

## Anestesia e o Sistema Imunológico

L.E. Imbeloni, TSA<sup>1</sup>

Imbeloni L E — Anesthesia and the immune response.

The immunological implications of anesthetic practice relate to the possibility that exposure to anesthetic and surgery by depressing a variety of both non-specific resistance mechanisms and specific immune responses, renders patients more liable to infections and the spread of malignancy in the period after operations.

Infectious complications of surgical procedures continue to be a major factor contributing to postoperative morbidity. Studies on host defense mechanisms and the possible modifying effect of anesthetic procedure may, therefore, have important clinical implications. This paper concluded that anesthesia per se has little effect "in vivo" on various immunologic parameters compared to the surgically induced changes. Postoperative immunosuppression correlates to the magnitude of surgical trauma. The basic mechanisms leading to postoperative immunosuppression is unknown. No conclude data exist to demonstrate a correlation between the surgically induced changes in various parameters on immunocompetence and the occurrence of postoperative infectious complications. Despite the large number of studies on the influence of anesthesia and surgery on immunocompetence, no implications for anesthetic practice can be given at present.

Key - Words: COMPLICATIONS: -postoperative infections; IMMUNE RESPONSE

A complexidade da cirurgia moderna freqüentemente requer uma anestesia prolongada, a qual interfere com a resposta imunológica, sugerindo que a anestesia geral pode estimular a infecção pós-operatória, o crescimento de tumores, a anafilaxia e a rejeição de órgãos transplantados. O conceito de imunodepressão causada pelos anestésicos data do início do século. O primeiro trabalho demonstrou a ação inibidora do éter sobre a função dos polimorfonucleares.

Vários estudos têm demonstrado que o trauma cirúrgico leva à depressão de vários mecanismos imunológicos<sup>1, 2</sup>. Parece que as alterações do mecanismo de defesa do hospedeiro são causadas pelo trauma e não pelo tipo de agente usado para anestesia geral. Inúmeros autores correlacionam o grau de imunodepressão per e pós-operatório com o grau de trauma

cirúrgico. O enfraquecimento das funções imunológicas no pós-operatório pode ser correlacionado com a ocorrência de complicações infecciosas<sup>3</sup>. O bloqueio neurogênico aferente proporcionado pela anestesia regional inibe em parte a resposta endócrina-metabólica à cirurgia<sup>4</sup>. Esta técnica previne a linfopenia pós-operatória<sup>5</sup> assim como a depressão da função do monócito. Entretanto, a analgesia peridural apesar das vantagens devido ao alívio da dor, não oferece efeito benéfico na depressão pós-operatória da hipersensibilidade retardada<sup>6</sup>. Os efeitos dos anestésicos na reação imunológica celular não são completamente conhecidas, entretanto, alguns trabalhos mostraram principalmente a influência dos agentes inalatórios na função celular.

É importante que o anestesista tenha conhecimento das implicações imunológicas na prática diária da anestesia. Não só pode ocorrer reações adversas com drogas anestésicas mediadas pelo sistema imunológico, mas, os pacientes podem ter reduzidas sua resistência à infecção e à malignidade, como resultado da exposição aos anestésicos ou mesmo à cirurgia. Além disso, é possível que a exposição contínua aos gases anestésicos altere o sistema imunológico dos anestesistas e do pessoal participante das

<sup>1</sup> Anestesiologista do Hospital de Ipanema e Intensivista do Hospital Miguel Couto

Correspondência para Luiz Eduardo Imbeloni  
Av. Epitácio Pessoa, 2566/410-A  
22471 - Rio de Janeiro, RJ

Recebido em 25 de junho de 1986

Aceito para publicação em 10 de novembro de 1986

© 1987, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

salas de operações, levando ao aparecimento de doenças malignas.

### Sistema imunológico

A função do sistema imunológico consiste em proteger nosso meio interno das proteínas estranhas, células, microorganismos e outras substâncias, devendo ser capaz de identificar as substâncias que lhe são próprias (auto) e as que lhe são estranhas (hétero). Após o reconhecimento de uma substância estranha, o sistema imunológico deve então eliminar o invasor.

O termo imunidade implica na habilidade em reconhecer e proteger contra substâncias estranhas (antígenos) e se constitui de dois mecanismos fundamentais: o mecanismo de defesa não específico e o sistema imunológico específico.

A defesa não específica (ou resistência) inclui a ação ciliar do epitélio respiratório, ação bactericida dos ácidos graxos no suor e secreção sebácea, a proteção da camada mucosa secretada por várias células, com intuito de retardar a entrada de vírus e de enzimas bactericidas de várias secreções<sup>7</sup>. A fagocitose é o mais importante mecanismo de defesa não específica, sendo estimulado em resposta à inflamação aguda no local da infecção, permitindo não só o acúmulo de fagócitos mas também fatores bactericidas como a properdina<sup>7</sup>. As células fagocitárias se constituem dos neutrófilos polimorfonucleares (PMN) e dos monócitos. Os neutrófilos PMN são os mais importantes e utilizam a corrente sanguínea como veículo exercendo suas funções nos tecidos distantes do seu local de produção. As suas funções compreendem dois mecanismos que são o quimiotaxismo e a fagocitose. Sob influência de fatores quimiotáxicos produzidos pelas bactérias os neutrófilos PMN aderem à parede endotelial e migram através do sítio de agressão (diapedese). Já a fagocitose compreende três processos sucessivos. A aderência do agente infectante sobre a parede dos neutrófilos PMN, sendo facilitada pela fixação da IgG e da fração C3b do complemento (opsonização). O segundo processo é o englobamento do agente infectante pela membrana do neutrófilo PMN formando um fagossoma. E, finalmente, a formação no citoplasma do neutrófilo PMN de lisossomas secundários. Os monócitos migram através da parede capilar (diapedese) para os tecidos onde sobrevivem por longo tempo e se transformam

em macrófagos. Estes são ativados pelos mediadores secretados pelos linfócitos T e após esta ativação eles são capazes de produzirem um mediador que é a interleucina 1 (fator ativador dos linfócitos "LAF" ou "IL-1") que ativa os linfócitos para capturar os complexos antígeno-anticorpo, e de secretar algumas frações do complemento.

Além desses fatores não específicos de defesa existe duas vias de imunidade específica. A mais importante envolve os linfócitos, onde existe dois tipos de população celular dependente de onde são geradas, conhecidas como células B e células T. Os linfócitos timo-dependentes (T) medeiam a imunidade celular (incluindo as reações cutâneas de hipersensibilidade retardada) enquanto que os linfócitos derivados da medula óssea (B) medeiam a imunidade humoral (anticorpos). Os linfócitos circulam nos órgãos linfóides: gânglios, canais linfáticos e baço. Estes linfócitos recirculam a partir dos gânglios segundo um trajeto determinado, este fenômeno de recirculação é importante no desenvolvimento da resposta imunológica.

Um ramo da imunidade específica está relacionado ao linfócito timo-dependente. Em contato com os antígenos o linfócito T prolifera e se torna um linfócito com grande atividade específica. Essas células são responsáveis pela hipersensibilidade retardada e de reações mediadas pelas células, como exemplo tuberculose, rejeição de enxerto. Os linfócitos T liberam um grupo de substâncias chamadas linfoquinas as quais têm funções de quimiotaxia e inibição de migração. A população da célula T é posteriormente dividida em célula T de ajuda e célula T supressora. A célula T supressora é citotóxica para células estranhas. As duas células são essenciais para a regulação de outras funções dos linfócitos, especialmente a síntese de anticorpo pela célula B.

Os linfócitos B em contato com antígenos produzem anticorpos ou imunoglobulinas, que consistem de quatro cadeias de polipeptídeos com áreas de ligações antígeno-anticorpo e que ativam o sistema complemento. A diferença na estrutura das cadeias polipeptídicas resulta de cinco tipos principais de anticorpos, cada qual com propriedades e funções diferentes. IgA é encontrada em secreções como saliva e protege a superfície do corpo. IgM é confinada ao sistema sanguíneo e aparece precocemente na bacteremia com propriedades de aglutinação e lise de células. O anticorpo IgG pode deixar o

sistema sanguíneo e proteger o compartimento extravascular, além do que ele atravessa a placenta e confere imunidade neonatal.

As respostas imuno específicas e não específicas são intimamente interrelacionadas. A eficácia de várias respostas imunológicas é dada pelo aumento da ativação do sistema complemento. A ativação deste sistema requer o envolvimento do complexo antígeno-anticorpo (via normal), mas pode ser desencadeada pela propedina ou lipossacarídeos das bactérias (via alternativa). Esta ativação libera anafilatoxina que provoca aumento da permeabilidade capilar, atração dos leucócitos polimorfonucleares, aumento da fagocitose, lise de bactérias e neutralização das toxinas.

A introdução de um vírus no organismo induz a produção de interferon (IFN). Estas glicoproteínas são secretadas pelos leucócitos e fibroblastos contaminados pelo vírus ou pelas células linfóides sensibilizadas.

O termo hipersensibilidade implica na resposta imunológica do hospedeiro ao antígeno. Os anticorpos produzidos pela sensibilização do linfócito B podem causar anafilaxia, reações citotóxicas ou hipersensibilidade complexa. Se uma droga é administrada e produz aumento de IgE, uma nova exposição à esta droga causa degranulação do mastócito com liberação de histamina causando anafilaxia. De outro modo, se a droga produz um estado antigênico em combinação com elementos do sangue, resulta em anemia hemolítica e agranulocitose. A sensibilidade do linfócito T é responsável pela hipersensibilidade retardada.

### Efeitos da anestesia na resposta imunológica

A anestesia interfere com ambos os componentes da resposta imunológica. A possibilidade de que a exposição à anestesia e cirurgia influenciam os mecanismos imunológicos foi primeiramente sugerida com a anestesia sob éter dietílico com aparecimento de leucocitose. Esta leucocitose está relacionada à exposição ao anestésico resultando num aumento de neutrófilos PMN<sup>1</sup>. O nível máximo de leucocitose ocorre dentro de 3 a 4 h após indução anestésica, sendo resultado da mobilização de neutrófilos do fígado, baço e medula óssea<sup>8</sup> e um pouco devido à produção de novos leucócitos. A magnitude do aumento de neutrófilos PMN pode chegar a 300% entre 2 a 4 h após exposição à anestesia e cirurgia, com retorno a

níveis normais no segundo dia de pós-operatório<sup>9</sup>.

Muitos fatores afetam as defesas imunológicas. A função imunológica está deprimida no muito jovem e no muito velho. A má nutrição deprime a imunidade humoral e a imunidade de mediação celular. Certos estados patológicos tipo diabetes mellitus e alterações proliferativas afetam negativamente as defesas imunológicas. Até mesmo os agentes microbianos podem suprimir as defesas imunológicas, possivelmente aumentando a probabilidade de superinfecção com outros agentes infecciosos. A irradiação também é imunodepressora.

Os anestésicos também podem alterar a função imunológica. A capacidade dos linfócitos do sangue periférico em sofrer transformação blástica após exposição a anestésicos foi estudada<sup>10, 11</sup> e mostrou que tanto as células B quanto as células T foram inibidas pelo halotano, ciclopropano, éter e óxido nitroso. Os anestésicos também aceleram a disseminação de tumores, deprimem as respostas alérgicas e inibem a fagocitose. No entanto, não existem estudos correlacionando a incidência e infecção com o grau de depressão imunológica causada pela anestesia. Já que tanto as neoplasias quanto as operações podem afetar a função imunológica, não se pode ter certeza se a anestesia isoladamente é responsável pela depressão observada nas células B e T. Outros fatores que podem afetar a intensidade da resposta imunológica são o choque, a febre, o estímulo antigênico e o transplante de tumores.

### Mecanismo de defesa não específico

Vários mecanismos não específicos são alterados pela anestesia e cirurgia. O fluxo mucociliar traqueal é diminuído durante a anestesia<sup>12</sup> e este efeito é aumentado pela administração de atropina<sup>13</sup>, altas concentrações de oxigênio<sup>14</sup> e inalação prolongada de gases sem umidificação. A depressão da fagocitose após operação resulta de vários fatores e é proporcional à duração da cirurgia<sup>15</sup>. O fato de que a fagocitose é diminuída após estresse não cirúrgico<sup>16</sup> e a função reticuloendotelial é diminuída no choque<sup>17</sup>, mostra a importância do estresse como componente da anestesia e cirurgia. Este efeito está relacionado às alterações nas concentrações de vários hormônios. A infiltração com lidocaína<sup>18</sup> pode afetar a fagocitose ou a atração quimiotática dos fagócitos.

Possivelmente a depressão da defesa não específica está mais relacionada ao grau de estresse

cirúrgico do que com a anestesia e pode ocasionar mais facilmente infecção no pós-operatório. Estudos têm mostrado que existe pouca influência da anestesia isoladamente na imunidade não específica. A indução com barbitúricos e anestesia com halotano diminuem os fatores humorais como as frações C3 e C5 do complemento<sup>19</sup> no sangue, mas também de outras proteínas. Entretanto não ocorre ativação do sistema complemento<sup>19</sup>.

A contagem total dos leucócitos não modifica durante medicação pré-anestésica com atropina-meperidina<sup>20</sup>, durante anestesia com halotano, enflurano ou morfina<sup>5, 21, 22</sup>, embora leucocitose fosse observada durante anestesia com halotano em outro estudo<sup>23</sup>. A anestesia regional (subaracnóidea e peridural) não tem influência na contagem dos neutrófilos<sup>5</sup>.

Estudos sobre a circulação dos neutrófilos após anestesia geral com halotano ou enflurano demonstraram que ocorre redução na quimiotaxia, enquanto que a morfina não alterou esta função<sup>21</sup>. A adição de óxido nítrico ao halotano aumenta a redução na quimiotaxia dos neutrófilos<sup>23</sup>.

As implicações clínicas sobre as mudanças na imunidade não específica durante anestesia são especulativas, entretanto alguns autores correlacionam estas mudanças com o aparecimento de infecção no pós-operatório.

### Mecanismo de defesa específico

Vários estudos têm considerado os efeitos combinados da anestesia e cirurgia sobre vários aspectos da imunocompetência específica, mas existe poucas informações da influência apenas da anestesia. A contagem dos linfócitos sanguíneos e a resposta da transformação blástica ao estímulo com mitógenos inespecíficos como a fitohemaglutinina (PHA) e concanavalina (Con-A) não são alterados durante medicação pré-anestésica com atropina-meperidina<sup>20</sup>, neuroleptoanestesia com tiopental<sup>24</sup> ou anestesia com halotano e enflurano<sup>22</sup>. Estudos realizados com diferentes graus de trauma cirúrgico combinado com anestesia geral mostraram que as mudanças na imunidade específica está relacionada à magnitude do trauma cirúrgico e não da anestesia de per se<sup>3, 25</sup>. As mudanças na imunidade específica per e pós-operatória são todas correlacionadas com os efeitos conjuntos da anestesia e cirurgia.

As funções dos linfócitos B e T são diminuídas pela anestesia e cirurgia. A população dos linfócitos B é reduzida após operação<sup>9</sup>, exposição prolongada a vários anestésicos reduzindo as

células esplênicas produtoras de anticorpos<sup>26</sup> e a produção de anticorpos. Os anticorpos já existentes não são alterados<sup>27</sup> pela anestesia embora a diminuição da IgG tenha sido relatada<sup>28</sup>. O fato de que a anestesia sem cirurgia em animais diminui minimamente os linfócitos B<sup>29</sup> sugere que o componente estresse da anestesia e cirurgia é o mais importante fator neste setor da imunidade.

A população dos linfócitos T diminui durante anestesia e cirurgia<sup>9</sup>. Embora a resposta da PHA é diminuída após indução da anestesia<sup>30</sup>, o grau de depressão dos linfócitos T após operação é proporcional ao grau de estresse cirúrgico<sup>31</sup>.

Em relação aos efeitos da medicação pré-anestésica existem relatos conflitantes.

### Efeitos "in vivo" dos anestésicos na defesa imunológica

A interpretação das modificações imunológicas eventualmente observadas durante uma anestesia geral ou locorregional é difícil. O estado da defesa imunológica está estritamente ligado à patologia que motivou o ato operatório e à intensidade da lesão tecidual causada pela cirurgia. Entre os trabalhos realizados sobre as modificações imunológicas durante a operação, apenas um pequeno número permite avaliar a ação da anestesia isoladamente nesta modificação. Assim, existem poucos estudos responsabilizando a anestesia na depressão imunológica pós-operatória.

A anestesia balanceada (tiopental, morfínomimético, relaxante muscular e óxido nítrico) deprime moderadamente a função fagocitária dos neutrófilos PMN e dos monócitos<sup>32</sup>, assim como a função citolítica dos monócitos<sup>33, 34</sup>. Ela inibe também os linfócitos T<sup>33</sup> e este efeito é transmissível pelo soro dos pacientes anestesiados<sup>34</sup>. Entretanto, este efeito inibidor da anestesia balanceada é pouco importante em relação ao causado pelo traumatismo cirúrgico<sup>35</sup>. Finalmente, a anestesia balanceada não modifica os testes cutâneos<sup>36</sup>, nem a função do linfócito B<sup>35</sup>. O tiopental e diazepam podem alterar o endotélio vascular.

A administração de alfatesin em anestesia de curta duração pode inibir o linfócito T<sup>37</sup>, sendo que este efeito não é observado com a quetamina<sup>38</sup>. A morfina não apresenta nenhuma alteração na quimiotaxia dos neutrófilos PMN<sup>39</sup>; já o fentanil em altas doses modifica o funcionamento dos linfócitos T e dos linfócitos B<sup>35</sup>.

A anestesia com halotano ou enflurano deprime o quimiotaxismo<sup>21, 23</sup> e a atividade fagocitária

ria dos neutrófilos PMN<sup>32</sup>. Já o óxido nitroso administrado a voluntários não modifica a resposta ao teste cutâneo no pós-operatório imediato<sup>36</sup> nem o funcionamento dos linfócitos T<sup>40</sup>.

As alterações endócrino-metabólicas têm um papel importante nas modificações da defesa imunológica. O aumento da epinefrina pode ser responsável pelo aumento da quimiotaxia dos neutrófilos PMN observado "in vivo" com o óxido nitroso<sup>39</sup>, já que o efeito inverso foi constatado "in vitro"<sup>21</sup>. O estresse pode também ser responsável pela depressão dos linfócitos T observado nos recém-nascidos cujas mães não se beneficiaram da analgesia durante o trabalho de parto<sup>41</sup>. A anestesia peridural com bupivacaína não altera nem o funcionamento dos monócitos<sup>33</sup> nem dos linfócitos T<sup>33, 34</sup>.

O aumento do cortisol em resposta ao trauma cirúrgico é bloqueado pela anestesia peridural<sup>33, 34</sup>, que poderá explicar a ausência dos efeitos inibidores sobre os monócitos e linfócitos T. Entretanto, durante anestesia com fentanil em altas doses, ocorre uma depressão dos linfócitos T e B sem alteração na secreção do cortisol<sup>35</sup>.

Nenhum efeito inibidor direto dos anestésicos sobre a função do complemento foi relatado, assim como sobre a secreção do interferon.

### Anestesia e infecção

A infecção e a septicemia pós-operatória constituem ainda as principais causas de morbidade e de mortalidade nos pacientes cirúrgicos. É extremamente perturbador reconhecer que até pouco tempo não dispúnhamos de metodologia adequada para definir o risco de ocorrência de septicemia no pós-operatório. A monitorização imunológica está entre os mais recentes avanços aplicados no tratamento dos pacientes cirúrgicos.

A gravidade de uma infecção pós-operatória depende de três fatores: o sítio, a virulência do germe infectante e a defesa imunológica do paciente. A existência de depressão imunológica em alguns pacientes após cirurgia já está bem conhecida. Os fatores que favorecem esta depressão são múltiplos e incluem: existência de traumatismo ou queimadura, desnutrição, câncer ou presença de septicemia. Certas substâncias são também imunossupressoras.

Os determinantes da infecção são os microorganismos que produzem a infecção, o meio ambiente no qual a infecção ocorre e os mecanismos de defesa do hospedeiro, existindo uma interação contínua entre estes fatores. Em pacientes inter-

nados há uma quebra dessa interação como modificações ambientais, tais como uso de equipamentos para soluções venosas, sondas, drenos, ferida e alterações das defesas do hospedeiro.

Os mecanismos de defesa contra a infecção são representados pela resposta sistêmica que incluem: a resposta humoral (anticorpo), o complemento, as células fagocitárias e o sistema imunológico de mediação celular. Estes componentes agem em conjunto de maneira coordenada para controlar a infecção.

O uso de testes cutâneos de hipersensibilidade retardada como uma avaliação "in vivo" da competência imunológica revelou-se útil para identificar os pacientes que correm risco de apresentarem infecção e mortalidade pós-operatória<sup>40</sup>. Os testes cutâneos, além de identificarem os pacientes com risco de infecção, conseguiram também identificar aqueles com anormalidades na defesa do hospedeiro<sup>43</sup>. Esses dados indicam que o terceiro determinante da infecção, a defesa do hospedeiro, desempenha um papel importante no aparecimento da infecção pós-operatória e que essas anormalidades podem ser previstas e identificadas.

Complicações infecciosas continuam sendo um dos maiores problemas na morbidade pós-operatória. Existe um aumento na evidência de que qualquer problema relacionado à defesa do hospedeiro tem um papel importante no desenvolvimento de complicações infecciosas no pós-operatório. A defesa do hospedeiro pode estar diminuída por problemas de má nutrição, doenças graves ou exposição prolongada à anestesia e ao trauma cirúrgico.

Imunocompetência é um mecanismo de múltiplos componentes os quais protegem o corpo contra substâncias ou organismos e envolvem um mecanismo de imunidade específica e um mecanismo de imunidade não específica. A imunidade não específica é a primeira linha de defesa e consiste de componentes humorais e celulares e agem sem prévia exposição ao microorganismo invasor. Os componentes humorais incluem o sistema complemento, mediadores da inflamação e as células fagocitárias. A ativação do complemento resulta num aumento da permeabilidade capilar, atração dos fagócitos, aumento da fagocitose e neutralização intracelular das bactérias. A imunidade específica consiste dos linfócitos, dos quais o linfócito B produz anticorpo resultando em reação humoral e linfócito T que pode sensibilizar as células em contato com o antígeno.

Ainda que no animal a correlação entre a administração de um anestésico e a gravidade de infecção bacteriana<sup>44</sup> ou viral<sup>43</sup> seja fortemente

suspeitada, não existe nenhum estudo no homem que permita atribuir a uma ou mais substância anestésica o aparecimento de uma infecção pós-operatória ou o agravamento de uma infecção em curso. A morfina e bupivacaína<sup>4,5</sup>, o halotano, enflurano e isoflurano<sup>4,6</sup> exercem uma atividade bacteriostática "in vitro" sobre numerosos germes.

A imunodepressão está associada não só a um aumento na incidência de infecção, mas também a uma incidência elevada de tumores cancerosos. Não está determinado se esta imunodepressão é causa ou conseqüência dos tumores. Existe alguns estudos que evidenciam o aumento da incidência de metástases pulmonares em ratos expostos ao tiopental<sup>4,7</sup>, mas este efeito não foi encontrado com o halotano<sup>4,8</sup> que não tem atividade cancerígena<sup>4,9</sup>, entretanto ele agrava a imunodepressão no rato com câncer<sup>5,0</sup>. Parece provável que o eventual risco de disseminação pode ser contrabalançado pela ação antimitótica das drogas anestésicas<sup>5,1</sup>.

Imbeloni L E — Anestesia e o sistema imunológico.

Os problemas imunológicos durante a anestesia e a cirurgia são responsáveis pela depressão de ambos os mecanismos de defesa imunológica (defesa específica e não específica), proporcionando aos pacientes mais infecções e disseminação de tumores.

Complicações infecciosas da cirurgia continuam a ser o maior fator de morbidade pós-operatória. Estudos da defesa do hospedeiro e a possibilidade de modificações pelos anestésicos têm importante implicação clínica. Este trabalho conclui que a anestesia isoladamente tem pequeno efeito "in vivo" nos vários mecanismos imunológicos comparado com a cirurgia. A imunodepressão pós-operatória é relacionada ao grau de trauma cirúrgico. Os mecanismos básicos que levam à imunodepressão pós-operatória é desconhecido. Não existem dados correlacionando as mudanças cirúrgicas nos vários mecanismos imunológicos e a ocorrência de infecção pós-operatória. Apesar do elevado número de estudos sobre a influência da anestesia e cirurgia na imunocompetência, não existe nenhuma implicação confirmada na prática anestésica diária até o presente momento.

Unitermos: **COMPLICAÇÕES:** infecções pós-operatórias; **SISTEMA IMUNOLÓGICO**

Concluimos, em contraste com o grande número de trabalhos "in vitro" demonstrando que certas doses anestésicas são capazes de induzirem depressão imunológica, existem poucos estudos "in vivo" correlacionando a imunocompetência com a ocorrência de complicações infecciosas no pós-operatório. A importância do papel da anestesia na depressão imunológica pós-operatória observada em alguns pacientes é, provavelmente, pequena em relação ao papel do traumatismo e da patologia que desencadeou o ato operatório. O papel dos anestésicos no desencadear de infecção pós-operatória ou na disseminação de tumores malignos não foi jamais confirmada no homem.

Assim como a imunidade não específica, a implicação clínica da combinação de anestesia e cirurgia induzindo mudanças na imunidade específica são especulativas e merecem estudos mais detalhados no futuro. Nenhuma implicação na prática anestésica diária pode ser incriminada até o momento em relação ao risco infeccioso e carcinogênico do pós-operatório.

Imbeloni L E — La anestesia y el sistema inmunológico.

Los problemas inmunológicos durante la anestesia y la cirugía son responsables por la depresión de ambos mecanismos de defensa inmunológica (defensa específica y no específica), proporcionando a los pacientes más infecciones y diseminación de tumores.

Complicaciones infecciosas de la cirugía continúan a ser el mayor factor de morbilidad posoperatoria. Los estudios de la defensa del hospedero y la posibilidad de modificación por los anestésicos tiene importante implicación clínica. Este trabajo concluye que la anestesia isoladamente tiene un pequeño efecto "in vivo" en los varios mecanismos inmunológicos comparado con la cirugía. La inmunodepresión posoperatoria es relacionada al grado de trauma cirúrgico. Los mecanismos básicos que llevan a la inmunodepresión posoperatoria es desconocido. No existen datos correlacionando los cambios cirúrgicos en los mecanismos varios inmunológicos y la ocurrencia de infección posoperatoria. A pesar del elevado número de estudios sobre la influencia de la anestesia y cirugía en la inmunocompetencia, no existe ninguna implicación confirmada en la práctica anestésica diaria hasta el presente momento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Walton B — Anaesthesia, surgery and immunology. *Anaesthesia* 1978; 33: 322-348.
2. Kehlet H, Wandal J H, Hjortasé N C — Influence of anesthesia and surgery on immunocompetence. *Reg Anesth* 1982; 7: 68-75.
3. McLoughlin G A, Wu A V, Saparoshetz I, Niremberg R, Mannick J A — Correlation between energy and a circulating immunosuppressive factor following major surgical trauma. *Ann Surg* 1979; 190: 297-304.
4. Kehlet H — The modifying effect of general and regional anesthesia on the endocrine-metabolic response to surgery. *Reg Anesth* 1982; 7: 38-48.
5. Rem J, Brandt M R, Kehlet H — Prevention of postoperative lymphopenia and granulocytosis by epidural analgesia. *Lancet* 1980; i: 283-285.
6. Horjortsé N C, Andersen T, Frøsig F, Neumann P, Rogon E, Kehlet H — Failure of epidural analgesia to modify postoperative depression of delayed hypersensitivity. *Acta Anaesth Scand* 1984; 28: 128-131.
7. Walton B — Effects of anaesthesia and surgery on immuno status. *Br J Anaesth* 1979; 51: 37-43.
8. Boyde E M — Post-anesthetic leucocytosis. *Can Med Ass J* 1936; 34: 159-163.
9. Slade M S, Simmons R L, Yunis E, Greenberg L J — Immunosuppression after major surgery in normal patients. *Surgery* 1975; 78: 363-372.
10. Bruce D L — Halothane inhibition of phytohemagglutinin-induced transformation of lymphocytes. *Anesthesiology* 1972; 36: 201-204.
11. Jubert A V, Lee E T, Hersh E M e col. — Effects of surgery, anesthesia and intraoperative blood loss on immunocompetence. *J Surg Res* 1973; 15: 399-403.
12. Forbes A R — Halothane depresses mucociliary flow in the trachea. *Anesthesiology* 1976; 45: 59-63.
13. Annis P, Landa J F, Lichtiger M — Effects of atropine on velocity of tracheal mucus in anesthetised patients. *Anesthesiology* 1976; 44: 74-77.
14. Sachner M A, Landa J F, Hirsch J, Zapata A — Pulmonary effects of oxygen breathing. A six hours study in normal men. *Ann Int Med* 1975; 82: 40-44.
15. Donovan A J — The effect of surgery on reticuloendothelial function. *Arch Surg* 1967; 94: 247-250.
16. Alexander J W — Effect of thermal injury upon early resistance to infections. *J Surg Res* 1968; 8: 129-131.
17. McCabe W P, Rebuch J W, Kelly A P, Ditmars D M — Leucocytic response as a monitor of immunosuppression in burn patients. *Arch Surg* 1973; 106: 155-159.
18. Cullen B F, Haschke R H — Local anesthetic inhibition of phagocytosis and metabolism of human leucocytes. *Anesthesiology* 1974; 40: 142-146.
19. Hahn-Pederson J, Sorensen H, Kehlet H — Complement activation during surgical procedures. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 66-68.
20. Salo M — Effects of atropine-pethidine premedication on peripheral blood lymphocytes. *Acta Anaesth Scand* 1977; 21: 517-520.
21. Stanley T H, Hill G E, Portas M R, Hogan N A, Hill H R — Neutrophil chemotaxis during and after general anesthesia and operation. *Anesth Analg* 1976; 55: 668-673.
22. Duncan P G, Cullen B F, Calverly R, Smith N T, Eger E I, Bone R — Failure of enflurane and halothane anesthesia to inhibit lymphocyte transformation in volunteers. *Anesthesiology* 1976; 45: 661-665.
23. Hill G E, Stanley T H, Lunn J K e col. — Neutrophil chemotaxis during halothane and halothane-N<sub>2</sub>O anesthesia in man. *Anesth Analg* 1977; 56: 696-702.
24. Salo M — Effect of anaesthesia and open-heart surgery on lymphocyte response to phytohaemagglutinin and conconavalin-A. *Acta Anaesth Scand* 1978; 22: 471-479.
25. Schutte M, DeCamelli R, Murphy P, Sadove M, Gewurz H — Effects of anaesthesia, surgery and inflammation upon host defense mechanisms: I. Effects upon the complement system. *Int Arch Allergy App Immunol* 1975; 48: 706-720.
26. Wingard D W, Lang R, Humphrey L J — Effect of anesthesia on immunity. *J Surg Res* 1967; 7: 430-433.
27. Cohen P J — Response of human immunoglobulins to halothane anesthesia and surgery. *Fed Proc* 1972; 32: 534-537.
28. Werner M, Odenthal D — Serum protein changes after gastrectomy: a model of acute phase reactions. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 302-306.
29. Cooper A J, Irvine J M, Turnbull A R — Depression of immunological response due to surgery. *Immunology* 1974; 27: 393-396.
30. Espanol T, Todd G B, Soothill J F — The effect of anaesthesia on the lymphocyte response to phytohaemagglutinin. *Clin Exp Immunol* 1974; 18: 73-76.
31. Cullen B F, Van Belle G — Lymphocyte transformation and changes in leucocyte count: effects of anesthesia and operation. *Anesthesiology* 1975; 43: 563-569.
32. Cullen B F, Hume R B, Chretien P B — Phagocytosis during general anesthesia in man. *Anesth Analg* 1975; 54: 501.
33. Hole A — Effect of general anesthesia and epidural anesthesia on some monocyte and lymphocyte functions during and after surgery. *Reg Anesth* 1982; 7: 575-579.
34. Hole A — Per and postoperative monocyte and lymphocyte functions: effects of sera from patients operated under general or epidural anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 1984; 28: 287-291.
35. Eskola J, Salo M, Viljanen M K, Ruuskanen O — Impaired B lymphocyte function during open-heart surgery: effects of anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 1984; 56: 333-338.
36. Garen C, Lesourd B, Stoupak M P, Chigot J P, Clot J P, Ghesquière F, Moulias M, Mourrot N, Olivero de Rubiana J P, Viars P — La multipuncture au cours des anesthésies à l'halothane. *Technique dans les interventions chirurgicales mineures*. *Anest Analg* (Paris) 1981; 38: 669-673.
37. Rosenfeld A, Handzel Z T, Konichezky S, Levin S, Soroker D — Cell mediated immune suppression due to alfatesin in short term anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1983; 30: 522-525.
38. Wilson R D, Priano L L, Traber D L, Sakai H, Daniels J C, Ritzmann S E — An investigation of possible immunosuppression from ketamine and 100 per cent oxygen in normal children. *Anesth Analg* 1971; 50: 464-469.
39. Hill G E, English J B, Stanley T H, Kawamura R, Loeser E A, Hill H R — Nitrous oxide and neutrophil chemotaxis in man. *Br J Anaesth* 1978; 50: 555-556.
40. Moudgdill G C, Gordon J, Forrest J B — Comparative effects of volatile anaesthetic agents and nitrous oxide on human leucocyte chemotaxis in vitro. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 631-637.
41. Hollmen A, Kouvalaine K — Effect of segmental epidural analgesia on changes in peripheral blood leucocyte counts, lymphocyte

- subpopulations and in vitro transformation in healthy parturients and their newborns. *Gynecol Obstet Invest* 1984; 17: 202-207.
42. Pietsch J B, Meakins J L, MacLean L D — The delayed hypersensitivity response: application in clinical surgery. *Surgery* 1977; 82: 349-355.
  43. Duncan P G, Cullen B F, Pearsall N N — Anesthesia and the modification of response to infections in mice. *Anesth Analg* 1976; 55: 776-781.
  44. Mougill G C — Influence of halothane on mortality from murine hepatitis virus. *Br J Anaesth* 1973; 45: 1236.
  45. Rosenberg P H, Renkonen O V — Antimicrobial activity of bupivacaine and morphine. *Anesthesiology* 1985; 62: 178-179.
  46. Brunschede H — Bacterial growth in the presence of anesthetic agents. *Anesthesiology* 1982; 57: A232.
  47. Lundy J, Lovett E J, Conran P — Pulmonary metastases, a potential biologic consequence of anesthetic induced immunosuppression by thiopental. *Surgery* 1977; 82: 254-256.
  48. Lundy J, Lovett E J, Hamilton S, Conran P — Halothane, surgery, immunosuppression and artificial pulmonary metastases. *Cancer* 1978; 41: 827-830.
  49. Baden J M, Mazze R I, Wharton R S, Rice S A, Kosek J C — Carcinogenicity of halothane in Swiss/ICR mice. *Anesthesiology* 1979; 51: 20-26.
  50. Lewis R E, Cruse J M, Hazelwood J — Halothane induced suppression of cell mediated immunity in normal and tumor bearing C3H/He mice. *Anesth Analg* 1980; 59: 666-671.
  51. Telser A, Hinkley R E — Cultured neuroblastoma cells and halothane effects on cell growth and macromolecular synthesis. *Anesthesiology* 1977; 46: 102-111.