

LIGA DE ENSINO DO RIO GRANDE DO NORTE
FACULDADE NATALENSE PARA O DESENVOLVIMENTO DO RN
CURSO ENFERMAGEM

RAFAELA DE OLIVEIRA CAPISTRANO

**AVALIAÇÃO DA INTERFERÊNCIA DOS ANESTÉSICOS GERAIS NA
INJÚRIA PULMONAR AGUDA EM MODELO EXPERIMENTAL DE
SEPSE.**

NATAL/RN

2009

RAFAELA DE OLIVEIRA CAPISTRANO

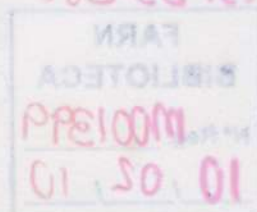
AVALIAÇÃO DA INTERFERÊNCIA DOS ANESTÉSICOS GERAIS (PROPOFOL E ISOFLUORANO) NA INJÚRIA PULMONAR AGUDA EM MODELO EXPERIMENTAL DE SEPSE.

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao curso de Enfermagem da Faculdade Natalense para o Desenvolvimento do Rio Grande do Norte (FARN) como requisito para obtenção do título de Enfermeira.

Orientadora: Prof. Msc. André Luiz S. Davim.

NATAL/RN

2009



Catálogo na Publicação – Biblioteca da FARN
Setor de Processos Técnicos

Capistrano, Rafaela de Oliveira

Avaliação da interferência dos anestésicos gerais na injúria pulmonar aguda em modelo experimental de sepse - RN. / Rafaela de Oliveira Capistrano. – Natal, RN, 2009.
44f.

Orientador: André Luiz Silva Davim (Msc.)

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

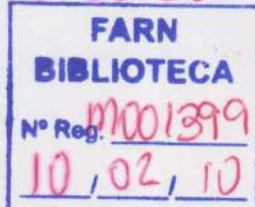
1. Enfermagem – Anestésicos Gerais - Monografia. 2. Injúria Pulmonar Aguda– Enfermagem.- Monografia. I. Título.

RN/FARN/BC

CDU 615.8:612.2

RB. 33-288

M



615211

C242a

2009

ex 01

RAFAELA DE OLIVEIRA CAPISTRANO

Monografia "**ANÁLISE DA INTERFERÊNCIA DOS ANESTÉSICOS GERAIS NA INJÚRIA PULMONAR AGUDA EM MODELO EXPERIMENTAL DE SEPSE**", aprovada como requisito parcial para obtenção do Título de Graduação em Enfermagem da Faculdade Natalício para o Desenvolvimento do Rio Grande do Norte.

Aprovada em: ____/____/____.

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

Banca Examinadora (**orientador**)

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

(**1.º Avaliador**)

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

(**2.º Avaliador**)

893.88.85
P1810011
61 30 01

AGRADECIMENTO

De fato, mencionar todas as pessoas que me apoiaram nessa caminhada de ser apreendente, desprenderia, no mínimo, várias laudas do corpo monográfico.

Vislumbrada por esse prisma, venho por meio desse agradecer acima de tudo a Deus, afinal "tudo posso Naquele que me fortalece".

Agradecer aos meus pais Alda e João, que me deram vida e me ensinaram a vivê-la com dignidade. Que iluminaram meus caminhos obscuros com afeto e dedicação para que eu trabalhasse sem medo e com esperança. Que se doaram por inteiro e renunciaram aos seus sonhos, para que, muitas vezes, eu pudesse realizar os meus. A vocês, pais por natureza, por opção e amor, não bastaria dizer, que não tenho palavras para agradecer por tudo. Mas é o que me acontece agora, quando procuro arduamente uma forma verbal de exprimir uma emoção ímpar, uma emoção que jamais seria traduzida por palavras. Pai e mãe, a vocês não bastaria um muitíssimo obrigado!!!

Agradecer aos meus irmãos Gabrielli e Kelson, que me apoiaram e estiveram sempre ao meu lado.

Agradecer ao meu namorado Jair de Araújo Alves, pessoa a qual admiro muito, que ao meu lado me fez forte e determinada, servindo de exemplo a minha luta diária.

Agradecer ao meu orientador e mestre professor André Luiz Silva Davim pela paciência na orientação, incentivo, apoio e inspiração no amadurecimento dos meus conhecimentos e conceitos.

Aos meus amigos da monitoria de anatomia e da iniciação científica que tanto contribuíram para o meu amadurecimento intelectual e pessoal, em especial a Andressa Mônica Fernandes, Maria Helena Pires e Flávio Souza que sempre estiveram ao meu lado durante toda jornada, mesmo estando em alguns momentos tão longe.

A todos os professores e funcionários da FARN, que sempre se mostraram tão dispostos em ajudar, sendo, pois tão importantes na minha vida acadêmica, principalmente "Seu Flávio".

A Escola Doméstica de Natal que tão bem me preparou durante os anos de ensino fundamental e médio para essa jornada universitária e a FARN em si que me permeou a aquisição da titulação alcançada através do curso ofertado.

RESUMO

Paralelo a implantação de novas técnicas cirúrgicas, a farmacologia constantemente visa a formulação de anestésicos com uma maior eficácia no seu efeito proposto. Um ponto importante nas cirurgias é a condição pós-operatória, em que a redução das complicações deve-se ao uso de medicamentos que atenuam a instalação do processo inflamatório. Relatos encontrados na literatura mostram que, normalmente a sepse abdominal pode induzir uma injúria pulmonar aguda devido a um aumento da permeabilidade microvascular. Atualmente, a sepse se destaca como sendo a patologia que mais causa morte em unidades de terapia intensiva em todo o mundo, sem que se tenha uma estimativa de redução para a próxima década. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi avaliar a interferência dos anestésicos gerais, propofol e isoflurano na injúria pulmonar aguda em modelo animal de inflamação. Para este estudo camundongos da linhagem Swiss foram utilizados como modelo experimental, tendo sido divididos em um grupo controle negativo e dois grupos, um anestesiado com o anestésico propofol e outro com o isoflurano. Depois de anestesiados, os animais foram submetidos a uma cirurgia para a indução de sepse. Em seguida, os animais sofreram eutanásia e foram submetidos à lavagem peritoneal e broncoalveolar para contagem de células em câmara de Neubauer. O Pulmão dos animais foi retirado e submetido a uma avaliação histológica do parênquima. Para verificar as diferenças estatísticas foi usado o teste ANOVA seguido do teste *a posteriori* utilizando o programa SigmaStat 3,10 v. A partir dos resultados obtidos nas lavagens peritoneais, observou-se que houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle negativo e o grupo que foi anestesiado com o propofol ($p < 0,05$). Quando comparados o grupo controle e propofol ao grupo isoflurano, também foram observadas diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$). Em relação à contagem de células obtidas a partir da lavagem broncoalveolar, observou-se diferenças estatisticamente significantes entre todos os grupos ($p < 0,05$). No que diz respeito à avaliação histológica dos pulmões, o grupo cirurgiado com propofol apresentou maior integridade do parênquima, tendo sido notado alguns bronquíolos terminais com epitélio rompido e um parênquima com característica pouco injuriada. Em relação aos que tiveram a cirurgia com isoflurano, foi verificada a ausência de bronquíolos respiratórios e terminais íntegros e o desgaste do parênquima com a ruptura do epitélio alveolar, além da presença de placas de linfócitos em algumas regiões do parênquima. De acordo com estes resultados, podemos concluir que, em modelo experimental, o uso de anestésicos propofol é mais eficaz, uma vez que inibe o excesso de migração de leucócitos para o sítio de inflamação, reduzindo assim a possibilidade de instalação de lesões ao tecido pulmonar.

Palavras- chaves: Anestésicos gerais, sepse e Injúria pulmonar aguda

ABSTRACT

Parallel to implantation of new surgical techniques, pharmacology constantly aims to the formulation of anesthetics that would give greater effectiveness in its proposed effect. An important point in surgeries is the postoperative condition, when the reduction of complications is due to the making use of drugs that attenuate the installation of inflammatory process, in which soluble mediators and cellular compounds work together in an attempt to hold and eliminate injury causer agents. Reports found in the literature show that usually an abdominal sepsis can induce an acute pulmonary injury due to an increase of the lung's microvascular permeability. The aim of this work was to evaluate the interference of the general anesthetics, propofol and isoflurane in the migration of cells to the peritoneal cavity and lungs, in the experimental induction of abdominal sepsis. For this study Swiss strain mice were used as experimental model, having been divided into one control group and two groups using the propofol and isoflurane anesthetics. After the anesthetics, the animals were submitted to a surgery for the induction of sub-lethal sepsis. Following, the animals were sacrificed and submitted to peritoneal and broncoalveolar washes for further counting of cells in Neubauer camera. The animals' lungs were withdrew and submitted to a histological evaluation of the parenchyma. To verify the significant differences of the treatments the ANOVA test was use and followed by the *a posteriori* test of Turkey through the SigmaStat v 3.10 program. From the results obtained in the peritoneal wash, it was noticed that there was statistically significant difference between the negative control group and the group that was anesthetized with the propofol ($p < 0,05$). The group in which the isoflurane was used showed highly significant differences when compared to the control group ($< 0,05$) and to the group using the propofol ($< 0,05$). In relation to the counting of cells obtained from the broncoalveolar wash, it was noticed that in the animals submitted to surgery with the propofol anesthetics migration of cells to the lung happened less when compared to the isoflurane. Concerning the histological evaluation of the lungs, the group that had surgery with propofol presented a greater integrity of the parenchyma, having been noticed few terminal bronchioles with broken epithelium and characteristic of a little injured parenchyma. In relation to the ones that had surgery with propofol, it was verified the absence of entire respiratory and terminal bronchioles and wasted parenchyma with rupture of the alveolar epithelium, besides the presence of plates of lymphocytes in some regions of parenchyma. According to these results, we can conclude that in experimental model the use of propofol anesthetics is more efficacious, ornce it inhibits the excess of migration of leucocytes to the inflammation site, so reducing the possibility of installation of tissue injuries.

Key word: Anaesthetics general, Sepsis and Acute Lung Injury.

LISTA DE FIGURA

FIG1. Migração de leucócitos para o sítio de inflamação.....	18
FIG2. Eventos moleculares de ativação gênica para a síntese de citocinas.....	21
FIG 3. Migração de células induzida por sepse em camundongos da linhagem Swiss utilizando os anestésicos propofol (endovenoso) e isoflurano (inalatório)	33
FIG 4. Migração de células para o parênquima pulmonar após a indução de sepse e lavagem broncoalveolar (LBA)	34
FIG. 5. Análise histológica do parênquima pulmonar do grupo controle (A) e do grupo cirurgiado com o anestésico endovenoso propofol (B).....	35
FIG 6. Análise histológica do parênquima pulmonar do grupo controle (A) e do grupo cirurgiado com o anestésico inalatório isoflurano (B).....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

EROs -	Espécies reativas de oxigênio
ERNs -	Espécies reativas de nitrogênio
IL-1 -	Interleucina-1
PMN -	Neutrófilos polimorfonucleares
SIRS -	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
UTI -	Unidade de terapia intensiva
P-selectinas -	Selectina Plaquetária
L-selectinas -	Selectina leucocitária
E - selectina	Selectina endotelial
NF-kb -	Fator nuclear Kappa- b
LPS -	Lipopolissacarídeo
Ig -	Imunoglobulina
IL-6 -	Interleucina-6
IL-8 -	Interleucina-8
IL-12 -	Interleucina-12
LBP -	Proteína de ligação do LPS
TLR 4 -	Toll Like Receptor
i.p. -	intra peritoneal
i.v. -	intravenoso
GABAa -	ácido γ -aminobutírico tipo A
ACh -	acetilcolina nicótica

NMDA -	receptor de glutamato
AMPA -	receptor de glutamato
SNC -	sistema nervoso central
EUA -	Estados Unidos da América
LBA -	lavagem broncoalveolar
HE -	hematoxilina-eosina
IPA -	Injúria Pulmonar Aguda
TNF -	Fator de necrose tumoral
f-met.	Formil-metionina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	15
2.1 Geral	15
2.2 Específico.....	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1 Inflamação	16
3.2 Fisiopatologia da Sepsé.....	20
3.3 Injúria Pulmonar Aguda (IPA).....	24
3.4 Anestesias.....	25
3.5 Anestesia Geral.....	27
4 METODOLOGIA.....	30
4.1 Tipos de Estudo.....	30
4.2 Local de Estudo.....	31
4.4 Material e Métodos.....	31
4.4.1 Material.....	31
4.4.2 Cirurgias de Indução de Sepsé.....	31
4.4.3 Lavagem Peritoneal.....	32
4.4.4 Lavagem Broncoalveolar.....	32
4.4.5 Análises Estatísticas.....	33
5 RESULTADO.....	33
6 DISCUSSÃO.....	36
7 CONCLUSÃO.....	38
8 REFERENCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

A homeostase do organismo humano pode ser corrompida por agressões de diversas naturezas. Situações identificadas como anormais ou patológicas, desencadeiam um conjunto de reações dos mecanismos de defesa. A inflamação é um processo fisiológico onde tecidos ricos em vasos sanguíneos respondem a lesões nos tecidos, em que uma grande quantidade de mediadores atuam na contenção e/ou eliminação dos agentes agressores, ressalta Robbins et al (2000). Segundo Abbas e Lichtman (2005), esses agentes podem ser microrganismos ou parte dos mesmos, corpos estranhos exógenos ou endógenos, bem como agentes que causam 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.

Todavia, a resposta imunológica a uma inflamação é um importante mecanismo adaptativo, que permite a reação do hospedeiro evitando assim lesões teciduais. Essa reação pode ser mediada por duas frentes denominadas imunidade humoral e imunidade celular. Havendo uma inflamação, ocorre um aumento da drenagem linfática de líquidos e materiais pelos vasos linfáticos o que resulta no deslocamento desses materiais em direção aos gânglios linfáticos regionais ricos em macrófagos, afirma Robbins (2000).

Os macrófagos, afirma Pereira (1996), assim como todas as células do sistema imunológico, originam-se de células indiferenciadas presentes na medula óssea, e além de exercerem atividade endocítica intensa, secretam enzimas, proteínas plasmáticas, espécies reativas de oxigênio (EROs), prostaglandinas e citocinas. Portanto, os macrófagos apresentam função importante na regulação imunológica e proteção contra infecção. De acordo com o estado de ativação, os macrófagos são classificados em residentes, inflamatórios e ativados. Macrófagos residentes estão presentes nos tecidos e demonstram atividade funcional e produção de EROs baixas. Quando estes são expostos às linfocinas liberadas pelos linfócitos estimulados, apresentam produção elevada de EROs possibilitando a destruição de microrganismos. Além disso, os macrófagos podem destruir células tumorais através do incremento da atividade fagocítica. A ativação dos macrófagos é acompanhada por aumento do consumo de oxigênio seguido de redução

unieletrônica, levando à formação de EROs. A ativação destas células ocorre quando uma partícula estranha entra em contato com a membrana plasmática, por exemplo, uma bactéria, dando-se o processo a partir da ativação de um complexo enzimático associado à membrana plasmática denominada sistema complemento.

Além do sistema complemento, alguns mediadores se destacam como as citocinas e peptídeos pró-inflamatórios, ressalta MCGILL et al (1998). De acordo Carvalho e Trotta (2003), com a liberação desses mediadores pró-inflamatórios as mudanças são rápidas e severas nas propriedades de adesão das células, causando um aumento da adesão entre os leucócitos e o endotélio. Os leucócitos são encaminhados do sangue para os tecidos por meio de sinalização célula a célula afirma Carvalho e Trotta (2003), de maneira a envolver um contato inicial com o endotélio vascular, processo esse mediado por moléculas específicas de adesão, presentes nos leucócitos e nas células endoteliais. Algumas dessas moléculas são as integrinas (principalmente b1 e b2), moléculas de adesão intercelular (ICAM-1, 2,3), de adesão celular vascular (VCAM-1) e de adesão celular plaqueta-endotélio (PECAM-1).

Dentre os leucócitos, os neutrófilos também denominados de neutrófilos polimorfonucleares (PMN), constituem a primeira linha de defesa do hospedeiro contra microorganismos, e são recrutados por diapedese para os sítios inflamatórios com o auxílio de substâncias quimioatraentes, afirma Fantoni (1999). Ressalta Kotani (1999) que após a migração, estes leucócitos demonstram atividade fagocítica, e produzem, além disso, grandes quantidades de EROs e espécies reativas de Nitrogênio (ERNs), tais como peróxido de hidrogênio e de óxido nítrico, fundamentais ao sucesso da ação microbicida dessas células.

Dentre as diversas patologias associadas à inflamação, a sepse se destaca como uma complexa síndrome proveniente de uma descontrolada resposta inflamatória sistêmica do indivíduo, de origem infecciosa, caracterizada por múltiplas e descompensadas manifestações orgânicas, afirma Carvalho (2003), também sendo segundo Levy et al (2003), um processo progressivo prejudicial associado à disfunção orgânica. Revela Robbins et al (2000), que a palavra sepse denota a presença de microorganismos, de seus epítomos ou de suas toxinas na corrente sanguínea, em quanto que o choque séptico ou síndrome do choque séptico,

segundo Wheeler (1999), está relacionada ao desenvolvimento de uma resposta sistêmica associada a anormalidades metabólicas, a disfunções hemodinâmicas (hipotensão), distúrbios na microvasculatura de vasos de pequeno calibre (alteração da perfusão orgânica), causando aumento de permeabilidade e alterações celulares, gerando uma disfunção múltipla de órgãos, responsável pela forma agressiva e por vezes eminentemente fatal da doença.

Contudo o termo sepse só é de fato aplicável quando a resposta sistêmica é manifestável e clinicamente observável desencadeando uma diversidade de situações de complexidade crescente; sendo a sepse grave, aquela associada à disfunção de órgãos, baixa perfusão seguida de acidose láctica, oligúria ou depressão do estado de consciência e hipotensão; choque séptico, entendido como a sepse associada com as alterações da hipoperfusão e da hipotensão persistente mesmo após controle hídrico volumétrico adequado, e síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO), que pode representar o estágio final da resposta inflamatória sistêmica grave, ressalta Carvalho e Trotta (2003).

A Sepse sofre influência de diversos fatores como a imunossupressão, carência nutricional, nível de contaminação do ambiente, patógenos envolvidos ou mesmo obstrução vascular. Todos esses fatores podem dificultar a resposta imunológica do hospedeiro e por consequência resultar em um agravamento do quadro clínico do paciente séptico, afirma Brody (2006).

Como possível consequência da septicemia, visto que essa trata de uma espécie de infecção que desencadeia uma inflamação generalizada, temos a injúria pulmonar aguda, uma resposta local a estímulos sistêmicos múltiplos no pulmão, cuja patogênese não está totalmente esclarecida. (Brody 2006)

Os efeitos deletérios de uma injúria tissular segundo Wheeler (1999) serão potencializados por diversas características dos órgãos como maior exposição a agentes exógenos, presença de macrófagos teciduais, do trajeto circulatório sanguíneo, da microvasculatura e a grande perfusão tecidual. Sendo assim, o foco primário de uma sepse gram-negativa são os tratores geniturinário e gastrointestinal, e os pulmões. Por isso, a injúria pulmonar aguda (IPA) induzida por sepse permanece o maior problema clínico com significante morbi-mortalidade. Os neutrófilos contribuem significativamente para as características fisiopatológicas da injúria

pulmonar aguda, assim como a exudação de fluido rico em proteínas que atravessa a barreira endotelial alvéolo capilar, afirma Yurdakoc (2008).

Reverón (2000) observa que nela a ação dos macrófagos alveolares no pulmão ocorre a partir da liberação de citocinas que ativarão os sistemas de coagulação e complemento, viabilizando o metabolismo do ácido araquidônico, de proteases plasmáticas e oxidantes que causarão danos histológicos ao parênquima tecidual.

Clark (2006) relata que nas últimas décadas estudos apontam os inúmeros agentes mediadores da inflamação, como as citocinas, quimiocinas e leucócitos por tal disfunção. No tocante ao avanço das intervenções cirúrgicas, o aumento gradativo da incidência de sepse e injúria pulmonar aguda também vêm sendo notado. Atualmente, as intervenções cirúrgicas, sejam na medicina humana ou na veterinária, fazem uso da anestesia geral, cuja principal finalidade segundo Gilman (2005) é promover uma condição reversível de conforto, imobilidade e estabilidade fisiológica do paciente, sendo preponderantemente indispensável antes e após um procedimento cirúrgico, sendo para isso, tanto o propofol quanto o isoflurano, ambos anestésicos gerais, bastante utilizados para tal finalidade.

Em seu estudo, De Blasi et al (2008) ressalta que anestésicos gerais são conhecidos por alterar a microcirculação provavelmente influenciando o desencadear de quadros de injúria pulmonar aguda, e com o aumento nos números de casos dessa patologia, existem propostas de formulação de drogas que garantam mais segurança aos pacientes no que diz respeito ao controle da inflamação. Isso por que elas resguardariam em si mais eficácia no seu efeito proposto.

Segundo Sales (2006) esses achados indicam que a anestesia e a cirurgia em si, provocam uma resposta inflamatória pulmonar, visto que em ambos os fenômenos, a hemodinâmica do corpo assim como a perfusão e microvasculatura dos vasos é alterada, sendo para tanto as citocinas pró-inflamatórias os fatores contribuintes mais importantes para a potencialização da inflamação, e que é provável que a produção de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos alveolares contribua para o influxo de neutrófilos e agregação de macrófagos.

Sendo, pois, a inflamação um assunto controverso, visto que não se sabe até onde ela pode ser benéfica ou maléfica diante da instalação de tais patologias agressoras ao pulmão, o objetivo desse trabalho foi avaliar a interferência dos

anestésicos gerais propofol e isoflurano na injúria pulmonar aguda (IPA) em modelo experimental de sepse.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar a interferência dos anestésicos gerais, propofol (2,6-diisopropilfenol) e isoflurano (1-cloro-2, 2,2-trifluoroetil éter) na injúria pulmonar aguda em modelo experimental de sepse.

2.2 Específicos

- Analisar a migração de leucócitos para a cavidade peritoneal após indução de sepse.
- Analisar a migração de leucócitos para o pulmão através de lavado broncoalveolar (LBA).
- Analisar através de técnica histológica se há indícios de injúria pulmonar aguda (IPA).

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Inflamação

A inflamação segundo Robbins et al (2000) é um processo fisiológico através do qual, tecidos vascularizados respondem a uma injúria tecidual, 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 esse processo inflamatório pode ser prolongado por mais mediadores liberados pelos leucócitos ativados no sítio de inflamação, afirma Abbas e Lichtman (2005).

Segundo Coussens e Werb (2002) as quimiocinas são polipeptídios que além de potentes mediadores dos processos inflamatórios, estão envolvidas em uma grande variedade de outros processos biológicos. Afirma Rossi e Zlotnik (2000), que tais processos são angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos), migração celular, crescimento de processos tumorais, entre outras. As quimiocinas são subdivididas em quatro 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 efectoras específicas.

As da família CXC, por exemplo, atuam principalmente nos neutrófilos, já as CC agem principalmente nas células mononucleadas. (Essas quimiocinas segundo Luster (1998), exercem um papel muito relevante nas respostas inflamatórias,

atuando diretamente no processo de migração celular para sítios de inflamação). 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, afirma Abbas e Lichtman (2005).

Segundo Robbins et al (2000), o recrutamento de neutrófilos para o local da inflamação envolve uma seqüência de eventos multi-passos, que vai da ativação, rolamento, adesão até a transmigração (diapedese), coordenada por moléculas de adesão expressas na superfície dos leucócitos e das células endoteliais, envolvidas na interação leucócito-endotélio. Thomas et al (2008) relata que o início do rolamento dos neutrófilos é mediado pela ligação reversível das selectinas (glicoproteínas) encontradas tanto na superfície dos neutrófilos (L-selectinas) como no endotélio (E-selectina).

De acordo com Abbas e Lichtman (2005), devido à expressão de outras glicoproteínas na superfície dos leucócitos, denominadas integrinas, ocorre o reconhecimento de moléculas de adesão endoteliais (família das imunoglobulinas), havendo uma ligação de alta afinidade entre os leucócitos e o endotélio. Entre as células endoteliais, ocorre a transmigração dos neutrófilos, que, para chegar ao local de injúria tecidual, se movem em direção ao gradiente quimiotático representado por um excesso de mediadores, afirma Dittmar et al (2000).

CONT.

Essa migração celular de acordo com Robbins et al (2000) representa um evento chave na resposta inflamatória de qualquer etiologia. Os leucócitos circulantes migram em resposta aos mediadores inflamatórios liberados no sítio de inflamação, como os componentes do sistema complemento (C5a), os produtos derivados da via das lipoxigenases (LTB₄) e as quimiocinas. Grande parte destes agentes quimiotáticos, IL-8, fMLP, LTB₄ e C5a, ligam-se aos neutrófilos por receptores transmembrana específicos. Estes receptores ativam as proteínas G triméricas, nos neutrófilos, iniciando, deste modo, a sinalização que permitirá a essas células migrar para os sítios inflamatórios (Fig. 1).

Os neutrófilos na circulação sanguínea permanecem inativados e circulam em alta velocidade. Assim, o processo de sinalização de leucócitos ao sítio de inflamação inicia-se nos tecidos, quando esses são ativados nos sítios do processo infeccioso, mas, para chegarem até lá, precisam estabelecer contato com o endotélio, aderir, parar, deformar-se e passar entre as células endoteliais. O contato transitório dos neutrófilos com o endotélio, reconhecido como "rolagem celular", depende da associação e dissociação de receptores e seus ligantes nas células endoteliais e nos ápices de projeções vilosas dos neutrófilos, afirma Mussi-Pinhata (2005). Segundo Robbins (2000), as principais moléculas envolvidas nestas interações são as selectinas plaquetárias (P-selectina), a selectina endotelial (E-selectina) e a selectina leucocitária (L-selectina).

A adesão firme dos neutrófilos ao endotélio é mediada pela beta2-integrinas e a adesina mais importante desse grupo é o receptor 3 do complemento (CR3 ou CD11b/CD18). O CR3 é expresso em baixas concentrações na superfície dos neutrófilos não ativados. O CR3 reconhece membros da superfamília das moléculas de adesão endotelial intercelular I (ICAM-1) e ICAM-2, às quais se ligam promovendo a adesão firme do neutrófilo ao endotélio. A estimulação e ativação por inflamação levam a um aumento dos complexos CR3 *in vivo* e *in vitro*, afirma Mussi-Pinhata (2005). Ele ainda ressalta que após aderir efetivamente ao endotélio vascular, os neutrófilos precisam deformar-se para passar através das junções entre as células endoteliais.

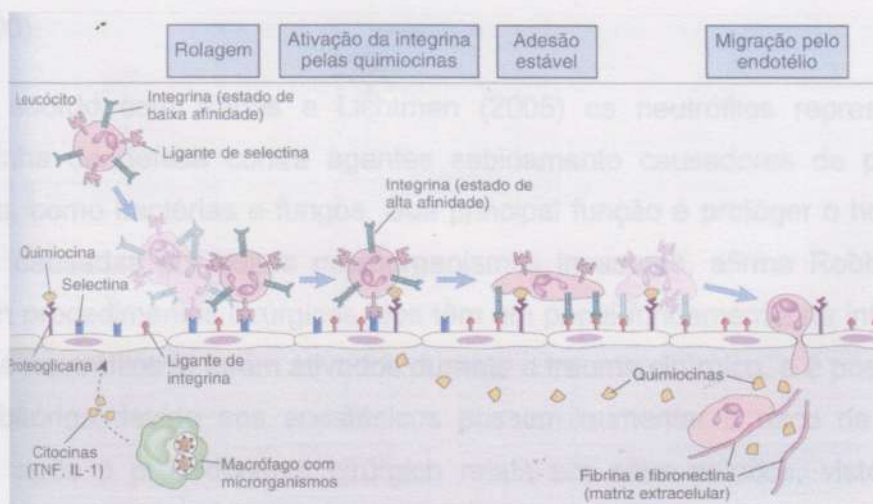


Figura. 1 - Migração de leucócitos para o sítio de inflamação. (Abbas & Lichtman, 2005)

Segundo Abbas e Lichtman (2005), fora dos vasos, os neutrófilos movem-se de forma direcionada para o sítio de inflamação, guiados por moléculas quimiotáticas tais como o fragmento C5a do sistema complemento, interleucina-8, leucotrieno B4, fator de ativação plaquetária, bem como fragmentos de proteínas bacterianas chamados de peptídeos formil-metionina (f-met).

Mussi-Pinhata (2005) afirma que, no sítio de invasão microbiana, faz-se o contato entre o microorganismo e o fagócito através da ligação de opsoninas (imunoglobulina (Ig) G e C3b/iC3b), ligadas ao microorganismo com receptores específicos na superfície celular. A interação entre opsoninas e receptores, junto com a ativação dos elementos contráteis, resulta na formação de pseudópodos que engolfam o microorganismo, formando um vacúolo fagocítico que é internalizado e sofre a ação seqüencial das proteínas antimicrobianas e enzimas hidrolíticas liberadas pelos grânulos dos neutrófilos. A proteína bactericida e indutora de permeabilidade (bactericidal permeability increasing protein, BPI) que neutraliza a endotoxina lipopolissacarídeo (LPS) e é citotóxica para bactérias gram-negativas.

Na inflamação o recrutamento dos leucócitos para os tecidos é extremamente importante, entretanto um acúmulo exacerbado dessas células no tecido pode ocasionar diversos problemas em uma variedade de doenças inflamatórias, tais como meningite e sepse, induzindo a uma injúria pulmonar aguda, visto que alguns estudos relatam um aumento da permeabilidade microvascular do pulmão em animais com o quadro patológico de septicemia, afirma em seus estudos Xie et al (1997, 2000).

De acordo com Abbas e Lichtman (2005) os neutrófilos representam a primeira linha de defesa contra agentes sabidamente causadores de processos infecciosos, como bactérias e fungos. Sua principal função é proteger o hospedeiro de lesões causadas por esses microorganismos invasores, afirma Robbins et al (2000). Em procedimentos cirúrgicos eles têm um papel fundamental na inflamação, pois muitos neutrófilos já foram ativados durante o trauma cirúrgico, e é possível que efeitos inibitórios devido aos anestésicos possam aumentar o risco de infecção durante e após o procedimento cirúrgico relata em seus estudos, visto que há evidências da influência de anestésicos endovenosos na resposta inflamatória.

3.2 Fisiopatologia da Seps

Segundo Wheeler et al (1999), a palavra seps denota a presença de microrganismos, de seus epítomos ou de suas toxinas na corrente sanguínea. Enquanto isso relata que o choque séptico ou síndrome do choque séptico descreve uma resposta sistêmica associada a modificações hemodinâmicas, distúrbios na microvasculatura de vasos de pequeno calibre (aumento de permeabilidade) e alterações celulares, gerando uma disfunção de múltiplos órgãos, responsável pela forma agressiva e geralmente fatal da seps.

A seps caracteriza-se de acordo com Bone et al (1997) como uma desordem sistêmica devido a uma intensa resposta inflamatória. Segundo Kirschenbaum et al (1998), ela é comumente causada por infecções bacterianas que desencadeiam múltiplas anormalidades fisiológicas e imunológicas. A produção de citocinas pró-inflamatórias no sítio de inflamação é importante para o recrutamento e ativação dos leucócitos, entretanto, os níveis elevados de algumas citocinas pró-inflamatórias na circulação podem ocasionar a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), que segundo Martineau e Shek (2000), gera a disfunção multi orgânica que culmina em um aumento na morbidade e mortalidade dos indivíduos.

Segundo Vicente e Abraham (2006) sua fisiopatologia envolve um complexo processo de ativações celulares resultando na liberação de citocinas, na ativação de neutrófilos, monócitos e no aumento da permeabilidade microvascular de alguns órgãos, estando entre os mais susceptíveis os pulmões, por serem órgãos bastante perfundidos. Essa ativação é feita através da molécula de lipopolissacarídeo (LPS) encontrada comumente na parede celular de bactérias gram-negativas.

Inicialmente o LPS se liga a uma proteína de ligação conhecida como LBP (*Protein Ligant LPS*), ao qual, via reconhecimento padrão celular as moléculas são reconhecidas por receptores como o CD14 e Toll-like (TLRs), análogo ao receptor do tipo *Toll* encontrado em *Drosophila*, o que induz a ativação da transcrição de genes da resposta imune inflamatória, freqüentemente via fator nuclear - β mediada por mecanismos que resultaram na liberação de um grande número de mediadores endógenos (Fig. 2). Ele afirma ainda que as primeiras citocinas a serem identificadas

como participantes fundamentais da sepse são, o fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina 1 (IL-1). O TNF- α , identificado pela primeira vez em 1975, está envolvido na adesão leucocitária, na inflamação local, na ativação neutrofílica, na febre séptica, na supressão da eritropoiese, na diminuição da síntese de ácidos graxos e na supressão da síntese de albumina, sendo identificado em níveis circulantes de alta magnitude nos paciente nas etapas críticas finais da sepse ou choque séptico.

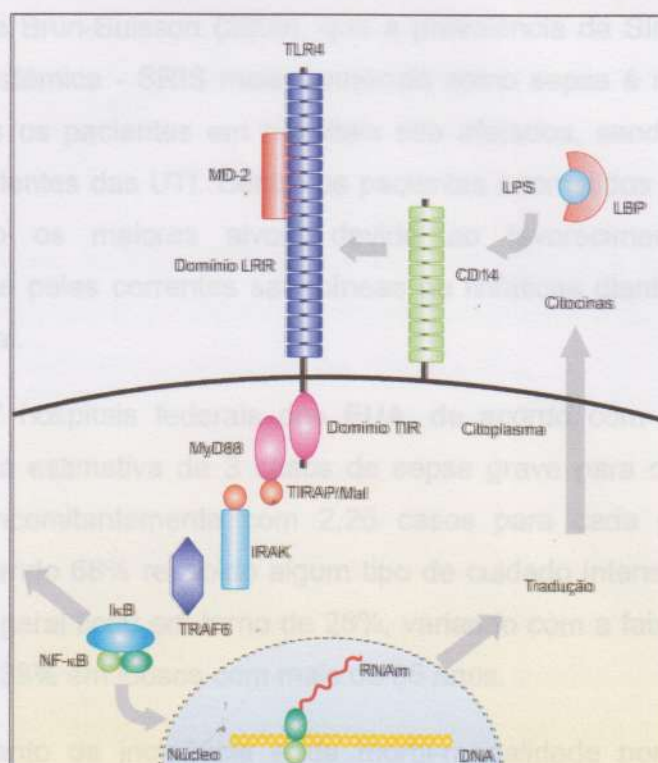


Figura. 2 - Eventos moleculares de ativação gênica para a síntese de citocinas.

O quadro clínico da sepse segundo Robbins et al (2000), refere a hipotensão, hipertermia ou hipotermia, alteração na perfusão orgânica, anormalidades metabólicas, que podem seguir em evolução para uma falência múltipla dos órgãos, podendo ser agravada por diversos outros fatores como desnutrição, imunossupressão, contaminação hospitalar, especificidade dos patógenos envolvidos na sepse, obstruções venosas que dificultam a resposta imunológica ao agente agressor culminando na piora do estado geral do paciente.

Segundo Carvalho e Trotta (2003), ela tem representado um pesado fardo tanto econômico como social para todo o mundo no tocante aos sistemas de saúde. Estudos epidemiológicos realizados nos EUA indicam que a incidência da sepse aumentou de 82,7 para 240,4/100 mil habitantes nos últimos 20 anos, assim como as mortes ligadas a ela, mesmo estando a taxa de mortalidade geral reduzida entre os pacientes com sepse durante esse período.

Ressalta Brun-Buisson (2000), que a prevalência da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica - SRIS mais conhecida como sepse é muito alta, e que um terço de todos os pacientes em hospitais são afetados, sendo mais de 50% dos pacientes residentes das UTI. Dentre os pacientes acometidos por sepse na UTI os cirúrgicos são os maiores alvos, devido ao favorecimento à invasão por microrganismos pelas correntes sanguíneas ou linfáticas diante do rompimento da barreira epitelial.

Em 847 hospitais federais dos EUA, de acordo com Angus et al (2001), obtinha-se uma estimativa de 3 casos de sepse grave para cada grupo de 1.000 habitantes concomitantemente com 2,26 casos para cada grupo de 100 altas hospitalares, tendo 68% recebido algum tipo de cuidado intensivo ou intermediário. A mortalidade geral ficou em torno de 28%, variando com a faixa etária, sendo 10% em crianças e 38% em idosos com mais de 85 anos.

O aumento da incidência e da morbi-mortalidade por sepse nas últimas décadas está intimamente relacionado aos avanços médico-hospitalares obtidos nesse período, onde cada vez mais pacientes gravemente doentes e imunologicamente comprometidos são alvo da sepse secundária, seja, pois, pela exposição ou pelas condutas e procedimentos médicos imputados aos mesmos durante sua permanência nas UTIs e hospitais.

As taxas de sepse relatadas na literatura podem variar de acordo com as características de cada local; segundo Proulx et al (1996), nos EUA e Europa, a sepse é responsável por 2-11% das internações em UTI e das 1.058 admissões na UTI do hospital universitário canadense, identificaram 82% de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), sendo 23% de etiologia infecciosa (sepse), das quais 2% culminaram em choque séptico. Lobo et al (2008) em sua pesquisa encontraram uma incidência de 24,7% de infecção onde 23% dos pacientes desenvolveram

sepsis, uma taxa um pouco mais alta do que aquela observada no estudo europeu de Vincent et al (1995) que incluiu mais de 4.500 pacientes com uma prevalência de infecção adquirida em UTI - de 20,6%.

Relata Sales et al (2006), que a sepsis é a principal causa de morte em unidades de terapias intensivas brasileiras com taxas de mortalidade variando de 47% a 52%, sendo, segundo Lobo et al (2008), o maior problema de saúde pública das UTI brasileiras. Uma taxa ainda mais alta relacionada a pacientes apresentando complicações sépticas, diz respeito a pacientes de operações intra-abdominais, corroborando com uma taxa de 28% do total de pacientes cirurgiados, afirma Sales (2006).

Nos estudos de Silva (2006), do ponto de vista populacional, cerca de 18 milhões de novos casos de sepsis grave serão diagnosticados a cada ano em todo mundo, com crescimento estimado de 1% ao ano, sendo a principal fonte de infecção a pulmonar existindo entre as culturas positivas, um predomínio de bactérias gram-negativas, estimando-se por tanto, uma taxa de mortalidade média de 40%. Angus et al (2006) mostraram que o Brasil e o Reino Unido são os países que apresentam maior taxa de ocorrência de sepsis em unidades de terapia intensiva e que possuem semelhantes políticas de admissão e alta nestas unidades. Além disso, ressaltam a importância da infecção respiratória como origem do quadro séptico e o predomínio de bactérias gram-negativas em culturas positivas de pacientes sépticos independentemente da origem da infecção.

Enquanto isso, Silva e Santos (2001), evidencia que a morbidade e a mortalidade mostram muitas vezes números irreais e bem abaixo da realidade, visto que a sepsis é uma doença de difícil notificação devido ao fato de ser compreendida como uma complicação decorrente de outra doença primariamente diagnosticada, além de quando notificada servir de base para críticas a comissão de controle de infecção hospitalar (CCIH), denegando por vezes a imagem do centro hospitalar e de seus profissionais.

Porém, o crescente interesse pelo tema tem mudado o perfil de atuação de pesquisadores, profissionais e gestores de saúde e órgãos governamentais o que faz a sepsis não ser mais encarada como uma complicação eventual, direcionando as atenções destes profissionais no sentido de reduzir sua incidência e taxa de

mortalidade. Dentre as diversas iniciativas, a mais ambiciosa é a *Surviving Sepsis Campaign* (Campanha Sobrevivendo à Sepse), cujo objetivo é reduzir a mortalidade em 25% do risco relativo de morte em 5 anos, afirma Silva (2006).

Na prática cirúrgica atual, um fator extremamente importante para a redução de complicações pós-cirúrgicas, é a utilização de drogas do tipo antiinflamatórias, que representam uma gama de opções disponíveis e que apresentam a capacidade de impedir a instalação de um processo inflamatório em momentos que sucedem a cirurgia. Mesmo com drogas cada vez mais eficazes, os pacientes não estão livres de possíveis complicações em função de processos inflamatórios, principalmente no local exato do trauma ocasionado pela exposição do tecido à prática cirúrgica. Por isso o estudo de Chopra et al (2009) demonstrou que pacientes com o quadro clínico de sepse tendem, em um período relativo, a desenvolverem quadros de injúrias teciduais, e dentre estes, se tem os pulmões, rins e tecido cerebral como órgãos em potencial para o desenvolvimento de tal injúria devido a grande quantidade de fluxo sanguíneo nesses órgãos.

3.3 Injúria Pulmonar Aguda (IPA)

Segundo Reverón (2000), o termo injúria pulmonar aguda (IPA) é relativamente novo na literatura médica, e abrange o conceito de edema não cardiogênico e de Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SIRS). Ela é uma resposta de origem inflamatória pulmonar a diferentes estímulos, sendo alguns locais e outros sistêmicos extra pulmonar. Pode ser classificada em leve, com transtorno de permeabilidade e com a produção de certos graus de edema pulmonar moderada que representa a fase inicial da síndrome da angústia respiratória e a grave em que ocorre o início e desenvolvimento de síndrome de disfunção multiorgânica. Nesta forma de IPA tardia, a disfunção estende-se até as células epiteliais e a pneumócitos tipo I e tipo II, sendo as alterações fisiopatológicas mais intensas, como a hipoxemia e as perturbações de adaptabilidade pulmonar. A patogênese do IPA não está completamente elucidada apesar dos intensivos esforços para compreender o mecanismo, afirma Carvalho e Trotta (2003).

Recentemente, foi considerado que macrófagos alveolares iniciam a resposta inflamatória com a produção e liberação TNF, IL-1, ativando o sistema de coagulação e citocinas que atuam como agentes quimiotáticos de neutrófilos que são capturados na corrente sanguínea e encaminhados ao pulmão. Enquanto isso, macrófagos alveolares produzem substâncias proteolíticas, radicais livres e citocinas que amplificam a resposta inflamatória local e conseqüentemente os danos histológicos ao parênquima pulmonar, edema, fibrose e diminuição de complacência pulmonar, afirma Reverón (2000). Segundo Clark (2006), a injúria pulmonar pode ser claramente vista histologicamente na forma de edema alveolar com extravasamento de neutrófilos, onde pneumócitos e células endoteliais mostram-se necróticas e edemaciadas.

3.4 Anestésias

Segundo Gilman (2005), anestesia é uma condição reversível de conforto, imobilidade e estabilidade fisiológica do paciente antes, durante e após um procedimento cirúrgico. Desde a síntese dos primeiros anestésicos venosos, com a introdução dos barbitúricos em 1921 e do tiopental em 1934, a anestesia venosa passou por diversas etapas. Nessa época, as opções farmacológicas e os conhecimentos a respeito das vias e dos sistemas de administração, a biodisponibilidade; o início e o término de ação, metabolismo e excreção dos fármacos venosos eram escassos (NORA et al, 2008). 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, segundo Gilman (2005). Dupont et al (1998), afirma que tanto a produção quanto a condução dos potenciais de ação são inibidas. 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.

Gilman (2005) relata que 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 freqüentes, 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. Ele ainda afirma que 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.

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 conforme Posso (2008), não se conhece os mecanismos moleculares pelos quais os anestésicos exercem efeitos neurológicos nas estruturas do cérebro e do circuito cerebral envolvidos na perda da consciência. Diante do incipiente conhecimento a respeito desses efeitos, esses fármacos acabam sendo classificados pela via de administração e não por seu mecanismo de ação.

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

Em nível celular Duarte et al (2005), expõe conceitos tradicionais que atribuíam ação anestésica a solubilidade dessas moléculas na membrana celular,

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

3.4.1 Anestesia Geral

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. Segundo Brody e Minneman (2006) 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 ressalta Gilman (2005), 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. Segundo Kelbel et al (1999), 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.

Dentre a gama de anestésicos gerais endovenosos têm-se o propofol (2,6-diisopropilfenol), que é um anestésico não solúvel, administrado sob forma de

emulsão a 1% (10mg/ml) em óleo de soja a 10%, glicerol a 2,25% e fosfolipídio de ovo purificado a 1,2%. De acordo com Barbosa (2007) o propofol foi introduzido na prática clínica em 1977 para uso exclusivo em anestesia como agente indutor por via venosa. Segundo Murat et al (1996), ele é usado em crianças e adultos para a indução e manutenção anestésica, e é caracterizado pela rápida distribuição, resultando também em uma rápida emergência da anestesia "reduzindo as sensações de náusea e vômito" (WEIR et al., 1993). Segundo Barbosa (2007), ele produz amnésia e hipnose profunda, mas com discreta imobilidade, potencializando a ação inibitória central do ácido gama-aminobutírico em seu receptor tipo alfa, bloqueando o canal iônico no tecido cortical cerebral e os receptores nicotínicos centrais, exercendo efeito inibitório sobre a sinalização de lisofosfatidato em receptores de mediadores lipídicos.

Esse anestésico é metabolizado principalmente no fígado em metabólitos na forma de sulfatos e glicuronídeos que são inativos e excretados por via renal ressalta Barbosa (2007); ele é altamente ligado a proteínas plasmáticas e sua farmacocinética pode ser influenciada por quadros que alteram os níveis séricos de proteínas e em adultos foi demonstrado que o propofol causa uma diminuição significativa no fluxo sanguíneo cerebral e aumenta a resistência vascular cerebral. Ele ainda relata que no sistema cardiovascular, o propofol causa queda de pressão arterial que pode ser explicada pela vasodilatação e pela depressão leve da contratilidade do miocárdio, e redução na frequência cardíaca. No sistema respiratório, ocorre menor depressão respiratória o que requer maior atenção a procedimentos de oxigenação e ventilação.

Já os anestésicos inalatórios segundo Gilman (2005) 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. 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. De acordo com Parker (2006) 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.

O isoflurano (1-cloro-2, 2,2-trifluoroetil éter), um anestésico geral do tipo inalatório, sendo um líquido volátil a temperatura ambiente e não inflamável ou explosivo em misturas com ar ou oxigênio, afirma Brody e Minneman (2006); sugerindo ainda uma rápida indução anestésica e recuperação pós-anestésica. Sua eliminação de modo inalterado é cerca de 99% por via pulmonar, sendo o restante, segundo Inge et al (2007), metabolizado de forma oxidativa no citocromo P450, uma superfamília muito ampla e diversificada de hemoproteínas que usa uma gama de compostos exógenos e endógenos como substratos nas reações enzimáticas.

Diante desse fato, torna-se improvável que os produtos de degradação do isoflurano possam produzir qualquer toxicidade renal, hepática ou de outro órgão ou ter algum potencial mutagênico, teratogênico ou carcinogênico, afirma Gilman (2005). Os efeitos colaterais do isoflurano em nível de sistema cardiovascular dizem respeito a redução da pressão arterial, apesar do débito cardíaco ser bem mantido, além disso, ocorre vasodilatação na maioria dos leitos e nas coronárias em especial, ocasionando aumento de fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco. Apesar disso, Ferreira et al (2006) demonstra em seus estudos que o isoflurano tem ação antiarrítmica em cães submetidos a arritmias ventriculares induzidas por cloreto de bário.

De acordo com Brody e Minneman (2006), o sistema respiratório tem-se a presença de depressão da ventilação alveolar e aumento na tensão de dióxido de carbono arterial. No sistema nervoso, o isoflurano dilata a vasos cerebrais e aumenta o seu fluxo sanguíneo, com risco de aumento de pressão intracraniana e como consequência o aparecimento de possíveis aneurismas, além de inferir uma diminuição no consumo de oxigênio do metabolismo cerebral. Enquanto isso, nos rins ocorre redução de fluxo sanguíneo e da taxa de filtração glomerular, ocasionando uma urina concentrada, não existindo, porém, seqüelas renais ou toxicidade, enquanto que no fígado e trato gastrintestinal, o fluxo sanguíneo esplênico e hepático é diminuído uma vez que pressão arterial sistêmica diminui. Com tudo isso, aliar conhecimentos que analisam a interferência de anestésicos gerais na resposta inflamatória se torna importante, pois, ainda não se tem o real

entendimento de como essas drogas atuam modulando a resposta inflamatória, e a partir de estudos como esse, há a possibilidade de melhor entender os fenômenos que medeiam todo esse evento fundamental ao paciente em cuidados intensivos.

A pesquisa foi desenvolvida nas dependências laboratoriais da Faculdade para o Desenvolvimento do Rio Grande do Norte (FARN) e no laboratório de análises

4 METODOLOGIA

Este trabalho de conclusão de curso é parte integrante do projeto intitulado "Avaliação da interferência dos anestésicos gerais propofol (injetável) e isoflurano (inalatório) em modelo experimental de inflamação", aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Natalense para o Desenvolvimento do Rio Grande do Norte – FARN, sob o número de protocolo CEP-FARN nº 3, do ano de 2006. O projeto que dá continuidade a linha de pesquisa na referida área, obteve recentemente a aprovação da Comissão de Ética no Estudo de Animais (CEUA-UFRN), sob o nº 036/2009.

4.1 Tipos de Estudo

Essa pesquisa é do tipo experimental quantitativa, em que segundo Lakatos e Marconi (2001 apud Tripodi et al. 1975, p.42-71), consiste em demonstrar o porquê e como determinado fenômeno é produzido de maneira que o pesquisador procura reconstruir condições do fato a ser estudado, para observá-lo sob controle. Para tal, se utiliza local apropriado, aparelhos e instrumentos de precisão, para demonstrar o modo ou as causas pelas quais o fenômeno é produzido, proporcionando, assim, o estudo de suas causas e efeitos. Ela faz uso de números e informações para classificá-las e analisá-las, requerendo o uso de recursos e de técnicas estatísticas (percentagem, média, moda, mediana, desvio-padrão, coeficiente de correlação, análise de regressão, etc.). Caracteriza-se pela precisão e controle estatísticos, com o intuito de fornecer dados para a verificação de hipóteses.

4.2 Local do Estudo

A pesquisa foi desenvolvida nas dependências laboratoriais da Faculdade para o desenvolvimento do Rio Grande do Norte (FARN) e no laboratório de análises clínicas do Hospital Animal Center.

4.3 Material e Métodos

4.3.1 Material

Foram utilizados um total de 15 camundongos machos da linhagem Swiss, pesando entre 25 e 30g. Os animais foram divididos aleatoriamente em três grupos, sendo um controle negativo, um cirurgiado com a utilização do anestésico endovenoso propofol e o outro com o anestésico inalatório isoflurano. Eles inicialmente foram separados em gaiolas com água e comida *ad libitum*, pesados, tricotomizados e marcados para identificação dos grupos.

4.3.2 Cirurgias de indução de sepse

A sepse foi induzida como descrito por Baker et al (1983), com algumas modificações: os camundongos foram anestesiados endovenosamente com 100 µl do anestésico propofol (2,6-diisopropilfenol) e em seguida foi feita uma incisão no abdome anterior de aproximadamente 1 cm no eixo crânio-caudal, onde se atingiu a cavidade abdominal expondo-se o ceco (primeira porção do intestino grosso), amarrando-se logo abaixo da junção íleo-cecal sem que houvesse obstrução intestinal. O apêndice cecal (prolongamento do ceco) foi perfurado atravessando-o com uma agulha para que houvesse o extravasamento de fezes para a cavidade abdominal e conseqüentemente a indução inicial de peritonite com posterior

instalação da sepse. Em seguida foi feita a sutura da pele e do peritônio e os animais expostos a luz para evitar a hipotermia.

Os animais anestesiados com o anestésico inalatório isoflurano (1-cloro-2, 2,2-trifluoroetil éter) foram submetidos aos mesmos procedimentos pré e pós-cirúrgicos mencionados, sendo que a indução da anestesia foi realizada com a utilização do aparelho de anestesia inalatória Oxigel 717/0101, ventilador 1530.

Foram usados como controle negativo camundongos nas mesmas condições de alimentação, condicionamento e estresse pré-cirúrgico, sem que os mesmos fossem cirurgiados.

4.3.3 Lavagem peritoneal

Após o intervalo de 8 horas da indução da sepse, foi realizada a eutanásia dos animais em câmara de éter e feita a lavagem peritoneal com 5ml de solução salina estéril à 0,9%, para posterior contagem de células em câmara de Neubauer. Para tanto, após o recolhimento do lavado, o mesmo foi centrifugado a 200g durante 10 minutos. Em seguida foi desprezado o sobrenadante e o precipitado foi ressuspenso em 1ml de solução salina estéril à 0,9% e novamente submetido a centrifugação pelo mesmo período. Ao final, novamente desprezou-se o sobrenadante e foi adicionado 1ml de solução salina 0,9% e 400 µl de ácido acético. A solução foi homogeneizada e dela retirou-se um volume de 0,2 µl para a contagem total de células em câmara de Neubauer.

4.3.4 Lavagem broncoalveolar (LBA)

Para a análise da migração de células para o pulmão dos animais, foi feita uma abertura na traquéia e introduzida uma cânula com 1,0 ml de solução salina estéril a 0,9% sendo imediatamente injetado até a insuflação dos pulmões, em seguida aspirado e depositado em tubo de ensaio para a realização da centrifugação

nas mesmas condições citadas anteriormente. De posse da solução final, foi feita a contagem total de células em câmara de Neubauer. Realizado o procedimento de lavagem broncoalveolar, foi retirado o pulmão direito dos animais para análise histológica de seus parênquimas, obtidas através da técnica da hematoxilina-eosina (HE).

4.3.5 Análises estatísticas

Para as análises estatísticas dos resultados foi utilizado ANOVA seguido do teste de *Tukey* do Programa *Sigma Stat* versão 3.10, 2004.

5 RESULTADOS

Após a indução da sepse e posterior contagem de células, foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos controle negativo e os grupos anestesiados com o propofol e isofluorano ($p < 0,05$) (Figura 3).

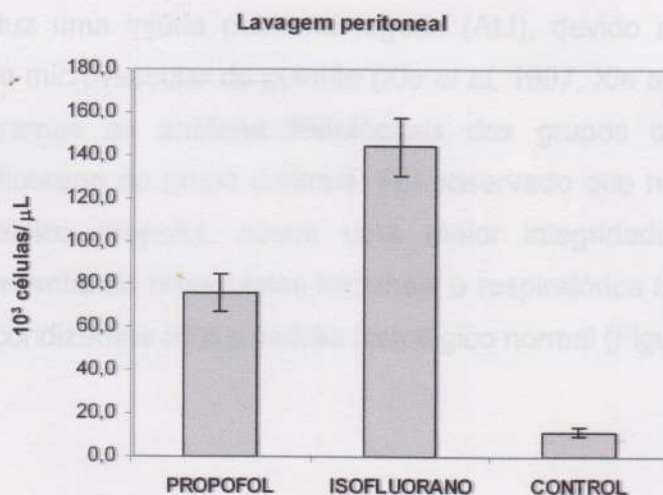


Figura 3 – Migração de células induzida por sepse em camundongos da linhagem Swiss utilizando os anestésicos propofol (endovenoso) e isofluorano (inalatório).

Após a realização da lavagem peritoneal para contagem de células, também foi realizado a lavagem broncoalveolar (LBA) nos animais. Foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos controle, propofol e isofluorano ($p < 0,05$) (Figura 4).

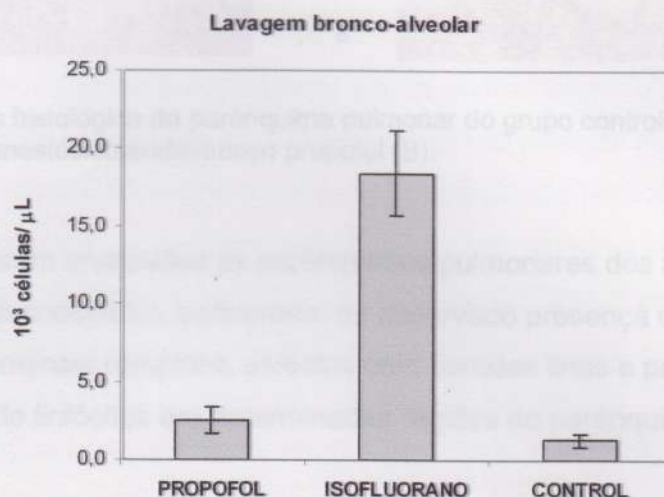


Figura 4 – Migração de células para o parênquima pulmonar após a indução de sepse e lavagem broncoalveolar (LBA).

Relatos encontrados na literatura mostram que normalmente a sepse abdominal induz uma injúria pulmonar aguda (ALI), devido a um aumento da permeabilidade microvascular do pulmão (Xie *et al*, 1997; Xie *et al.*; 2000). Diante disso, comparamos as análises histológicas dos grupos cirurgiados com o propofol e isofluorano ao grupo controle. Foi observado que no grupo cirurgiado com o anestésico propofol, houve uma maior integridade do parênquima pulmonar, apresentando bronquíolos terminais e respiratórios íntegros e alvéolos com paredes condizentes com o padrão histológico normal (Figura 5).

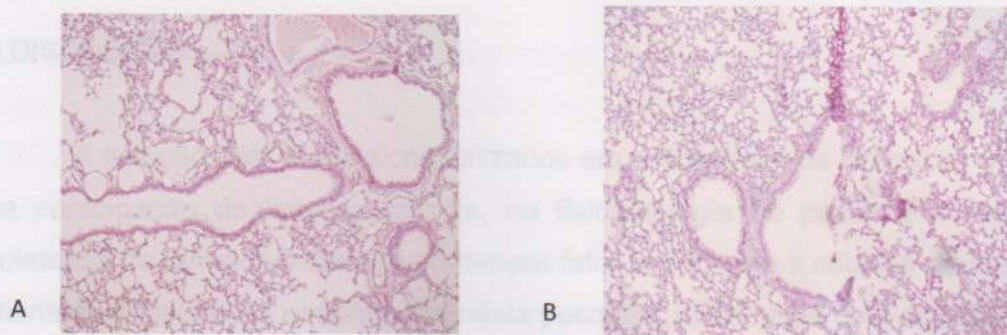


Figura 5 – Análise histológica do parênquima pulmonar do grupo controle (A) e do grupo cirurgiado com o anestésico endovenoso propofol (B).

Quando foram analisados os parênquimas pulmonares dos animais cirurgiados com o anestésico isoflurano, foi observado presença de bronquíolos respiratórios e terminais rompidos, alvéolos com paredes finas e presença de algumas placas de linfócitos em determinadas regiões do parênquima (Figura 6).

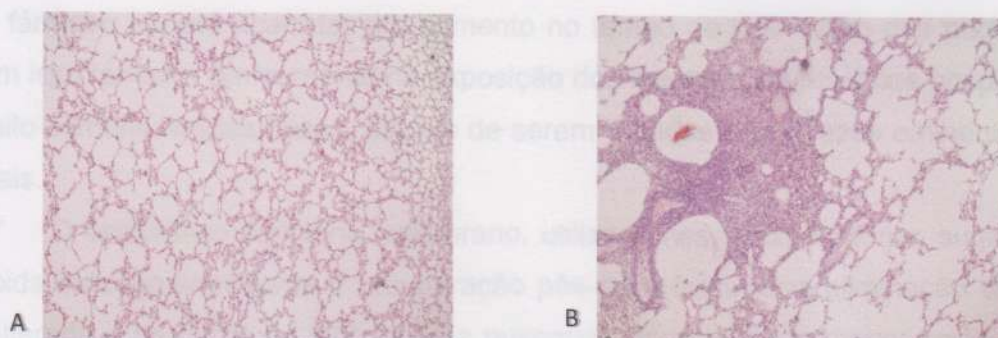


Figura 6 – Análise histológica do parênquima pulmonar do grupo controle (A) e do grupo cirurgiado com o anestésico inalatório isoflurano (B).

6 DISCUSSÃO

A seleção dos anestésicos utilizados em procedimentos cirúrgicos é baseada na combinação do tipo de cirurgia, na fisiopatologia do paciente e nos efeitos colaterais do fármaco, mas não só desses fatores depende a escolha do anestésico. Diante dos resultados encontrados nesta pesquisa, juntamente com os resultados de outros estudos, enfatiza-se a importância de se avaliar os efeitos pró-inflamatórios ou mesmo antiinflamatórios que os anestésicos gerais possam induzir. Isso por que esses fármacos sabidamente agem sobre a modulação da resposta inflamatória, de maneira a ser de suma importância, por exemplo, em quadros de injúria pulmonar aguda. Os efeitos deletérios tissulares, dependendo dos anestésicos utilizados podem contribuir para o aumento da morbi-mortalidade de pacientes, principalmente daqueles com o histórico clínico de doenças respiratórias. Tais complicações aumentam os custos hospitalares onerando os gastos pelo sistema único de saúde (SUS) ou mesmo para rede hospitalar privada, uma vez que a escolha equivocada do fármaco poderá acarretar um aumento no tempo de internação dos pacientes e com isso também um aumento na exposição dos mesmos as infecções hospitalares, muito comuns nesses casos, difíceis de serem tratadas e por vezes eminentemente fatais.

O anestésico inalatório isoflurano, utilizado nesse experimento, sugere uma rápida indução anestésica e recuperação pós-anestésica. Sua eliminação de modo inalterado é de cerca de 99% por via pulmonar, apresentando menor período tanto para a indução quanto para recuperação, além de diminuir a resistência cerebrovascular, resultando no aumento da perfusão do cérebro. Apesar das propriedades citadas indicarem ser improvável que os produtos de degradação do isoflurano provoquem qualquer dano tecidual àquele que é alvo de sua ação anestésica, esse estudo vem sugerir que em quadros de instalação de sepse pós-cirurgia e que foi administrado esse fármaco, os animais demonstraram uma maior susceptibilidade no desenvolvimento de injúria pulmonar aguda, sendo, pois, esse anestésico, pouco seguro no que diz respeito à inibição da migração exacerbada de células para o pulmão.

Enquanto isso, o anestésico endovenoso propofol afeta o sistema cardiovascular produzindo vasodilatação por reduzir a atividade simpática, diminuindo a pressão arterial sistêmica, além de causar depressão respiratória e

apnéia, reduzindo-se assim os reflexos respiratórios, o que requer maior atenção a procedimentos de oxigenação e ventilação. No sistema nervoso central, ele atua diminuindo a pressão intracraniana, o fluxo sanguíneo cerebral e taxa metabólica de oxigênio, aumentando a resistência vascular. No entanto, no tocante a sepse, o propofol entre os anestésicos estudados se mostrou mais eficaz na proteção a uma possível injúria pulmonar, pois de alguma forma inibe o excesso de migração de leucócitos ao pulmão impedindo assim a instalação de lesões ao parênquima pulmonar, podendo dessa forma ser seguramente utilizado naqueles pacientes que apresentam históricos de doenças respiratórias. Portanto, fica evidente a preocupação em intensificar estudos como esse, pois assim haverá a possibilidade de se diminuir a incidência da IPA simplesmente pelo entendimento da atuação desses anestésicos e pela escolha deles de acordo com o histórico do paciente.

7 CONCLUSÃO

Diante dos resultados alcançados neste estudo, conclui-se que o anestésico propofol, administrado endovenosamente, diferentemente do isofluorano, inalatório, conferiu maior proteção aos animais cirurgiados por inibir de forma eficiente o excesso de migração de leucócitos para a cavidade peritoneal e também para os pulmões. Dessa forma, os resultados obtidos preliminarmente mostram-se de extrema relevância visto que, o excesso de migração celular ao sítio de inflamação induz injúria tecidual. Essas células liberam enzimas proteolíticas que desgastam o tecido, e dessa forma, o anestésico agindo de forma eficaz em seu efeito proposto, ou seja, inibindo a sensação de dor no paciente, e ainda agindo de forma a inibir o excesso de migração de células aos tecidos, conferindo conseqüentemente maior proteção contra injúria nesses tecidos.

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*, v.94, p.231-233, 1993.

BRUNO, Rodrigo. 1995. Propofol infusion syndrome. *Rev. Bras. Anestesiol. Cardiol.*, v.2, n.3, Sept/Oct 2007.

CHOPRA, M. JAYNE. 3. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med*, p.24-24, Jan. 2000.

DAVIS, J. L., GELBERG, C. J., BALX, R. A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the systemic response. *Chest*, v. 112, p. 235-43, 1987.

FRANCO, Theodor M.; MINNEMAN, Kenneth B. *Farmacologia Imune*. 4. ed. Garages, Elsevier, 2003.

CARVALHO, Paulo; TROTTA, R.A. Eliana de A. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepsis. *Jornal de Pediatria*, v.79, S.2, 2003.

CHOPRA, M. JAYNE. 3. REUSEN AND AVADHESH C. SHARMA. Acute Lung Injury: Apoptosis and Signaling Mechanisms. *Society for Experimental Biology and Medicine*, v. 234, p.361-371, 2008.

8 REFERÊNCIAS

- ABBAS, A.; LICHTMAN, K. **Imunologia celular e molecular**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
- ANGUS, D.C.; LINDE-ZWIRBLE, W.T.; LIDICKER, J.; CLERMONT, G.; CARCILLO, J.; PINSKY, M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. **Crit Care Med**, v.29, p.1303-10, 2001.
- ANGUS, D.C.; PEREIRA, C.A.P.; SILVA, E. Epidemiology of severe sepsis around the world. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets**, v.6, p.7-16, 2006.
- 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.
- BARBOSA, Fabiano Timbó. Propofol infusion syndrome. **Rev. Bras. Anesthesiol.** Campinas: v.57, n.5, Sept./Oct. 2007.
- BRUN-BUISSON, C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. **Intensive Care Med**, p.64-74, Jan. 2000.
- BONE, R.C.; GRÖDZIN, C.J.; BALK, R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. **Chest**, v.112, p.235-43, 1997.
- BRODY, Theodore M.; MINNEMAN, Kenneth P. **Farmacologia humana**. 4. ed. Campus: Elsevier, 2006.
- CARVALHO, Paulo; TROTTA, R.A. Eliana de A. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. **Jornal de Pediatria**, v.79, S.2, 2003.
- CHOPRA, M; JAYNE S. REUBEN AND AVADHESH C. SHARMA. Acute Lung Injury: Apoptosis and Signaling Mechanisms. Society for Experimental Biology and Medicine, v. 234, p.361-371, 2009

- CLARK, Stephen C. Injúria Pulmonar Pós Circulação Extracorpórea. **Perfusion**, n.2, p.225-228, 2006.
- COUSSENS, L. M.; WERB, Z. Inflammation and cancer. **Nature**, v.420, p.860-867, 2002.
- De BLASI, R.A.; PALMISANI, S.; BOEZI, M.; ARCIONI, R.; COLLINI, S.; TROISI, F.; PINTO, G. Effects of remifentanil-based general anaesthesia with propofol or sevoflurane on muscle microcirculation as assessed by near-infrared spectroscopy. **Br J Anaesth.**, p.171-7, Aug, 2008.
- DITTMAR, T. et al. Lessons from tumor and immunocompetent cells: The quantitative engagement of ligand-receptor interactions modulates stop-and-go behaviour as well as proliferation. **Medicina**, v.60, s. II, p. 27-33, 2000.
- DUARTE, L. T. Domingues; SARAIVA, Renato Ângelo. Immobility: Essential Inhalational Anesthetics Action. **Rev Bras Anesthesiol**, 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.
- FANTONI, Denise Tabacchi. et al. Utilização de alfentanil, sufentanil e fentanil em cães anestesiados com halotano. **Cienc. Rural**, v.29, n.4, p.681-688, out/dez. 1999.
- FERREIRA, W.L.; AYLON, E.G.; CARREGARO, A.B. Antiarrhythmic action of isoflurane in dogs submitted to ventricular arrhythmia by barium chloride. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, Belo Horizonte, v.58, n.6, Dec. 2006.
- GILMAN, Alfred Goodman. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-hill, 2005.
- INGE, Van Bogaert; D, Develter; W, Soetaert; J, Vandamme E. Cloning and characterization of the NADPH cytochrome P450 reductase gene (CPR) from *Candida bombicola*. **Fems Yeast Research**, n.6, p.922-928, Sep. 2007.
- KELBEL, I.; KOCH, T.; WEBER, A.; SCHIEFER, H.G.; van ACKERN, K.; NEUHOF, H.; Alterations of bacterial clearance induced by propofol. **Acta Anaesthesiol Scand**, n.43, p.71-76, 1999.

KIRSCHENBAUM, LA; ASTIZ, M.E.; RACKOW, E.C. Interpretation of blood lactate concentrations in patients with sepsis. **Lancet**, v.352, p.921-922, 1998.

KOTANI, N. et al. Expression of Genes for Proinflammatory Cytokines in Alveolar Macrophages During Propofol and Isoflurane Anesthesia. **Anesth Analg**, v.89, p.1250 – 1256, 1999.

LAKATOS, Eva Maria; MARCONE, Marinade Andrade. **Metodologia do trabalho científica**. 6ed., São Paulo: Atlas, 2001.

LEVY, M.M.; FINK, M.P.; MARSHALL, J.C.; ABRAHAM, E.; ANGUS, D; COOK, D. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Crit Care Med**, v.31, p.1250–6, 2003.

LOBO, S.M.; REZENDE, E.; KNIBEL, M.F.; SILVA, N.B.; PÁRAMO, J.A.M.; NÁCUL, F. et al. Epidemiologia e desfecho de pacientes cirúrgicos não cardíacos. **Rev Bras Ter Intensiva**, p.376-384, 2008.

LUSTER, A.D. Chemokines – chemotactic cytokines that mediate inflammation. **New Eng. J. Med.**, n.339, p.436-445, 1998.

MARTINEAU, L; SHEK, P.N. Peritoneal cytokine concentrations and survival outcome in an experimental bacterial infusion model of peritonitis. **Crit Care Med**, v.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.

MURA, T. I.; BILLARD, V.; VERNONIS, J.; ZAOUTER, M.; MARSOL, P.; SOURON, R.; FARINOTTI, R. Pharmacokinetics of Propofol after a Single Dose in Children Aged 1-3 Years with Minor Burns: Comparison of Three Data Analysis Approaches. **Anesthesiology**, v.84, n.3, p.526-532, March 1996.

MUSSI-PINHATA, M. M.; REGO, M. A. C. Particularidades imunológicas do pré termo extremo: um desafio para prevenção da sepse hospitalar. **Jornal de Pediatria**, Vol.81, no.1, p.59-68, 2005.

NORA, Fernando Squeff. Anestesia venosa total em regime de infusão alvo-controlada. Uma análise evolutiva. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Campinas, v.58, n.2, Mar./Apr. 2008.

PARKER, Brian M. Anesthetics and anesthesia techniques: Impacts on perioperative management and postoperative outcomes. **Cleveland clinic journal of medicine.** v.73, s.1, March, 2006.

POSSO, Irimar de Paula. Avanços no conhecimento dos mecanismos da anestesia geral. **Prática Hospitalar**, Ano X, n. 56, mar/abr, 2008.

PEREIRA, Benedito, Radicais livres de oxigênio e sua importância para a funcionalidade imunológica. **Motriz**, v.2, n.1, Dez, 1996.

PROULX, F.; FAYON, M.; FARRELL, C.A.; LACROIX, J.; GAUTHIER, M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. **Chest**, v.109, p.1033-7, 1996.

REVERÓN, Fernando Fernández. Injuria pulmonar aguda. **Rev Cubana Med Milit**, v.29, n.2, p.118-26, 2000.

ROBBINS, Stanley L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. **Robbins: Patologia Estrutural e Funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Granabara Koogan, 2000.

ROSSI, S.; ZLOTNIK, A. The Biology of chemokines and their receptors. **Ann. Rev. immunol.** n.18, p.217-242, 2000.

SALES, J.A.L.; DAVID, C.M.N. et al. Sepsis Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepsis em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.18, janeiro/março 2006.

SILVA, E.; PEDRO, Mde. A.; SOGAYAR, A.C.; MOHOVIC, T.; SILVA, C.L.; JANISZEWSKI M.; CAL, R.G.; DE SOUSA, E.F.; ABE, T.P.; DE ANDRADE, J.; DE MATOS, J.D.; REZENDE E.; ASSUNÇÃO M.; AVEZUM, A.; ROCHA P.C.; DE MATOS, G.F.; BENTO, A.M.; CORRÊA, A.D.; VIEIRA, P.C.; KNOBEL, E. Brazilian Sepsis Epidemiological Study. **Crit Care**, v.8, n.4, p.251-60, 2004.

SILVA, Eliézer. Sepsis, um problema do tamanho do Brasil. **Rev. bras. ter. intensiva**, v.18, n.1, p.5-6, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v18n1/a01v18n1.pdf>> Acesso em: 03 maio 2009.

SILVA, Magda Fabbri Isaac; SANTOS, Branca Maria de Oliveira. Estudo histórico-organizacional da comissão de controle de infecção hospitalar de um hospital universitário. **Medicina**, Ribeirão Preto, n. 34, p.170-176. abr./jun. 2001.

THOMAS, Molly S.; MITCHELL, Jason S.; DENUCCI, Christopher C.; MARTIN, Amanda L.; SHIMIZU, Yoji. The p110 γ isoform of phosphatidylinositol 3-kinase regulates migration of effector CD4 T lymphocytes into peripheral inflammatory sites. **Journal of Leukocyte Biology**. 3 jun. 2008.

Wheeler, A. P. et al. Treating patients with sepsis. *N England Journal of Medicine*, n340, p.207 – 214, 1999.

WEIR, Patricia M.; MUNRO, Hamish M.; REYNOLDS, Paul I.; LEWIS, Ian H.; WILTON, Niall C. T. Propofol Infusion and the Incidence of Emesis in Pediatric Outpatient Strabismus Surgery. **Anesth Analg.**, v. 76, p.760-764, 1993.

YURDAKOC, A. et al. Effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane on lipid peroxidation following experimental closed head trauma in rats.

VINCENT, Jean-Louis; ABRAHAM, Edward. The Last 100 Years of Sepsis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 173, 2006.

VINCENT, J.L.; BIHARI D.J.; SUTER, P.M.; BRUINING, H.A.; WHITE, J.; NICOLAS-CHANOIN M.H. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. In: EPIC International Advisory Committee. **JAMA**, v.274, n.8, p.639-44, 1995.

XIE, X.; THORLACIUS, H.; RAUD, J.; HEDQVIST, P.; LINDBOM, L. 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.; RIVIER, Anne-Sophie; ZAKRZEWICZ, Andreas; BERNIMOULIN, Michael; ZENG, Xian-Lu; WESSEL, Hans Peter; SCHAPIRA, Marc; SPERTINI, 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, 3November, 2000.