação esteja associada às células apresentadoras de antígenos do doador, que estão em processo de apoptose decorrente da estocagem. Dessa forma, uma infinidade de antígenos seria infundida no receptor, estimulando as células T do doador. Contudo, a função de coestimulação exercida pelas células apresentadoras de antígenos estaria perdida, levando a um estado de anergia nas células T do receptor e, conseqüentemente, imunodepressão.

Em relação aos produtos de degradação dos linfócitos e plaquetas estocados, observa-se processo de deterioração tempo-dependente com a liberação do seu conteúdo citoplasmático no plasma, verificando-se que sua concentração pode aumentar três a 25 vezes entre os dias zero e 35 da estocagem. Entre esses elementos estão a histamina, proteína catiônica eosinofílica e a proteína X, que deprimem a função dos neutrófilos. Essas moléculas podem encontrar a ligante-Fas do doador, que pode se ligar às células *natural killer* e às células T citotóxicas do receptor, impedindo-as de se ligarem ao ligante-Fas de células do receptor que estão infectadas por vírus, o que vai inibir a apoptose das mesmas.

Em relação aos peptídeos de HLA classe I circulantes no sangue alogênico, mais especificamente os não polimórficos de HLA classe I parecem induzir imunossupressão antígeno específica; e as polimórficas, imunomodulação. É possível que esses antígenos HLA entrem na circulação do timo, produzindo deleção clonal de células T que estão dirigidas contra os antígenos do doador.

Caso esses mecanismos descritos estiverem envolvidos no mecanismo de imunossupressão provocado pela TSA, supõe-se que a redução de leucócitos poderia reduzir os dois primeiros e que a transfusão de sangue autólogo poderia prevenir todos eles.<sup>36</sup> De qualquer forma, evitar o emprego de TSA até um ponto crítico parece constituir, no momento, a melhor alternativa.

## REFERÊNCIAS

1. Homburger JA, Meiler SE. Anesthesia drugs, immunity, and long term outcome. *Curr Opin Anesthesiol.* 2006; 19: 423-8.
2. Cooper JB, Gaba D. No myth: anesthesia is a model for addressing patient safety. *Anesthesiology.* 2002; 97: 1335-7.
3. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992; 36: 201-20.
4. Meiler SE. Long-term outcome after anesthesia and surgery: remarks on the biology of a newly emerging principle in perioperative care. *Anesthesiol Clin.* 2006 Jun; 24(2):255-78.
5. Moudill GC, Allan RB, Russell RJ, *et al.* Inhibition, by anaesthetic agents, of human leucocyte locomotion towards chemical attractants. *Br J Anaesth.* 1997; 49: 97-105.
6. Arain M, Buggy D. Anaesthesia for cancer patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007; 20: 247-53.
7. Beilin B, Greenfeld K, Abiri N, *et al.* Anesthesiologists at work: an increase in pro-inflammatory and Th2 cytokine production, and alterations in proliferative immune responses. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006; 50: 1223-1228.
8. Maharaj C, Laffey JG. New strategies to control the inflammatory response in cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2004; 17: 35-48.
9. Kilger E, Weis F, Briegel J, *et al.* Stress dose of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2003; 31: 1068-74.
10. Broche F, Romero A, Olembe E, *et al.* Aprotinin mediated antioxidant effect in cardiosurgery with mechanical cardiorespiratory support (CMCS). *J Cardiovasc Surg.* 2002; 43: 429-36.
11. Caputo M, Yeatman M, Narayan P, *et al.* Effect of off-pump coronary surgery with right ventricular assist device on organ function and inflammatory response: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74: 2088-95.
12. Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov.* 2005; 4: 977-98.
13. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, *et al.* Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1713-20.
14. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, *et al.* Bisoprolol reduces cardiac death and myocardial infarction in high-risk patients a long as 2 years successful major vascular surgery. *Eur Heart J.* 2001; 22: 1353-58.
15. Matsuoka H, Kurosawa S, Horinouchi T, *et al.* Inhalation Anesthetics induce apoptosis in normal peripheral lymphocytes in vitro. *Anesthesiol.* 2001; 95: 1467-72.
16. Markovic SN, Knight PR, Murasko DM, *et al.* Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halotane or isoflurane. *Anesthesiology.* 1993; 78: 700-6.
17. Schneemilch CE, Ittenson A, Ansoorge S, *et al.* Effect of anesthetic techniques on the postoperative proinflammatory and anti-inflammatory cytokine response and cellular immune function to minor surgery. *J Clin Anesth.* 2005; 17: 517-27.
18. Modgil GC, Singal DP. Halothane and isoflurane enhance melanoma tumour metastasis in mice. *Can J Anaesth.* 1997; 44: 90-4.
19. Elena G, Amerio N, Ferrero P, *et al.* Effect of repetitive sevoflurane anesthesia on immune response, selected biochemical parameters and organ histology in mice. *Lab Anim.* 2003; 37: 193-203.
20. Brand JM, Kirchber H, Poppe C, *et al.* The effect of general anesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997; 83: 190-4.
21. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology.* 2000; 93: 858-75.
22. Hollmann MW, Fischer LG, Byford AM, *et al.* Local anesthetic inhibition of m1 muscarinic acetylcholine signaling. *Anesthesiology.* 2000; 93: 497-509.
23. Inada T, Yamanouchi Y, Jomura S, *et al.* Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. *Anaesthesia.* 2004; 59: 954-9.
24. Yeager MP, Procopio MA, DeLeo JA, *et al.* Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16(+) lymphocytes in humans. *Anesth Analg.* 2002; 94: 94-9.
25. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, *et al.* Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2004; 101: 284-93.
26. Beilin B, Rusabrov Y, Shapira Y, *et al.* Low-dose ketamine affects immune responses in humans during the early postoperative period. *Br J Anaesth.* 2007; 99: 522-7.
27. Zilberstein G, Levy R, Rachinsky M, *et al.* Ketamine attenuates neutrophil activation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2002; 95: 531-6.
28. Sessler DI. Mild Perioperative Hypothermia. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1730-7.
29. Willoughby RE, Tieves KS, Hoffman GH, *et al.* Survival after treatments of rabies with induction of coma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2508-14.
30. Siebert JN, Postay-Barbe KM, Habre H, *et al.* Influence of anesthesia on immune responses and its effect on vaccination in children: review of evidence. *Pediatr Anesth.* 2007; 17: 410-20.
31. Sho M, Sandner SE, Najafian N, *et al.* New insights into the interactions between T-cell costimulatory blockade and conventional immunosuppressive drugs. *Ann Surg.* 2002; 236: 667-75.
32. Rothstein DM, Sayegh MH. T-cell costimulatory pathways in allograft rejection and tolerance. *Immunol Rev.* 2003; 196: 85-108.
33. Brand A. Immunological aspects of blood transfusions. *Transpl Immunol.* 2002; 10: 183-90.
34. Blumberg N. Deleterious clinical effects of transfusion immunomodulation: proven beyond reasonable doubt. *Transfusion.* 2005; 45: 33S-9S.
35. Vamvakas EC. Possible mechanisms of allogeneic blood transfusion-associated postoperative infection. *Transf Med Rev.* 2002; 16: 144-60.
36. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Reviews.* 2007; 21: 327-48.