

**FACULDADE NATALENSE PARA O DESENVOLVIMENTO DO RIO
GRANDE DO NORTE
CURSO DE ENFERMAGEM**

JOANA D'ARC DE ARAÚJO FLOR

**INTERFERÊNCIA DO ANESTÉSICO HALOTANO NA INJÚRIA
PULMONAR AGUDA EM MODELO EXPERIMENTAL DE
INFLAMAÇÃO**

**NATAL - RN
2009**

JOANA D'ARC DE ARAÚJO FLOR

INTERFERÊNCIA DO ANESTÉSICO HALOTANO NA INJÚRIA PULMONAR
AGUDA EM MODELO EXPERIMENTAL DE INFLAMAÇÃO

INTERFERÊNCIA DO ANESTÉSICO HALOTANO NA INJÚRIA PULMONAR
AGUDA EM MODELO EXPERIMENTAL DE INFLAMAÇÃO

Monografia apresentada ao curso de
Enfermagem da Faculdade Natalense para o
Desenvolvimento do Rio Grande do Norte
(FARN), como requisito parcial para obtenção de
título de Bacharel em Enfermagem.

Orientador: Profº. MSc. André Luiz Silva Davim

NATAL (RN)

2009



M
615.211
F649
2009
px 01

Catálogo na Publicação – Biblioteca da FARN
Setor de Processos Técnicos

Flor, Joana D'arc de Araújo

Interferência do anestésico halotano na injúria pulmonar aguda em modelo experimental de inflamação. / Joana D'arc de Araújo Flôr. – Natal: FARN, 2009.

36f.

Orientador: André Luiz da Silva Davim (Msc.)

Monografia (Graduação em Enfermagem) – Faculdade Natalense para o Desenvolvimento do Rio Grande do Norte.

1. Anestésico Halotano – Monografia. 2. Injúria Pulmonar Aguda – Monografia. I. Título.

RN/FARN/BC

CDU 615.211

JOANA D'ARC DE ARAÚJO FLOR

**INTERFERÊNCIA DO ANESTÉSICO HALOTANO NA INJÚRIA PULMONAR
AGUDA EM MODELO EXPERIMENTAL DE INFLAMAÇÃO**

Monografia apresentada à Faculdade
Natalense para o Desenvolvimento do Rio
Grande do Norte - FARN, como parte dos
requisitos para obtenção do título de
Bacharel em Enfermagem

Aprovado em: ____/____/2009.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. MSc. André Luiz Silva Davim

Faculdade Natalense para o Desenvolvimento do Rio Grande do Norte - FARN

1º Avaliador: MSc. Mariluce Oliveira Araújo

Faculdade Natalense para o Desenvolvimento do Rio Grande do Norte - FARN

2º Avaliador:

Faculdade Natalense para o Desenvolvimento do Rio Grande do Norte - FARN

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me concedido saúde, estabilidade intelectual e força nos momentos em que fraguei.

Ao meu marido João Davim, pelo apoio e por não me deixar desistir nas muitas vezes em que quis.

A minha mãe Eudócia, por sua valiosa contribuição.

A minha filha Rayssa e minha irmã Annalisa por terem me ajudado na digitação e organização desse trabalho.

Em especial ao meu orientador professor MSc. André Daven, que acolheu o meu convite prontamente. Agradeço pelos ensinamentos, incentivo e confiança.

A biblioteca da FARI Maria Lúcia, pelo apoio e disponibilidade em ajudar sempre.

A minha amiga Joyce Varga, que gentilmente fez a correção ortográfica.

A minha amiga Amanda Marquês, que me ajudou sempre que precisei.

A todos aqueles que contribuíram de alguma forma para a realização desse projeto.

Dedico este trabalho ao meu marido João Davim, que sempre acreditou em mim, além disso, foi um grande colaborador e incentivador desse projeto.

A minha filha Rayssa Araújo, que se privou em muitos momentos de minha companhia e orientação. Espero poder compensá-la.

A minha mãe Eudócia Araújo, que se esforçou para ajudar-me e desejou essa graduação tanto quanto eu.

Ao meu pai Manoel Alves Flor (in memoriam), que nos deixou precocemente, privando-nos de sua presença em momentos importantes como este. Creio que Deus lhe permitirá assistir a tudo que está acontecendo.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me concedido saúde, capacidade intelectual e força nos momentos em que fraquejei.

Ao meu marido João Davim, pelo apoio e por não me deixar desistir nas muitas vezes em que quis.

A minha mãe Eudócia, por sua valorosa contribuição.

A minha filha Rayssa e minha irmã Andressa por terem me ajudado na digitação e organização desse trabalho.

Em especial ao meu orientador professor MSc. André Davim, que aceitou o meu convite prontamente. Agradeço pelos ensinamentos, incentivo e confiança.

A bibliotecária da FARN Maria Luzia, pelo apoio e disposição em ajudar sempre.

A minha amiga Joyce Varela, que gentilmente fez a correção ortográfica.

A minha amiga Amanda Manuelle, que me ajudou sempre que precisei.

A todos aqueles que contribuíram de alguma forma para a realização desse projeto.

"Aprenda o que é útil, abandone o
que não é."

Aprenda aquilo que é só seu.

Saber não é suficiente; é preciso
praticar.

Quem não é suficiente, é preciso
fazer."

(Bruce Lee)

RESUMO

Paralelo à implantação de novas técnicas em cirurgias, a farmacologia busca constantemente a formulação de anestésicos que confirmem uma maior eficácia em seu efeito proposto, além de uma maior segurança aos pacientes. Um fator importante nos processos cirúrgicos é o pós-operatório, onde a redução de complicações deve-se a utilização de fármacos que, juntamente com o sistema imune do paciente atenuem a instalação de processos inflamatórios, onde mediadores solúveis e componentes celulares trabalham juntos na tentativa de conter e eliminar os agentes causadores de injúrias teciduais. Estudos recentes mostram que a sepse abdominal, atualmente a maior causa de mortalidade em unidades de terapia intensiva, não-cardiológicas, em todo o mundo, pode induzir a instalação de uma injúria pulmonar aguda (IPA), devido a uma alteração na permeabilidade microvascular, e dessa forma potencializando as injúrias nos órgãos mais perfundidos, como é o caso dos pulmões. Diante disso, o presente trabalho teve por objetivo analisar a interferência do anestésico inalatório halotano na injúria pulmonar aguda em modelo experimental de inflamação. Para realização deste estudo, foram utilizados como modelo experimental, camundongos da espécie *Mus musculus*, linhagem swiss, onde foram divididos em um grupo controle (sem indução de sepse) e um grupo anestesiado com o halotano. Após a anestesia, os animais foram cirurgiados para a indução da sepse, e em seguida sofreram eutanásia e foram submetidos à lavagem peritoneal e broncoalveolar para posterior contagem de células em câmara de Neubauer. Os pulmões dos animais foram retirados e submetidos a uma avaliação histológica do parênquima. Para a constatação de diferenças significativas entre os grupos, foi utilizado o teste ANOVA e em seguida o teste *a posteriori* de Tukey através do programa *SigmaStat* v3.10. A partir dos resultados obtidos na lavagem peritoneal, foi observado que houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle negativo e o grupo anestesiado com o halotano ($p < 0,05$). Com relação à contagem de células obtidas a partir do lavado broncoalveolar, também foi observado diferença estatisticamente significativa, mas quando foi avaliado a histologia dos pulmões, verificou-se boa integridade do parênquima, com poucos bronquíolos terminais com epitélios rompidos, pouco infiltrado, apresentando características de parênquima levemente injuriado. Diante desses resultados, conclui-se que em modelo experimental a utilização do anestésico halotano se mostrou bastante eficaz na inibição do excesso de migração de leucócitos para o sítio de inflamação, reduzindo assim a possibilidade de instalação de injúria pulmonar e consequentemente conferindo uma maior segurança na estratégia de escolha do anestésico de acordo com histórico do paciente.

Palavras-chave: Anestésico. Halotano. Injúria pulmonar aguda. Inflamação.

ABSTRACT

Parallel to implantation of new techniques in surgery, pharmacology search constantly the formulation of anesthetics which gives more effectiveness in its proposed effect, and more safety for the patients. An important factor in surgery processes is the postoperative, where the decrease of complications due to the use of drugs that with the patient's immune system mitigates the installation of inflammatory processes, where soluble mediators and cellular components works together in an attempt to contain and eliminate the causative agents of tissue damage. Recent studies shows that sepsis abdominal is actually the biggest cause of mortality in intensive care units, non-cardiac, worldwide. It can also induce the installation of acute lung injury (ALI), due to a change in microvascular permeability, and thus potetiating injuries in the most perfused organs, such as the lungs. Whereupon, the present study had the aim of analyse the interference of the inhaled anesthetic halothane on acute lung injury in an experimental model of inflammation. It was used as experimental model for the accomplishment of this study, mouse species *Mus musculus*, Swiss line, which were divided into a control group (no induction of sepsis) and a group anesthetized with halothane. After the anesthesia the animals were surgeons for the induction of sepsis, and then were euthanized and submitted to peritoneal washings and bronchoalveolar for subsequent counting of cells in a Neubauer chamber. The animals lungs were removed and submitted to histological evaluation of the parenchyma. For the finding of significant differences between the groups, it was used ANOVA test and then a *posteriori* of Tukey test through *SigmaStat* v3.10 program. From the results obtained in the peritoneal lavage it was observed that there was statistically significant difference between the negative control group and the group anesthetized with halothane ($p < 0.05$). Concerning to cell counts obtained from the bronchoalveolar wash, it was also observed statistically significant difference, but when it was evaluated the histology of the lungs, it was showed good integrity of the parenchyma with few disrupted epithelium in terminal bronchioles and little infiltration, presenting characteristics of parenchyma slightly injured. Towards these results, we can conclude that in an experimental model, the use of anesthetic halothane proved be very effective in inhibiting the excessive migration of leukocytes to the site of inflammation, reducing the possibility of installation of lung injury and consequently giving a greater security in strategy of anesthetic choice according to patient's historic.

Key-words: Anesthetic. Halothane. Acute lung injury. Inflammation.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACh -	acetilcolina nicótica
AMPA -	receptor de glutamato
CXC, CC, C e CX3C -	polipeptídeos
EUA -	Estados Unidos da América
GABAa -	ácido γ -aminobutírico tipo A
HE -	hematoxilina-eosina
i.p. -	intraperitoneal
i.v. -	intravenoso
IL-1 -	Interleucina-1
IL-6 -	Interleucina-6
IL-8 -	Interleucina-8
IL-12 -	Interleucina-12
IPA -	Injúria Pulmonar Aguda
LBP -	Proteína de ligação do LPS
LPS -	Lipopolissacarídeo
L- selectinas -	Selectinas (L- leucócitos)
NF-kb -	Fator Nuclear Kappa
NMDA -	receptor de glutamato
PMN -	Neutrófilos polimorfonucleares
P- selectinas -	Selectinas (P- plaquetas)
SIRS -	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SNC -	Sistema Nervoso Central
SUS -	Sistema Único de Saúde
TLR 4 -	Toll Like Receptor
TNF -	Fator de Necrose Tumoral
UTI -	Unidade de Terapia Intensiva

1 INTRODUÇÃO

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVOS.....	14
2.1 GERAL.....	14
2.2 ESPECÍFICOS.....	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
3.1 INFLAMAÇÃO E SEPSE.....	15
3.2 ANESTÉSICOS GERAIS.....	20
4 METODOLOGIA.....	25
4.1 LOCAIS DO ESTUDO.....	25
4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	25
4.3 ANIMAIS.....	25
4.3.1 Camundongos.....	25
4.3.2 Cirurgia de indução da sepsse em camundongos.....	26
4.3.3 Lavagem peritoneal.....	26
4.3.4 Lavagem broncoalveolar (LBA).....	26
4.3.5 Análise estatística.....	27
5 RESULTADOS.....	28
6 DISCUSSÃO.....	30
7 CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

O sistema imune é composto de uma grande variedade de células e mediadores que interagem em um trabalho complexo e dinâmico voltado à proteção do hospedeiro contra agentes invasores. Esse sistema se constitui por células da imunidade inata e adquirida, ambas com papel chave nas respostas inflamatória aguda e crônica (BUDHU; WANG, 2006).

A resposta inflamatória é um processo fisiológico através do qual, tecidos vascularizados respondem a lesões (injúrias) onde, mediadores solúveis e componentes celulares trabalham juntos na tentativa de conter e eliminar os agentes causadores de tal injúria. Esses agentes podem ser microrganismos (bactérias, vírus), corpos estranhos exógenos (pólen, fezes de ácaro) ou endógenos (imunocomplexos), bem como agentes físicos (fogo) ou químicos (substâncias cáusticas) causadores de queimaduras. O dano tecidual causado por esses agentes inicia uma série de eventos moleculares, resultando na produção de mediadores pró-inflamatórios que promovem os sinais clássicos da inflamação. Esses mediadores incluem sistemas de proteases plasmáticas, tais como sistema complemento, mediadores lipídicos, citocinas e peptídeos pró-inflamatórios, tais como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina - 1 (IL-1) e quimiocinas, sendo que o processo inflamatório pode ser prolongado por mais mediadores liberados pelos leucócitos ativados no sítio de inflamação (McGILL et al., 1998; COTRAN et al., 2000; ROBBINS, 2000; ABBAS; LITCHMAN, 2005).

Dentre esses mediadores, as quimiocinas exercem um papel muito relevante nas respostas inflamatórias, atuando diretamente no processo de migração de células para os sítios de inflamação (LUSTER, 1998). Os neutrófilos, também denominados leucócitos polimorfonucleares (PMN), graças aos seus núcleos morfológicamente diferenciados e multilobulados, são os mais numerosos dentre os granulócitos presentes no sangue periférico. Estas células respondem rapidamente aos estímulos quimiotáticos, realizam funções fagocitárias e representam a população celular principal na resposta inflamatória (COTRAN et al., 2000; ABBAS; LITCHMAN, 2005).

O recrutamento dos leucócitos para o local da inflamação envolve uma sequência de eventos multi-passos, que vai da ativação, rolamento, adesão firme até a transmigração (diapedese), coordenada por moléculas de adesão expressas

na superfície dos leucócitos e das células endoteliais, envolvidas na interação leucócito-endotélio. Esse recrutamento dos leucócitos para os tecidos é um evento extremamente importante no processo da resposta inflamatória, entretanto um acúmulo exacerbado dessas células nos tecidos pode ocasionar diversos problemas em uma variedade de doenças inflamatórias, tais como meningite, sepse, choque séptico e a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), induzindo a uma injúria tecidual, visto que alguns órgãos bastante vascularizados apresentam uma maior incidência de injúrias devido a um aumento da permeabilidade microvascular, como é o caso do pulmão, cérebro e os rins (XIE et al., 2000; LAGAN et al., 2008).

Os neutrófilos migram através de junções interendoteliais, atravessam o tecido em direção ao local da lesão ao longo de um gradiente de agentes quimiotáticos. O tipo de leucócito que migra na direção da lesão varia com a duração da resposta inflamatória e com o tipo de estímulo. Na maioria dos tipos de inflamação aguda, os neutrófilos predominam durante as primeiras 6 a 24 horas. Após 24 a 48 horas são substituídos por monócitos. O evento descrito acima ocorre devido os neutrófilos serem os mais numerosos no sangue, por responderem mais rapidamente às quimiocinas e poderem se ligar mais firmemente às moléculas de adesão que são induzidas nas células endoteliais. Após a migração, a sobrevivência dos neutrófilos é pequena, sofrem apoptose entre 24 a 48 horas, já os monócitos sobrevivem por mais tempo. (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Dentre as doenças inflamatórias, o quadro clínico da sepse merece destaque devido sua incidência ser a maior causa de mortalidade de pacientes em unidades de terapia intensiva, não cardiológica, em todo o mundo, especialmente em decorrência de disfunções de múltiplos órgãos. Do ponto de vista populacional, cerca de 18 milhões de novos casos de sepse grave serão diagnosticados a cada ano em todo o mundo, com crescimento estimado de 1% ao ano (SALES et al., 2006).

Sepse é a expressão de uma complexa rede de alterações fisiológicas, diferentemente do choque séptico que é caracterizado como uma desordem sistêmica devido a uma intensa resposta inflamatória com múltiplas anormalidades fisiológicas e imunológicas, comumente causada por infecções bacterianas e/ou presença de toxinas (BONE et al., 1992; ASTIZ; RACKOW, 1998).

A produção de indicadores biológicos, como as citocinas pró-inflamatórias, é importante para o recrutamento de leucócitos ao sítio de inflamação e sua ativação,

entretanto, níveis elevados de algumas dessas citocinas na circulação podem ocasionar a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), com disfunção multi-orgânica que culmina em um aumento na morbidade e mortalidade dos pacientes, em virtude do excesso de células no foco da inflamação. (WALLEY et al., 1996; BONE et al., 1997; MARTINEAU et al., 2000; PADKIN et al., 2003; LAGAN et al., 2008).

Apesar de todo o avanço da tecnologia aplicada à saúde, principalmente nos campos da cirurgia e farmacologia, e como consequência, a melhoria na qualidade de atendimento de pacientes de unidades de terapias intensivas (UTI), a mortalidade por sepse continua sendo altamente preocupante, pois ainda é a causa de morte mais comum em unidades de terapia intensiva, sem que sua incidência tenha diminuído de forma considerável nessa última década (HOLMES et al., 2003; LAGAN et al., 2008; SILVA, 2006; SALES JUNIOR et al., 2006; ZANON et al., 2008). A sepse e o choque séptico ocorrem normalmente em pacientes com idades mais avançadas, pacientes imunossuprimidos e por determinados procedimentos e/ou manipulação (LAGAN et al., 2008).

Dados recentes indicam que a sepse apresenta uma incidência de aproximadamente 1 a cada 1.000 pacientes hospitalizados, sendo que de 10 a 20% desses pacientes morrem com sepse e de 60 a 80% morrem devido ao choque séptico (LUCE et al., 2008). As consequências do quadro de septicemia na maioria dos pacientes vão desde efeitos cardiovasculares, pulmonares até efeitos sistêmicos generalizados.

Diante disso, a avaliação de fatores extrínsecos, como é o caso dos anestésicos gerais, bastante utilizados em pacientes em cuidados intensivos, se torna relevante já que, diante de conhecimentos prévios da atuação desses anestésicos em pacientes com sepse ou choque séptico se tem uma ferramenta importante nas estratégias de cuidados a esses pacientes. Paralelo a isso se tem dois outros fatores que também merecem destaque que são a importância do choque hemorrágico (hipovolêmico) em pacientes poli traumatizados e a necessidade de sedação contínua prolongada em pacientes de terapia intensiva. Em ambos os casos, os pacientes podem evoluir para falência de múltiplos órgãos e, portanto, a identificação de qualquer fator predisponente poderia ser de extrema valia para melhorar a qualidade do serviço médico prestado, principalmente aqueles atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Estudos relatam que a principal

fonte de infecção do quadro séptico é a pulmonar e que, entre as culturas positivas, há o predomínio de bactérias Gram-negativas.

Em procedimentos cirúrgicos os neutrófilos têm um papel fundamental na inflamação, pois muitos já foram ativados durante o trauma cirúrgico, e é possível que efeitos inibitórios ou ativadores de migração celular devido aos anestésicos possam aumentar o risco de infecção durante e/ou após o procedimento cirúrgico, visto que há evidências da influência de anestésicos na resposta inflamatória (HOLMES et al., 2003).

2.2 ESPECÍFICOS

Analisar a migração de leucócitos para o sítio de infecção após indução de sepse.

Analisar a migração de leucócitos para os pulmões através do lavado broncoalveolar (LBA).

Avançar histologicamente se há inflamação de células do parênquima pulmonar.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Analisar a interferência do anestésico geral halotano (2-bromo-2cloro- 1, 1,1-trifluoretano) na injúria pulmonar aguda em modelo experimental de inflamação.

2.2 ESPECÍFICOS

Analisar a migração de leucócitos para a cavidade peritoneal após indução de sepse.

Analisar a migração de leucócitos para os pulmões através do lavado broncoalveolar (LBA).

Avaliar histologicamente se há indícios de injúria no parênquima pulmonar.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 INFLAMAÇÃO E SEPSE

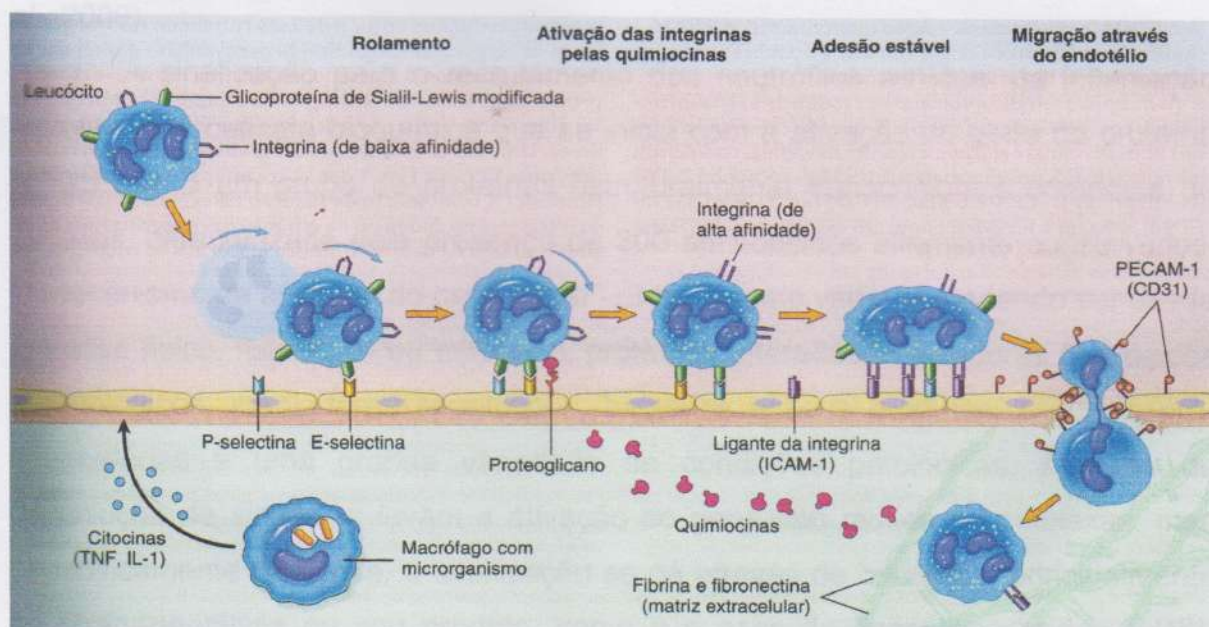
A inflamação é uma reação fisiológica complexa do organismo a vários agentes nocivos, como microrganismos (bactérias e vírus), corpos estranhos exógenos (pólen, fezes de ácaros) ou endógenos (imunocomplexos), traumas (contuso ou penetrante), agentes físicos (fogo) e químicos (substâncias cáusticas), bem como células danificadas (McGILL et al., 1998; COTRAN et al., 2000; ROBBINS, 2000; ABBAS; LITCHMAN, 2005; KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005). Existem dois tipos de resposta inflamatória, a aguda e a crônica, sendo a primeira uma resposta rápida, com propósito de conduzir leucócitos e proteínas plasmáticas ao local da lesão. Já a segunda é uma inflamação prolongada, podendo ser secundária à inflamação aguda, mas, comumente inicia-se como uma reação de pouca intensidade e geralmente assintomática. A inflamação defeituosa causa um aumento da suscetibilidade à infecção e uma demora na cura de lesões teciduais. A demora no reparo ocorre porque a resposta inflamatória é fundamental para a retirada de tecido danificado e fragmentos celulares, além disso, fornece o estímulo necessário para que o processo de reparo seja iniciado. A inflamação excessiva é a base de muitas doenças como, alergias e doenças auto-imunes (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

A inflamação está intimamente ligada ao processo de reparo tecidual, destruindo ou isolando agentes nocivos, desencadeando uma série de eventos moleculares que resulta na produção de mediadores pró-inflamatórios que promovem os sinais clássicos da inflamação, calor, rubor, dor e edema, na tentativa de minimizar os efeitos lesivos e estimular a reconstrução do tecido danificado. Esses mediadores incluem sistema complemento, mediadores lipídicos, citocinas, peptídeos pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina - 1 (IL-1) e quimiocinas. As quimiocinas além de potentes mediadores dos processos inflamatórios estão envolvidas em uma grande variedade de outros processos biológicos, como angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos), migração celular, crescimento de processos tumorais, entre outras funções (ROSSI et al., 2000). Esses polipeptídios são subdivididos em famílias (CXC, CC, C e as CX3C),

de acordo com a sequência de resíduos de cisteínas, podendo controlar a evolução natural da resposta inflamatória, recrutando células efetoras específicas (COUSSENS; WERB, 2002).

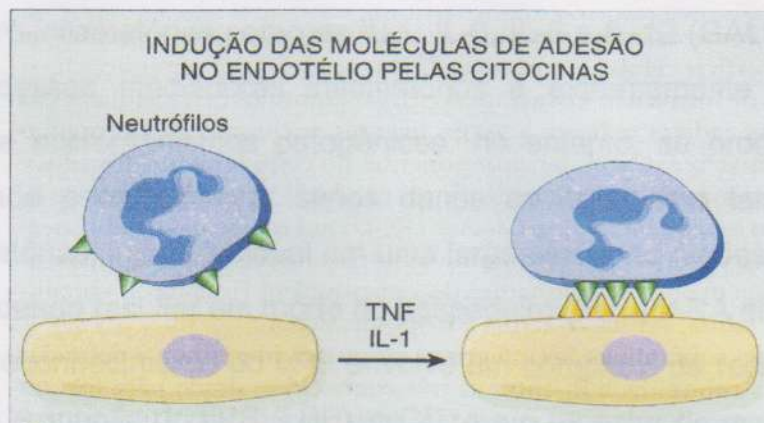
Essas quimiocinas exercem um papel muito relevante atuando na resposta inflamatória, estimulando a migração de células para o foco de inflamação. A etapa inicial é mediada pelas selectinas, que compreendem um grupo de lectinas presentes na superfície dos leucócitos (L-selectinas), plaquetas (P-selectinas) e células endoteliais (P e E-selectinas), permitindo uma ligação instável entre leucócitos e a superfície endotelial ativada, onde nesse ponto, as células rolam pela superfície do endotélio vascular, proporcionando o contato dessas células com quimiocinas secretadas pelas células endoteliais. O contato dos leucócitos que estão rolando no endotélio vascular com as quimiocinas gera uma ativação dessas células, que passam a expressar moléculas de integrina de alta afinidade em sua membrana, proporcionando sua firme adesão e subsequente diapedese (extravasamento) para o sítio inflamatório (XIE et al., 1997; GÖTTE, 2003) (Figuras 1e 2).

Figura 1 – As várias etapas do processo de migração leucocitária dos vasos sanguíneos, mostradas aqui para os neutrófilos.



Fonte: Kumar; Abbas; Fausto, 2005, p.55.

Figura 2 - Ativação do endotélio através das quimiocinas; na sequência ocorre a adesão firme entre os neutrófilos e o endotélio, posteriormente haverá a transmigração dos neutrófilos para o foco da inflamação.



Fonte: Kumar; Abbas; Fausto, 2005, p.58 2005

Os neutrófilos são os mais numerosos dentre os granulócitos presentes no sangue periférico e respondem rapidamente aos estímulos quimiotáticos, realizando funções fagocitárias e representando a população celular principal não só nas respostas inflamatórias (COTRAN et al., 2000; ABBAS; LITCHMAN, 2005), mas também nas displasias broncopulmonares e na injúria pulmonar aguda (CHOPRA et al., 2009).

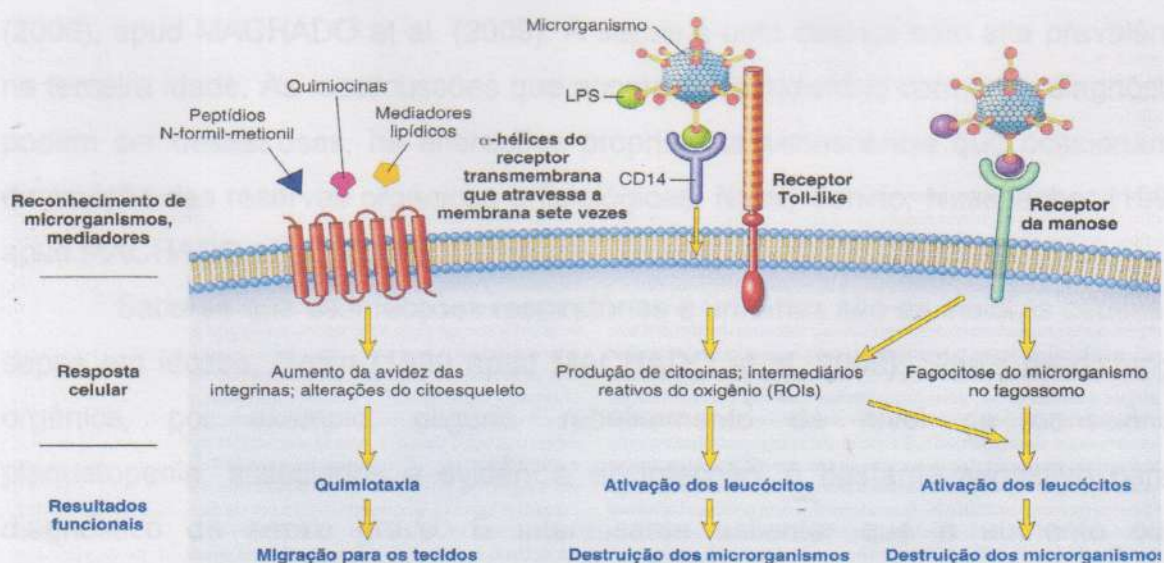
A sinalização para o recrutamento dos neutrófilos ao local da inflamação envolve uma cascata bioquímica que se inicia com a ativação do gene da proteína NF- κ B que é um grupo de proteínas estruturalmente transcricionais composta de dímeros, caracterizada pela presença de 300 aminoácidos altamente conservados. O mecanismo de ativação do gene da NF- κ B é bastante variável, podendo ser desde estresse físico, fisiológico ou mitógeno, proteínas alteradas, mediadores fisiológicos e patológicos, mediadores apoptóticos, bactérias e seus produtos, citocinas pró-inflamatórias e uma grande variedade de condições patológicas. As vias de transdução de sinal que levam a ativação do gene são muitas e complexas, mas especificamente na sepse, a sinalização se dá através de bactérias, principalmente as Gram-negativas ou seu produto, como é o caso do lipopolissacarídeo (LPS). (COTRAN et al., 2000).

O LPS é uma endotoxina bacteriana presente na parede celular de bactérias Gram-negativas, sendo composta de um complexo glicolípido, apresentando um domínio hidrofóbico conhecido como lipídeo A, que representa um padrão invariável compreendendo um dos mais potentes iniciadores microbiológicos de processos

inflamatórios (MILLER et al., 2005), onde uma exposição, mesmo que curta a este agente é suficiente para ativar monócitos e macrófagos a sintetizarem e liberarem citocinas pró-inflamatórias como as IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12 (GALLAY et al., 1993). A produção desses mediadores inflamatórios é extremamente importante para o combate de microrganismos patogênicos, no entanto, se produzidos de maneira descontrolada podem causar sérios danos ao organismo tais como disfunções microcirculatórias, injúria tecidual em uma larga esfera de órgãos e sepse ou choque séptico, podendo resultar em morte do hospedeiro (FUJIHARA et al., 2003).

O reconhecimento do LPS envolve um complexo de receptores onde atuam a proteína de ligação do LPS (LBP), o CD14 e o receptor de mamíferos semelhante ao Toll-4/TLR4. O LPS enterobacteriano primeiramente interage com a LBP presente no soro (plasma), causando uma alteração conformacional nessa proteína, que por sua vez transfere esse LPS para a molécula de CD14 presente na superfície de monócitos e células mielóides (SCHUMANN et al., 1990). O estímulo pelo LPS é seguido por um aumento da proximidade física entre CD14 e TLR4, que proporciona uma ativação TLR4 gerando dessa forma, sinais bioquímicos através de sua cauda intracitoplasmática, que acionam fatores de transcrição, os quais são responsáveis pela estimulação dos genes que codificam as citocinas pró-inflamatórias já mencionadas (FUJIHARA et al., 2003; MILLER et al., 2005). (Figura 3).

Figura 3 - Ativação leucocitária. Diversas classes de receptores na superfície celular reconhecendo estímulos diferentes. Os receptores iniciam respostas que são intermediárias das funções dos leucócitos.



Fonte: Kumar; Abbas; Fausto, 2005, p.60.

O excesso de produção de LPS por bactérias Gram-negativas pode ocasionar sepse, que é uma desordem devastadora, caracterizada por uma intensa produção de citocinas pró-inflamatórias, podendo levar a falência múltipla dos órgãos e morte (KARIMA et al., 1999). Uma das principais consequências do quadro séptico é a injúria pulmonar aguda, caracterizada por uma intensa migração de neutrófilos para o pulmão do paciente com septicemia, com consequente hipertensão pulmonar, dano às células do endotélio pulmonar e aumento da permeabilidade capilar (CALKINS et al., 2001). O mecanismo pelo qual o LPS potencializa a injúria causada pela infiltração de neutrófilos não está bem esclarecido, com isso estudos em modelos animais se tornam um alvo em potencial cada vez mais importante para uma melhor compreensão dos eventos que causam sepse. A administração intraperitoneal (i.p) e intravenosa (i.v) de endotoxinas bacterianas são vias correntes de administração para o desenvolvimento de injúria pulmonar nos modelos animais. O estudo de Szarka e Cols (1997) examinou o método de administração de LPS intranasal observando que ocorre inflamação pulmonar, com posterior injúria tecidual aguda ocorrendo em um intervalo de 2 a 4 horas e maximizada entre 24 e 48 horas.

Ocorre hoje no Brasil e nos países desenvolvidos um fenômeno conhecido como transição demográfica, que resulta da diminuição da taxa de natalidade e do aumento da longevidade da população. Por esse motivo há um maior número de pacientes idosos internados nas unidades de terapias intensivas, conforme Marik (2006), apud MACHADO et al. (2009). A sepse é uma doença com alta prevalência na terceira idade. As repercussões que acometem o indivíduo com esse diagnóstico podem ser desastrosas, há alterações próprias da senescência que ocasionam a diminuição das reservas orgânicas e fisiológicas. Narsi; Tonido; Nussbacher (1998), apud MACHADO et al. (2009).

Sabe-se que as infecções respiratórias e urinárias são as maiores causas de sepse em idosos, Ruffin (1989 apud MACHADO et al, 2009). Sinais de disfunção orgânica, por exemplo: oligúria, rebaixamento de nível de consciência, plaquetopenia, associados à evidência de infecção, é bastante sugestivo para o diagnóstico de sepse grave. É interessante salientar que o aumento ou a manutenção do lactato em níveis elevados acarreta piora ao prognóstico, assim sendo faz-se do mesmo um identificador inicial de pacientes com infecção grave,

que necessitam de tratamento precoce, Rivers et al. (2001 apud MACHADO et al, 2009).

Nos Estados Unidos da América (EUA), a sepse é a principal causa de morte nas unidades de terapia intensiva, está também entre as principais causas de morte nesse país, Martin et al, (2000 apud SALES et al., 2006). Nos EUA estima-se uma incidência anual de 751.000 casos (três casos / 1.000 habitantes) e evolução para óbito em 215.000 casos (28,6%). Angus et al. (2001 apud SALES et al, 2005). Apesar do avanço de estudos envolvendo sepse, ainda busca-se uma melhor compreensão da doença. Não se podem negar avanços em relação ao diagnóstico mais precoce, rastreamento microbiano eficaz que possibilita o início rápido do tratamento Van den et al., (2001 apud SALES et al, 2006).

3.2 ANESTÉSICOS GERAIS

A anestesia moderna tem início com o uso do éter no ano de 1846 e do óxido nitroso em 1844. Os barbitúricos foram introduzidos durante a primeira metade do século passado, eles representam um passo importante na evolução da anestesia geral. Alguns anos depois, foi introduzido o primeiro anestésico inalatório halogenado, denominado halotano. Seu vapor é altamente potente, não explosivo e com perfil clínico muito aceitável. A anestesia é induzida através de fármacos, essa indução nos permite a realização de procedimentos terapêuticos ou de diagnósticos dolorosos e/ou estressantes (ANESTESIA – TERAPIAS, 2009).

Anestesia é uma condição reversível de conforto, imobilidade e estabilidade fisiológica do paciente antes, durante e após um procedimento cirúrgico (GOODMAN; GILMAN, 2005). Hoje na prática da medicina são conhecidos três tipos de anestésias, que são a local, regional e geral. A anestesia local é utilizada quando a área a ser anestesiada é a própria região onde será realizado o procedimento, podendo ser tópica, quando aplicada sobre a pele, em forma de pomada ou creme, ou ainda infiltrativa quando se utiliza uma agulha para depositá-la subcutaneamente. Os anestésicos locais bloqueiam a sensação de dor através da interferência na propagação dos impulsos nervosos periféricos. Tanto a produção quanto a condução dos potenciais de ação são inibidas (DUPONT *et al.*, 1998).

Dados eletrofisiológicos indicam que os anestésicos locais não alteram significativamente o potencial de repouso normal da membrana nervosa, e sim diminuem certas respostas dinâmicas à estimulação nervosa.

A anestesia regional é utilizada quando se realiza o bloqueio dos troncos nervosos responsáveis por uma área onde será realizado o procedimento. Existem inúmeros bloqueios, sendo os mais frequentes, o bloqueio de plexo braquial, bloqueio peridural, raquianestesia e anestesia regional intravenosa. A anestesia regional engloba uma série de técnicas anestésicas distintas tanto na execução quanto na indicação. Essas técnicas têm em comum o fato de a anestesia ser produzida através de um anestésico local e ser circunscrita a uma área do corpo.

Uma das formas fundamentais de se atingir as condições básicas de anestesia é pela anestesia geral. O ponto principal desta anestesia é a perda da consciência podendo ser descrita em quatro qualidades: hipnose (sono ou perda de consciência), amnésia (perda parcial ou completa de memória), analgesia (ausência de dor) e relaxamento muscular (GOODMAN; GILMAN, 2005).

A anestesia geral é dividida em três fases, sendo primeiramente a indução, seguida de manutenção e emergência. A indução ocorre quando o paciente é levado à inconsciência pelos efeitos, no sistema nervoso, de agentes injetados ou inalados. Apesar de anos de estudo, não se conhecem os mecanismos moleculares pelos quais os anestésicos exercem efeitos neurológicos nas estruturas do cérebro e do circuito cerebral envolvidos na perda da consciência e o pouco que se sabe é relativamente incipiente, portanto sendo classificados esses fármacos pela via de administração e não por seu mecanismo de ação (POSSO, 2008). Em nível celular, conceitos tradicionais que atribuíam ação anestésica a solubilidade dessas moléculas na membrana celular foram questionados, visto que foram identificados alvos funcionais para uma faixa de moléculas anestésicas intravenosas e de inalação, que incluem canais iônicos para o ácido γ -aminobutírico tipo A (GABA a), a glicina, a serotonina, a acetilcolina nicótica (ACh) e subtipos dos receptores de glutamato (NMDA, AMPA e cainato). GABAa e receptores de glutamato são encontrados em todo o cérebro, enquanto a ACh e os receptores de serotonina estão associados a vias específicas de núcleos interconectantes, o que determina a grande importância de se identificar receptores no sistema nervoso central (SNC), a função das vias que os incorporam e as mudanças comportamentais e fisiológicas induzidas por sua interação com moléculas anestésicas (DUARTE *et al.*, 2005).

Assim, os mais variados estados anestésicos clinicamente obtidos, são produtos da ação desses fármacos nos mais diversos circuitos neuronais e alvos moleculares (POSSO, 2008).

A manutenção é a fase em que será controlada a concentração do anestésico no sangue, a ventilação do paciente, respostas fisiológicas, tais como alterações na pressão sanguínea e na frequência cardíaca, garantindo assim a ausência de movimentos, inconsciência, amnésia e analgesia. Já a emergência é a fase que com a diminuição da estimulação cirúrgica, devido o fechamento do acesso, diminui-se a dose do anestésico segundo sua farmacocinética específica (GOODMAN; GILMAN, 2005).

Dentre os tipos de anestesia geral tem-se a inalatória e a endovenosa. As anestésias endovenosas são aquelas cuja administração do fármaco é feita via parenteral, ou seja, o fármaco é injetado diretamente na veia. Esses fármacos são compostos heterocíclicos ou aromáticos substituídos, pequenos e hidrofóbicos, sendo esse último, fator responsável pela característica farmacocinética da classe, fazendo assim o fármaco agir preferencialmente nos tecidos altamente perfundidos e lipofílicos do cérebro e da medula espinal, onde causam anestesia em um único tempo circulatório. Em consequência, os níveis sanguíneos caem, o fármaco é redistribuído, voltando ao sangue atingindo os músculos, as vísceras e por último o tecido adiposo, que é pouco perfundido, mas bastante hidrofóbico. Após essa redistribuição, os níveis sanguíneos caem de acordo com uma complexa interação entre metabolismo e lipossolubilidade do fármaco, determinando características de sua meia vida (KELBEL *et al.*, 1999; HEINE *et al.*, 2001; BRUEGGER *et al.*, 2002; GOODMAN; GILMAN, 2005; BRIAN, 2006).

Dentre a gama de anestésicos gerais têm-se os anestésicos inalatórios, que são aqueles que fazem uso de um combinado de gases e líquidos voláteis que em geral são hidrocarbonetos fluorados ou ésteres, moléculas simples com a capacidade de exercer potentes efeitos fisiológicos em concentrações muito baixas (BRIAN, 2006). Esses anestésicos são escolhidos para administração baseados na combinação da fisiopatologia do paciente com os perfis dos efeitos colaterais do fármaco, assim como também com as propriedades físicas do mesmo, visto que são elas que determinarão a farmacocinética do anestésico. A sua distribuição nos tecidos, ou entre o sangue e o gás, ocorre de forma que o equilíbrio é alcançado quando as pressões parciais do anestésico e tecidos são iguais. A eliminação dos

anestésicos inalatórios é em grande parte o processo inverso da absorção (GOODMAN; GILMAN, 2005; NORA, 2008).

O halotano é um anestésico inalatório bastante difundido, e sua indução e recuperação são relativamente rápidas. Esse fármaco tem efeito relaxante sobre o útero, em razão disso seu uso é limitado na obstetrícia. O halotano pode causar ressaca no paciente e devido à sua alta lipossolubilidade, e também há risco de lesão hepática, se usado repetidamente, mas é raro. A hipertermia maligna é um efeito adverso com pouca prevalência entre os usuários, ela resulta da excessiva produção de calor metabólico no músculo esquelético devido à liberação excessiva de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático. Como resultado, haverá uma elevação dramática da temperatura corporal, contraturas musculares e acidose. A hipertermia maligna pode ser fatal, o tratamento deve ser feito com dantroleno, um fármaco relaxante muscular que bloqueia os canais de cálcio (RANG et al., 2004). Esse anestésico tem ação dilatadora sobre os vasos sanguíneos, essa ação é evidenciada na pele devido a presença das veias superficiais. Durante a indução ou manutenção da anestesia a pressão sanguínea poderá cair. Quando administrado em altas concentrações, o halotano pode deprimir a respiração, nesse caso, faz-se uso de ventilação mecânica. Pode ainda ocorrer um aumento na pressão do líquido, por esse motivo, uma elevação pré-existente da pressão intracraniana deve ser corrigida antes da administração da droga. O tratamento deve ser feito através de medicamento para eliminação do edema cerebral. Os pacientes que fazem uso desse anestésico, mesmo após cirurgia prolongada, retomam a consciência entre 5 a 15 minutos. Deve-se redobrar o cuidado na utilização do halotano em pacientes com função cardiovascular descompensada e quando se pretende repetir a administração do fármaco no período de três meses. Por não interferir no metabolismo dos carboidratos, o halotano é valioso para os diabéticos. Nas cirurgias oftálmicas é vantajoso, pois diminui a pressão intra-ocular (BULARIO, 2009).

O halotano é um anestésico inalatório que possui semelhante pressão de vapor e peso molecular, apresentando um alto coeficiente de solubilidade sanguínea, Hall; Clark (1983 apud NATALINI; PIRES, 2000). Esse anestésico é um depressor da função cardíaca e respiratória, e ainda sensibiliza o miocárdio à ação das catecolaminas endógenas e exógenas. Possui efeito hipotensor, e em razão disso ocorre à redistribuição da perfusão sanguínea, tornando a mensuração da

pressão arterial sistólica um indicador da pressão cardiovascular produzida por esse fármaco, Shoot (1992); Ludders (1992); Gleed (1992 apud NATALINI; PIRES. 2000).

Devido o halotano deprimir o reflexo laríngeo e relaxar os músculos da mastigação, se torna aconselhável para procedimentos endoscópicos de curta duração, como a laringoscopia e a intubação traqueal. Possui ação broncodilatadora, pois atua diretamente na musculatura lisa dos bronquíolos, e também é o anestésico indicado para os portadores de asma brônquica. Ele reduz o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular, interferindo assim na liberação do hormônio antidiurético. Normalmente após procedimentos anestésicos ocorrem alterações na função hepática, essas alterações, podem estar relacionadas não apenas com o anestésico, mas também com a cirurgia. O halotano provoca uma redução no fluxo arterial hepático. Vale lembrar que os anestésicos inalatórios deprimem a atividade uterina, mas esse efeito pode ser revertido com o uso de ocitocina intravenosa em gotejamento (SILVA, 2006).

A excreção do fármaco é parcial ou não dependente das funções hepáticas e renais, por isso, proporciona uma recuperação mais rápida e bastante segura ao paciente, principalmente aqueles com disfunções cardiorrespiratórias, renais e hepáticas. As propriedades farmacológicas desse tipo de anestésico determinam a absorção, distribuição, eliminação, efeitos cardiovasculares, respiratórios e toxicidade, auxiliando para a escolha do agente mais apropriado para cada usuário Haskins (1992 apud NATALINI; PIRES 2000).

4 METODOLOGIA

O presente trabalho é parte integrante do projeto de pesquisa intitulado: "Análise da interferência de anestésicos gerais na indução experimental de inflamação", que foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA-UFRN) comitê de ética desta instituição.

4.1 LOCAIS DO ESTUDO

A pesquisa foi desenvolvida através da indução experimental de sepse em camundongos da espécie *Mus musculus*, da linhagem Swiss disponíveis no biotério da Faculdade Natalense para o Desenvolvimento do Rio Grande do Norte, contando com o apoio do Hospital Animal Center para os procedimentos de indução anestésica, cirurgia, condicionamento pós-cirúrgico e demais práticas metodológicas.

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população deste estudo foi por amostra de 10 camundongos da linhagem Swiss machos pesando entre 30 e 40g.

4.3 ANIMAIS

4.3.1 Camundongos

Foram utilizados 10 camundongos, machos, da linhagem Swiss, pesando entre 30 e 40g. Os animais foram divididos em dois grupos, sendo um controle negativo e o outro cirurgiado com o anestésico halotano. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais, com água e comida *ad libitum*.

4.3.2 Cirurgia de indução da sepse em camundongos

A sepse foi induzida como descrito por Baker *et al.*, (1983) e Benjamim, (2002), com algumas modificações. Os camundongos foram anestesiados e, em seguida, foi realizada incisão no abdome anterior de aproximadamente 1 cm no eixo crânio-caudal, atingindo-se a cavidade peritoneal. O ceco foi exposto, amarrado logo abaixo à junção íleo-cecal, tomando-se o cuidado de não obstruir a luz intestinal. O apêndice cecal foi perfurado, atravessando-o sucessivas vezes com uma agulha para que ocorresse o extravasamento de fezes para a cavidade abdominal, induzindo o quadro séptico. O peritônio e a pele foram suturados e os animais expostos à luz para evitar hipotermia.

Foram utilizados, como controles negativos, animais nas mesmas condições de alimentação, condicionamento e estresse pré-cirúrgico, sem que os mesmos tenham sido cirurgiados.

4.3.3 Lavagem peritoneal

Após o intervalo de 8 a 10 horas da indução de sepse, os animais foram sacrificados e em seguida, feito a lavagem peritoneal com 5,0 ml de solução salina a 0,9% para posterior contagem de células em câmara de Neubauer. Após o recolhimento do lavado, o mesmo foi centrifugado a 200G durante 10 minutos e o botão celular (*pellet*) foi diluído em 1,0 ml de solução salina a 0,9% e novamente centrifugado pelo mesmo período. Ao final, o sobrenadante foi desprezado com posterior adição de 1,0 ml de solução salina a 0,9% e 400 µl de ácido acético. A solução foi homogeneizada, em seguida retirado um volume de 0,2 µl para a contagem. As células foram contadas através da câmara de Neubauer em microscopia óptica.

4.3.4 Lavagem broncoalveolar (LBA)

Para a contagem de células que migraram para o pulmão dos animais, foi feita uma abertura na traquéia no nível do 8º anel traqueal e introduzida uma cânula

com 1,0 ml de solução salina estéril sendo imediatamente injetado até a insuflação dos pulmões, sendo em seguida aspirado e depositado em tubo de ensaio para a realização da centrifugação nas mesmas condições citadas anteriormente. De posse da solução final, as células foram contadas em câmara de Neubauer. Após a realização do lavado broncoalveolar, o pulmão direito foi retirado e fixado em solução de formol a 10% para análise histológica através da técnica da hematoxilina-eosina (HE).

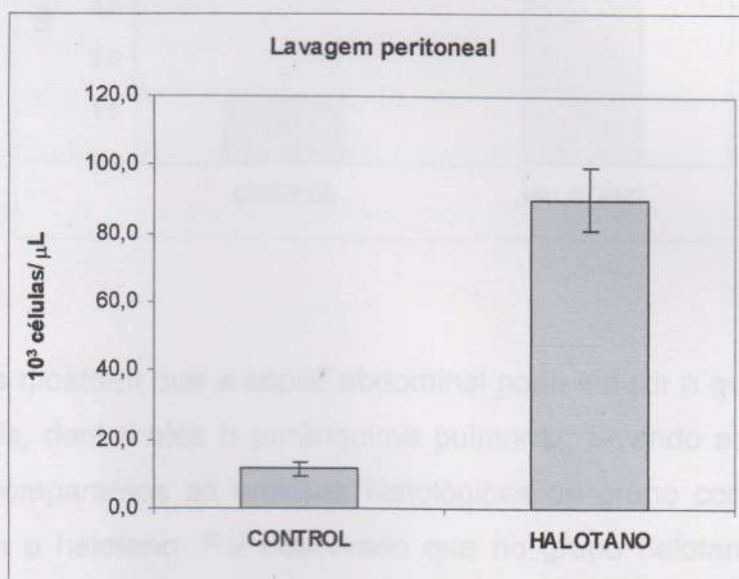
4.3.5 Análise estatística

Os resultados foram analisados utilizando a ANOVA e do teste de Tukey, fornecido pelo Programa *Sigma Stat* (versão 3.10, 2004).

5 RESULTADOS

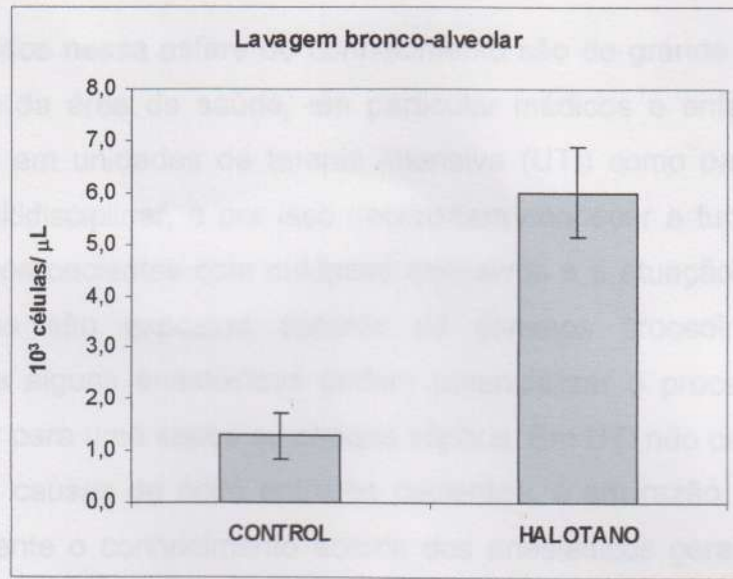
Após a indução da sepse e posterior contagem de células, foi observado que houve uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre o grupo controle negativo (sem indução de sepse) e o grupo anestesiado com o halotano (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Migração de células para a cavidade peritoneal induzida por sepse em camundongos da linhagem Swiss utilizando o anestésico inalatório halotano



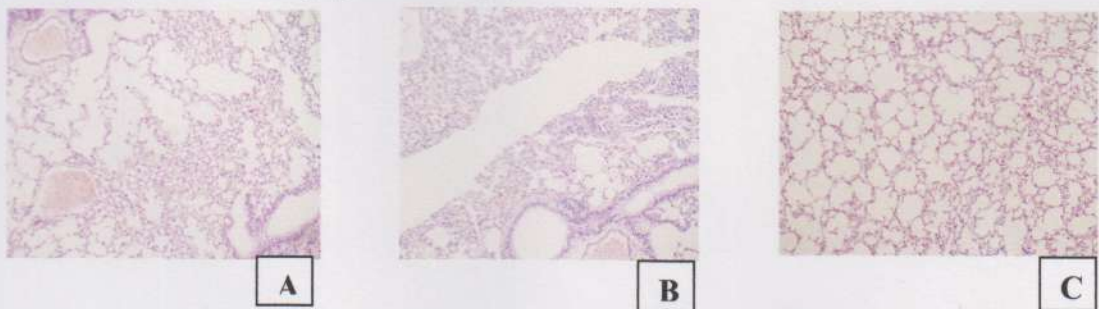
Após a realização da lavagem peritoneal e posterior contagem de células, foi realizado a lavagem broncoalveolar (LBA) dos animais. Também foi observado que houve uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre o grupo controle negativo (sem indução de sepse) e o grupo anestesiado com o halotano (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Migração de células para o pulmão induzida por sepse em camundongos da linhagem Swiss utilizando o anestésico inalatório halotano.



Estudos mostram que a sepse abdominal pode induzir a quadros clínicos de injúrias teciduais, dentre eles o parênquima pulmonar, levando ao quadro de IPA. Diante disso, comparamos as análises histológicas do grupo controle e do grupo nestesiado com o halotano. Foi observado que no grupo halotano, embora tenha havido migração de células, observou-se uma boa integridade do parênquima, apresentando bronquíolos terminais e respiratórios íntegros e alvéolos com paredes condizentes com o padrão histológico normal (Figura 6).

Figura 6 - Análise histopatológica do parênquima pulmonar do grupo anestesiado com o halotano (A e B) comparado com o grupo controle (C).



6 DISCUSSÃO

Os estudos nessa esfera do conhecimento são de grande importância para os profissionais da área da saúde, em particular médicos e enfermeiros, pois os mesmos atuam em unidades de terapia intensiva (UTI) como parte integrante de uma equipe multidisciplinar, e por isso necessitam conhecer a fundo as patologias que acometem os pacientes com cuidados intensivos e a atuação de fármacos em que os mesmo são expostos durante os diversos procedimentos. Estudos comprovam que alguns anestésicos podem potencializar o processo inflamatório, podendo evoluir para uma sepse ou choque séptico. Em UTI não cardiológica, essas são as maiores causas de óbito entre os pacientes, e em razão dessa afirmativa, torna-se importante o conhecimento acerca dos anestésicos gerais e sua atuação sobre a resposta inflamatória.

7 CONCLUSÃO

Dessa forma podemos concluir que em modelo animal o anestésico halotano se mostrou bastante seguro no que diz respeito à inibição do excesso de migração de células ao pulmão, o que confere ao mesmo uma maior integridade do seu parênquima, nos levando a entender que nas estratégias cirúrgicas a escolha desse anestésico pode conferir maior segurança principalmente aos pacientes com cuidados intensivos, com histórico de doenças pulmonares ou ainda imunossuprimidos.

REFERÊNCIAS

- ASTIZ, M.E., KIRSCHENBAUM, L.A., RAY, M.O., EC. Interpretation of blood lactate concentrations in patients with sepsis. *Lancet*, 9, v. p. 921-922, 1988.
- BAKER, C.C., CHAUDRI, I.H., GAINES, H.O., SAUER, A.E. Evaluation of factors affecting mortality rate after sepsis in a murine cecal ligation and puncture model. *Surgery*, 8, 94, p. 331-335, 1983.
- BENJAMINI, E.F. et al. Inhibition of leukocyte rolling by nitric oxide during sepsis leads to reduced migration of active myeloidelial neutrophils. *Rev. Infect. Immun.*, 2002, v.70, n.7, p. 602-610. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1400000/>. Acesso em: 30 set. 2009.
- BONE, R.C.; GRODZIN, C.J.; BALK, R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*, v.73, p. 255-63, 1978.
- BONE, Roger C. Modulators of coagulation: a critical appraisal of role in sepsis. *Arch Intern Med*, v.152, p.1381-1389, 1992.
- BRIAN, M. Parker. Anesthetics and analgesics: how they impact on perioperative management and perioperative outcomes. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 78, Supl.1, Mar, 2005.
- BRUSCHER, D. et al. Microvascular changes during anesthesia sevoflurane compared with propofol. *Acta Anaesthesiol Scand*, v. 46, p.481-487, 2002.
- BUDRU, Anuradha; WANG, Wei Xin. The role of cytokines in hepatocellular carcinoma. *J. Leukoc. Biol.*, v. 80, p.1137-1213, 2006.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A; LICHTMAN, K. **Imunologia celular e molecular**, 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
- ANESTESIA – TERAPIAS LINDE HEALTHCARE BRASIL. **Anestesia**: história. Disponível em:
<<http://www.lindegastherapeutics.com.br/international/web/lg/br/likeglgtornopro.nsf/docbyalias/healthno>> Acesso em: 08 out. 2009.
- ASTIZ, M.E.; KIRSCHENBAUM, L.A.; RACKO, EC. Interpretation of blood lactate concentrations in patients with sepsis. **Lancet**, 9, v., p. 921-922, 1988.
- BAKER, C.C; CHAUDRI, I.H.. GAINES, H.O.; BAUER, A.E. Evaluation of factors affecting mortality rate after sepsis in a murine cecal ligation and puncture model. **Surgery**, n.94, p.331-335, 1983.
- BENJAMIM, C.F. et al. Inhibition of leukocyte rolling by nitric oxide during sepsis leads to reduced migration of active microbicidal neutrophils. **Rev. Infect. Immun**, 2002, v.70, n.7, p. 602-610. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>> Acesso em: 20 set. 2009.
- BONE, R.C; GRODZIN, C.J; BALK, R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. **Chest**, v.112, p. 235-43, 1997.
- BONE, Roger C. Modulators of coagulation: a critical appraisal of role in sepsis. **Arch Intern Med**, n.152, p.1381-1389, 1992.
- BRIAN, M. Parker. Anesthetics and anesthesia techniques: Impacts on perioperative management and postoperative outcomes. **Cleveland clinic journal of medicine**, v. 73, Sup.1, Mar, 2006.
- BRUEGGER, D; et al. Microvascular changes during anesthesia: sevoflurane compared with propofol. **Acta Anaesthesiol Scand**, v.46, p.481-487. 2002.
- BUDHU, Anuradha; WANG, Wei Xin. The role of cytokines in hepatocellular carcinoma. **J. Leukoc. Biol.**, n.80, p.1197-1213, 2006.

BULÁRIO ON LINE. **Efeitos colaterais do halotano**. Disponível em:
<<http://www.bulario.net/halotano/>> Acesso em: 29 set. 2009.

CHOPRA, Mani; REUBEN, Jayne S.; SHARMA, Avadhesh C. Acute lung injury: apoptosis and signaling mechanisms. **Experimental Biology and Medicine**, v.234, p.361-371, apr.2009.

COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. Robbins: **Patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Granabara Koogan, 2000.

COUSSENS, L. M.; WERB, Z. Inflammation and cancer. **Nature**, v.420, p.860-867, 2002.

DUARTE, L. T. Domingues; SARAIVA, Renato Ângelo. Immobility: essential inhalational anesthetics action. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.55, n.1, p.100 – 117, 2005.

DUPONT, H.; MEZZAROBBA, P.; DEGREMONT, A.C. et AL. Early perioperative mortality in a multidisciplinary hospital. **Ann Fr Reanim**, n.17, p.755-763, 1998.

FUJIHARA, H. et al. Short-term sleep disturbance enhances brain-derived neurotrophic factor gene expression in rat hippocampus by acting as internal stressor. **J. Mol. Neurosci**, 2003, v.21, n.3, p. 223-232. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645989?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=8> Acesso em: 20 set. 2009.

GALLAY, P. et al. Lipopolysaccharide-binding protein as a major plasma protein responsible for endotoxemic shock. **Proc. Rev. Nati. Acad. Sci. USA**, 1993, v.1, n.21, p. 935-938. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7694297?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=2> Acesso em: 15 set. 2009.

GOODMAN; GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005.

GÖTTE, Martin. Syndecans in inflammation. **Faseb J.**,v.17, p.575, 2003.

HEINE, J.; Effects of different preparations of propofol, diazepam, and etomidate on human neutrophils in vitro. **Acta Anaesthesiol Scand**, n.45, p.213–220, 2001.

HOLMES, Cheryl L.; RUSSEL, James A.; WALLEY, Keith R. Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock: role in prognosis and potential for therapy. **Chest**, n.124, p.1103-1115, 2003.

KARIMA, R. et al. The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure. **Rev. Mol. Med. Today**, 1999, v.5, n.7, p. 123–132. Disponível em: <
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10203736?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log\\$=citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10203736?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&log$=citationsensor)> Acesso em: 15 set. 2009.

KELBEL, T. Koch; A. Weber, H. G. Schiefer; K. Van Ackern and H. Neuhoof. Alterations of bacterial clearance induced by propofol. **Acta Anaesthesiol Scand**, n.43, p.71–76, 1999.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abel K.; FAUSTO, Nilson. **Patologia: Bases Patológicas das doenças**. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

LAGAN, Anna L; at al. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, n.294, p.161-174, 2008.

LUCE, J.M.; Pathogenesis and management of septic shock. **Chest**, San Francisco, p.883-887, 2008.

LUSTER, A.D. Chemokines – chemotactic cytokines that mediate inflammation. **New Eng. J. Med**, n.339, p.436-445, 1988.

MACHADO, R.L. et al. Análise exploratória dos fatores relacionados ao prognóstico em idosos com sepse grave e choque séptico. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, v.21, n.1, p.559-17, maio/mar. 2008/2009.

MARTINEAU L; SHEK, P.N. Peritoneal cytokine concentrations and survival outcome in an experimental bacterial infusion model of peritonitis. **Crit Care Med**, n.28, p. 788-794, 2000.

McGILL, S.N; AHMED, N.A.; CHRISTOU, N.V. Endothelial cell: role in infection and inflammation. **World J. Surg**, n.22, p.171-178, 1998.

- MILLER, S.M. et al. Clinical and cardiorespiratory effects of propofol in the spotted bamboo shark (*Chiloscyllium plagiosum*). **J. Zoo. Wildl. Med.**, 2005, v.36, n.4, p. 673-676. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17312725?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=23> Acesso em: 15 set. 2009.
- NATALINI, Claudio Corrêa; PIRES, Jefferson da Silva. Avaliação comparativa entre a anestesia geral com halotano e isoflurano sobre a pressão arterial em cães. **Ciência Rural**, São Paulo, v.30, n.3, mai./jun. 2000. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0103-84782000000300009&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 29 maio 2009.
- NORA, Fernando Squeff. Anestesia venosa total em regime de infusão alvo-controlada. Uma análise evolutiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Campinas, v.58, n.2, p. 179-191, mar./apr. 2008.
- OKUTANI, Daisuke; et al. protein tyrosine kinase family and acute inflammatory responses. **Am j. Physiol Lung Cell Mol Physiol**, n.291, p.129-141, aug. 2006.
- PADKIN, A. et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. **Rev. Crit. Care. Med.**, 2003, v.31, n.9, p. 332-338. Disponível em:
<[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Padkin%5BAuthor%5D%20AND%2003%5BPublication%20Date%5D&log\\$=citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Padkin%5BAuthor%5D%20AND%2003%5BPublication%20Date%5D&log$=citationsensor)> Acesso em: 14 set. 2009.
- POSSO, Irimar de Paula. Avanços no conhecimento dos mecanismos da anestesia geral. **Prática Hospitalar**, ano 10, n. 56, mar./abr. 2008.
- RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
- ROBBINS, Stanley L.; COTRAN, R.S.; KUMAR, V. **Robbins: Patologia Estrutural e Funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- ROSSI, S.; ZLOTNIK, A. The biology of chemokines and their receptors. **Ann. Rev. immunol**, n.18, p.217-242, 2000.
- SALES JÚNIOR, João Andrade L. Sepses Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepses em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. **RBTI - Revista Brasileira Terapia Intensiva**, v. 18, n.1, Jan./Mar., 2006. Disponível em:
<<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v18n1/a03v18n1.pdf>>. Acesso em: 14 set. 2009.

SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SCHUMANN, R.R. et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. **Rev. Science**, 1990, v.21, n.249, p. 429-431. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2402637?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=11> Acesso em: 14 set. 2009.

WALLEY, K.R. et al. Balance of inflammatory cytokines related to severity and mortality of murine sepsis. **Rev. Infect Immun**, 1996, v.64, n.11, p. 733-738. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8890233?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=4> Acesso em: 13 set. 2009.

XIE, X.; et al. Inhibitory effect of locally administered heparin on leucocyte rolling and chemoattractant-induced firm adhesion in rat mesenteric venules in vivo. **British j. of Pharmacology**, n.122, p. 906-910, 1997.

XIE, X., et al. Olivier Inhibition of Selectin-mediated Cell Adhesion and Prevention of Acute Inflammation by Nonanticoagulant Sulfated Saccharides: Studies With Carboxyl-Reduced And Sulfated Heparin And With Trestatin A Sulfate. **J. Biol. Chem.**, v.275, n.44, p. 34818-34825, nov. 2000.

ZANON, Fernando et al. Sepsis na unidade de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade. **Rev. bras. ter. Intensiva**, 2008, v.20, n.2, p. 128-134. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2008000200003&lng=pt&nrm=iso> Acesso em: 17 set. 2009.