



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO ESPECIAL

Níveis plasmáticos de interleucina-10 e óxido nítrico em resposta a duas taxas de fluxo em anestesia com desflurano

Dilek Kalayci^a, Bayazit Dikmen^a, Murat Kaçmaz^b, Vildan Taşpınar^a,
Dilşen Örnek^{a,*} e Özlem Turan^a

^a Departamento de Anestesia e Reanimação, Ankara Numune Training and Research Hospital, Ankara, Turquia

^b Kırıkkale University, Departamento de Bioquímica Médica, Kırıkkale, Turquia

Recebido em 27 de fevereiro de 2013; aceito em 10 de junho de 2013

Disponível na Internet em 3 de junho de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Anestesia geral;
Interleucina;
Cirurgia;
Óxido nítrico;
Desflurano

Resumo

Objetivo: este estudo investigou os níveis plasmáticos de interleucina-10 e óxido nítrico após cirurgia para determinar se há correlação entre essas duas variáveis e se diferentes taxas de fluxo de anestesia com desflurano influenciam as concentrações de interleucina-10 e óxido nítrico na circulação.

Materiais e métodos: quarenta pacientes, entre 18 e 70 anos de idade, estado físico ASA I-II, programados para tireoidectomia foram incluídos no estudo.

Intervenções: os pacientes foram divididos em dois grupos para receber dois fluxos diferentes de anestesia com desflurano: fluxo alto (Grupo FA) e fluxo baixo (Grupo FB).

Mensurações: amostras de sangue foram colhidas no início (t_0) e final (t_1) da cirurgia e após 24 h (t_2). Os níveis plasmáticos de interleucina-10 e óxido nítrico foram medidos usando um ensaio imunossorvente ligado à enzima um estojo de reagentes de Griess, respectivamente. Os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios foram avaliados.

Resultados: não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação aos níveis de interleucina-10 níveis nos tempos de medição. Os níveis de interleucina-10 aumentaram igualmente em ambos os grupos nos tempos t_1 e t_2 em comparação com as concentrações no pré-operatório. Em ambos os grupos, as concentrações circulantes de óxido nítrico estavam significativamente reduzidas nos tempos t_1 e t_2 em comparação com as concentrações no pré-operatório. No entanto, o valor de óxido nítrico foi menor no Grupo FA que no Grupo FB no t_2 . Não houve correlação entre os níveis de IL-10 e óxido nítrico.

* Autor para correspondência.

E-mail: dilsenpinar@yahoo.com (D. Örnek).

Conclusão: o uso clínico de dois fluxos diferentes em anestesia com desflurano pode aumentar os níveis de interleucina-10 tanto no Grupo FA quanto no Grupo FB; os níveis das concentrações circulantes de óxido nítrico estavam significativamente reduzidos nos tempos t_1 e t_2 em comparação com as concentrações no pré-operatório; contudo, 24 h após a cirurgia, esses níveis estavam maiores no Grupo FB em relação ao Grupo FA. Não foi detectada correlação entre os níveis de interleucina-10 e óxido nítrico.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

General anesthesia;
Interleukin;
Surgery;
Nitric oxide;
Desflurane

Plasma levels of interleukin-10 and nitric oxide in response to two different desflurane anesthesia flow rates

Abstract

Objective: This study investigated interleukin-10 and nitric oxide plasma levels following surgery to determine whether there is a correlation between these two variables and if different desflurane anesthesia flow rates influence nitric oxide and interleukin-10 concentrations in circulation.

Materials and methods: Forty patients between 18 and 70 years and ASA I–II physical status who were scheduled to undergo thyroidectomy were enrolled in the study.

Interventions: Patients were allocated into two groups to receive two different desflurane anesthesia flow rates: high flow (Group HF) and low flow (Group LF).

Measurements: Blood samples were drawn at the beginning (t_0) and end (t_1) of the operation and after 24 h (t_2). Plasma interleukin-10 and nitric oxide levels were measured using an enzyme-linked-immunosorbent assay and a Griess reagents kit, respectively. Hemodynamic and respiratory parameters were assessed.

Results: There was no statistically significant difference between the two groups with regard to interleukin-10 levels at the times of measurement. Interleukin-10 levels were increased equally in both groups at times t_1 and t_2 compared with preoperative concentrations. For both groups, nitric oxide circulating concentrations were significantly reduced at times t_1 and t_2 compared with preoperative concentrations. However, the nitric oxide value was lower for Group HF compared to Group LF at t_2 . No correlation was found between the IL-10 and nitric oxide levels.

Conclusion: Clinical usage of two different flow anesthesia forms with desflurane may increase interleukin-10 levels both in Group HF and Group LF; nitric oxide levels circulating concentrations were significantly reduced at times t_1 and t_2 compared with preoperative concentrations; however, at 24 h postoperatively they were higher in Group LF compared to Group HF. No correlation was detected between interleukin-10 and nitric oxide levels.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Sabe-se que a resposta imune contra a cirurgia é benéfica para os mecanismos de defesa do corpo, cicatrização da ferida e prevenção da formação de anticorpos contra os tecidos.^{1,2} As citocinas desempenham um papel importante no controle e modulação das reações do organismo contra anticorpos e agentes estranhos, bem como nas respostas inflamatórias locais e sistêmicas ao regular as interações intercelulares. A maioria das citocinas secretadas a partir do sistema imunológico é interleucina e sua função principal é estimular as células do sistema imunológico.³ Existe um equilíbrio constante entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. Em estudos *in vivo* e *in vitro*, técnicas e agentes anestésicos demonstraram ter influência sobre a produção de citocinas.^{4,5} Porém, não existe um número suficiente de estudos sobre a influência de desflurano na

liberação de citocinas.⁶ Interleucina-10 (IL-10), conhecida como o factor inibidor da síntese de citocinas, é um dos mais potentes agentes imunossupressores. Há relato de alteração das produções de IL-10 e NO durante o trauma cirúrgico e anestésico.⁷ Acredita-se que a IL-10 também pode ser um factor importante na regulação do mecanismo do NO.⁸

NO é produzido no endotélio vascular a partir de L-arginina como resposta a uma estimulação física e dos receptores, pela síntese de óxido nítrico (NOS), que é conhecida por ser uma enzima dependente de cálcio/calmodulina.⁹ NO é um composto radical por ter um único elétron ímpar em sua camada externa. NO não é tóxico em concentrações baixas. O papel importante desempenhado pelo NO no controle da função cardiovascular, neurotransmissão e pressão arterial,¹⁰ também é observado no sistema imunológico.¹¹ Há relato de que os agentes

voláteis inibem a NOS endotelial e neuronal ao inibirem a mobilização intracelular de cálcio.¹¹

Anestesia com fluxo baixo é uma técnica que está ganhando popularidade porque consome menos gás anestésico, tem custo baixo e reduz a poluição ambiental. Até onde sabemos, não há nenhum estudo sobre a relação entre anestesia com fluxo baixo e liberação de citocinas.

O objetivo deste estudo foi investigar as concentrações plasmáticas de NO e IL-10 no período perioperatório e avaliar se diferentes taxas de fluxo de anestesia com desflurano podem influenciar as respostas sistêmicas de NO e IL-10. Além disso, exploramos a possibilidade de uma correlação entre as concentrações circulantes de NO e IL-10.

Materiais e métodos

Quarenta pacientes eutireoideos, estado físico ASA I-II, agendados para tireoidectomia, foram incluídos no estudo após a aprovação do Comitê de Ética de nossa instituição e obtenção de consentimento informado assinado pelos pacientes. Os critérios de exclusão foram idade < 25 ou > 75 anos; gravidez; insuficiência renal e hepática; doença oncológica; infecção, incluindo a infecção pelo HIV; disfunção imunológica e tratamento com compostos nitroderivados ou drogas imunossupressoras. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos, usando a técnica de envelope lacrado.

Os pacientes que não receberam pré-medicação foram levados para o centro cirúrgico e monitorados com medidas de frequência cardíaca, pressão arterial não invasiva e saturação de oxigênio (Julian Plus, Drager, Lübeck, Alemanha). O acesso intravenoso foi obtido com cateter de calibre 18 no dorso da mão, e a indução da anestesia foi realizada.

A indução da anestesia foi feita com 1–2 µg/kg de fentanil (Fentanyl, Janssen-Cilag, Bélgica) e 2–3 µg/kg de propofol (Pofol, Dongkook, Pharm. Co. Ltd., Coreia) até que o reflexo ciliar desapareceu. O relaxamento muscular foi obtido com 0,1 mg/kg de brometo de vecurônio (Norcuron, Organon, Oss, Holanda).

O Grupo FA ($n=20$) recebeu desflurano a 6-8% (Suprane, Baxter, EUA), em uma mistura de 2 L/min de O₂ + 2 L/min de ar no intraoperatório, enquanto o Grupo FB ($n=20$) recebeu uma mistura de 1,4 L/min de O₂ + 3,0 L/min de ar por 10 min seguida por uma redução de 0,5 L/min de O₂ + 0,5 L/min de ar em fluxo de gás fresco, enquanto desflurano a 6-8% foi administrado durante toda a operação, independente da taxa de fluxo. Os pacientes de ambos os grupos foram devidamente extubados. As concentrações de propofol usadas para a indução e de fentanil usadas para a indução e manutenção foram registradas.

Os valores de frequência cardíaca, pressão arterial (mmHg), saturação de oxigênio (%), concentração inspirada de oxigênio (%) (FiO₂), concentração inspirada de desflurano (%) (FiDes), taxa expirada de desflurano (%), concentração alveolar mínima (CAM) e CO₂ expirado (%) (et CO₂) foram monitorados e registrados nos minutos 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75 e 90 do período intraoperatório e após a extubação.

A temperatura dos pacientes foi mantida a 36 °C e a do centro cirúrgico a 25 °C, aproximadamente. Os pacientes de ambos os grupos receberam 75 mg de diclofenaco sódico por

via intramuscular para controle da dor no pós-operatório e 4 mg de ondansetron por via intravenosa para profilaxia de náusea e vômito 30 min antes do final da operação.

As amostras de sangue foram centrifugadas a 1.500 × g durante pelo menos 10 min e as amostras de soro transferidas para tubos Eppendorf para armazenagem a 80 °C até a mensuração de IL-10 e NO. Os níveis séricos de IL-10 foram medidos usando o teste ELISA sanduíche fase sólida (Human IL-10 Immunoassay Kit; Biosource International Inc., Camarillo, CA, EUA). A curva de calibração foi preparada com padrões de IL-10 de 1, 7,8, 15,6, 31,25, 62,5, 125, 250, 500 pg/mL. Os resultados são expressos como pg/mL. Os níveis de nitrito/nitrato foram medidos como descrito por Tsuei et al.⁸ Nitrato foi reduzido a nitrito com vanádio (III) e os níveis de nitrito medidos com o uso de reagentes Griess, os quais refletem a quantidade total de nitrato e nitrito na amostra. Diluições em série de 0,5-250 µM de nitrato de sódio (Merck, Alemanha) foram usadas como padrões e os resultados expressos como µmol/L.

As análises estatísticas foram realizadas com o programa SPSS 13 para Windows. Os resultados foram expressos como média ± DP e número de pacientes. A diferença estatística entre os níveis de IL-10 e NO, as variáveis contínuas adquiridas por medição, o consumo de drogas e duração da anestesia e da operação foram analisados com o teste-*t* independente, enquanto os dados das variáveis categóricas foram avaliados com o teste do qui-quadrado. A correlação entre as alterações do NO e IL-10 nos diferentes tempos avaliados foi realizada por meio do coeficiente de correlação de Bravais-Pearson. As diferenças estatísticas entre as médias dos valores dos parâmetros hemodinâmicos, saturação, FiO₂, FiDes, concentração expirada de desflurano e CAM foram avaliadas com o teste-*t* dependente. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo em todas as análises.

Resultados

As características dos pacientes dos dois grupos, bem como das anestésias e durações das cirurgias estão resumidas na [tabela 1](#). Não houve diferenças significantes entre os dois grupos. As concentrações de propofol e fentanil administradas no Grupo FA foram 163,00 ± 25,77 mg, 123,75 ± 42,51 µg e Grupo FB 165,00 ± 29,46 mg, 151,25 ± 44,77 µg ($p=0,821$, $p=0,054$, respectivamente). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre frequência cardíaca, pressão arterial média, saturação de oxigênio, concentração de oxigênio inspirado e os valores et CO₂ ($p > 0,05$).

O grupo fluxo alto (Grupo FA) apresentou FiDes (%) significativamente nos minutos 5, 10 e 20 e concentrações (%) expiradas de desflurano significativamente mais elevadas ([fig. 1](#)). Os valores da CAM foram superiores em todos os tempos medidos, exceto aos 30 min no grupo fluxo alto ($p > 0,05$).

As concentrações plasmáticas de IL-10 mostraram elevação significativa no t_1 e t_2 em relação aos valores basais. Não foi observada nenhuma diferença significativa no que diz respeito à média dos valores de IL-10 entre os dois grupos ao longo do tempo de estudo ([fig. 2](#)).

Tabela 1 Características dos pacientes, duração da cirurgia e tipo de fluxo de anestesia

	Grupo FA (n=20)	Grupo FB (n=20)	p
Idade (anos)	43,25 ± 14,54	44,65 ± 11,17	0,735
Altura (cm)	167 ± 12	168 ± 15	0,200
Peso (kg)	63,95 ± 12,31	69,25 ± 10,91	0,158
Gênero (F/M)	15/5	14/6	0,500
ASA I/II	15/5	13/7	0,366
Duração anestesia (min)	128,15 ± 21,23	114,25 ± 28,34	0,087
Duração da cirurgia (min)	114,65 ± 21,43	99,25 ± 28,34	0,060

Dados expressos como média ± DP ou número de pacientes.

As concentrações circulantes de NO estavam significativamente reduzidas nos tempos t_1 e t_2 em comparação com o tempo no préoperatório em ambos os grupos. Além disso, houve uma diferença significativa entre os grupos FA e FB com relação à média dos valores de NO registrados no tempo t_2 (fig. 3). O valor de NO foi menor no grupo FA em comparação com o Grupo FB no tempo t_2 .

Finalmente, descobrimos que não houve correlação entre a redução de NO circulante nos tempos t_1 e t_2 e a elevação das concentrações plasmáticas de IL-10.

Discussão

Demonstramos que em pacientes submetidos à cirurgia com anestesia geral, o uso clínico de duas formas diferentes de fluxo de anestesia com desflurano pode aumentar os níveis de IL-10 tanto no Grupo FA quanto no Grupo FB, os níveis das concentrações circulantes de NO estavam significativamente reduzidos nos tempos t_1 e t_2 em comparação com as concentrações no préoperatório, porém, estavam maiores no Grupo FB em relação ao Grupo FA em 24 h de pós-operatório. Não foi detectada correlação entre os níveis de IL-10 e de NO. Descobrimos também que o grupo com fluxo alto apresentou um FiDes significativamente maior nos

minutos 5, 10 e 20 do período intraoperatório, bem como concentrações expiradas de desflurano significativamente maiores e valores da CAM em todos os tempos medidos

O trauma cirúrgico e a anestesia são conhecidos por afetar de várias maneiras muitas funções do sistema imunológico¹². Embora a maioria dos estudos mostrem que a depressão imune observada durante o período pós-operatório pode ser decorrente principalmente do estresse relacionado à cirurgia, alguns estudos *in vitro* demonstram que os agentes anestésicos também têm um papel importante nessa depressão. Portanto, o número de estudos sobre a relação entre anestesia e sistema imunológico tem aumentado.

Há relatos de que os anestésicos voláteis suprimem a libertação de citocinas a partir de células mononucleares, reduzem a proliferação de linfócitos, provocam a apoptose de linfócitos e inibem a função dos neutrófilos de forma dependente da dose.¹²⁻¹⁵ Além disso, demonstrou-se que os anestésicos voláteis causaram a expressão do gene pró-inflamatório em macrófagos alveolares.¹⁶ Contudo, estudos sobre as influências dos anestésicos voláteis sobre a produção de citocinas relataram resultados diferentes.¹⁷⁻²⁰

Desflurano pode aumentar a expressão de citocinas pró-inflamatórias em macrófagos alveolares.^{21,22} Observou-se que desflurano produziu mais resposta pró-inflamatória em comparação com sevoflurano.²³ Além disso, desflurano é

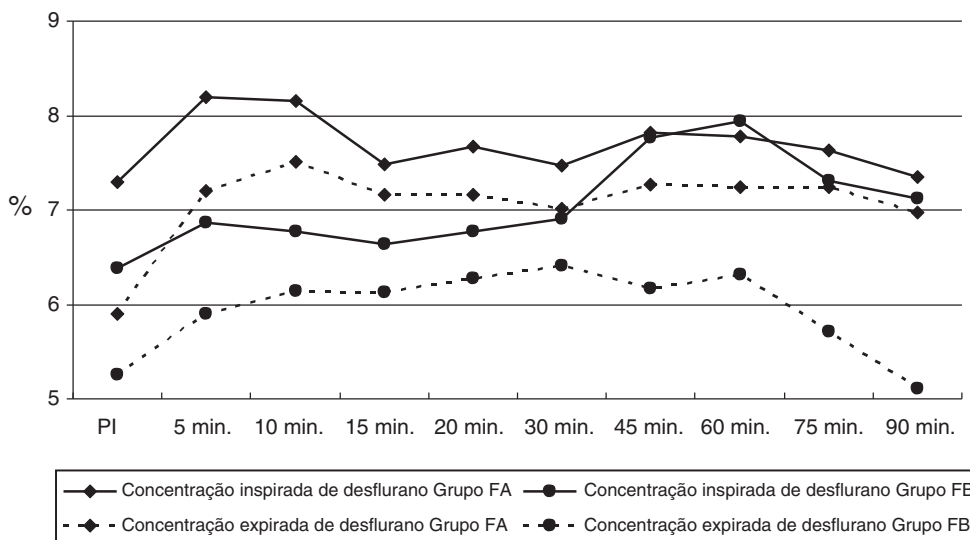
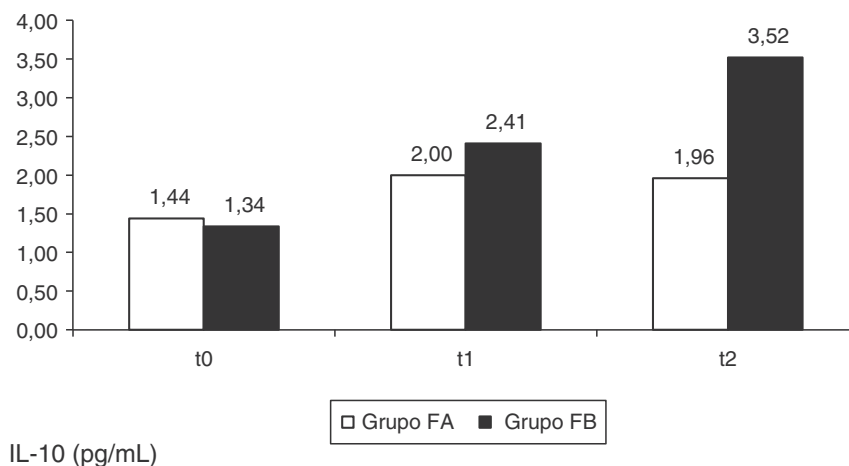


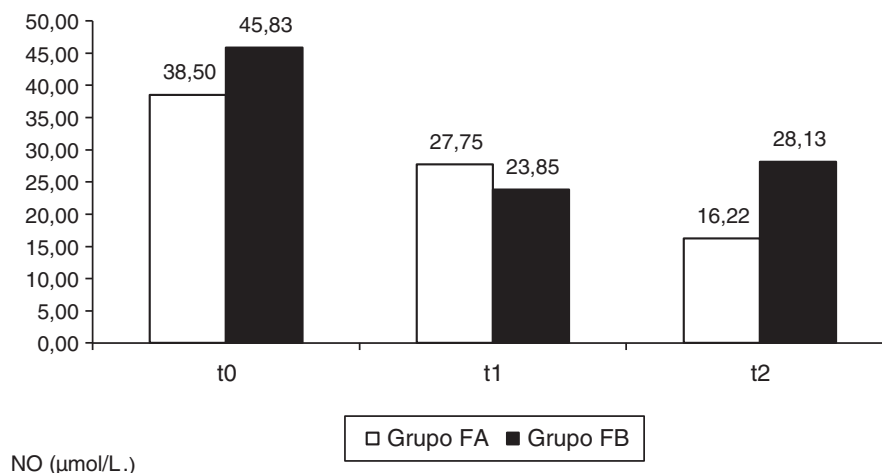
Figura 1 Concentração inspirada e expirada de desflurano nos grupos (PI: pós-intubação; Grupo FA: anestesia com fluxo alto de desflurano; Grupo FB: anestesia com fluxo baixo).



IL-10 (pg/mL)

Grupo FA; Alta anestesia desflurano fluxo, o Grupo FB; Baixo fluxo de anestesia.

Figura 2 Níveis de interleucina-10 em relação ao tempo mensurado.



NO (µmol/L.)

Grupo FA; Alta anestesia desflurano fluxo, o Grupo FB; Baixo fluxo de anestesia.

Figura 3 Níveis de óxido nítrico em relação ao tempo mensurado.

conhecido por não ter nenhum efeito sobre a libertação de IL-6 em ratos endotoxêmicos e há relato de que provoca reduções consideráveis dos níveis de outras citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-10.

Ao pesquisar os efeitos da anestesia sobre o sistema imunológico, as respostas contra as diferentes técnicas anestésicas também são estudadas.^{24,25} Embora o mecanismo definitivo da influência dos anestésicos sobre a produção de citocina seja desconhecido, sabe-se que o cálcio desempenha um papel importante na regulação de citocinas.²⁶

Até onde sabemos, não há estudo sobre a relação entre anestesia com fluxo baixo e liberação de citocinas, especialmente em relação ao fluxo baixo de desflurano e liberação de citocinas. No presente estudo, investigamos os efeitos de desflurano, administrado em duas taxas de fluxo diferentes, sobre os níveis de IL-10 e de NO.

Descobriu-se que desflurano em fluxo baixo aumentou o nível de IL-10 no final da cirurgia e relatou-se que

esse aumento foi contínuo com uma ligeira queda durante o período pós-operatório. Observou-se que desflurano em fluxo baixo elevou o nível de IL-10 no final da cirurgia, bem como que essa elevação foi contínua durante o período pós-operatório. Embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos no que diz respeito a aumentos, a elevação no grupo desflurano em fluxo baixo foi maior. Os aumentos dos níveis de IL-10 podem ter sido influenciados por vários fatores, como estresse cirúrgico, anestésicos, perda de sangue e hormônios do estresse.^{27,28}

Embora existam estudos indicando que desflurano provoca um aumento maior de citocinas pró-inflamatórias, no presente estudo, desflurano elevou os níveis de citocinas anti-inflamatórias em ambos os grupos e contribuiu de forma positiva para o equilíbrio pró-inflamatório/anti-inflamatório. Essa influência foi mais acentuada no grupo com taxa baixa de anestesia, o que pode ser secundário à geração de mais condições fisiológicas do trato

respiratório pela anestesia com baixo fluxo. No entanto, mais estudos enfocando a influência de desflurano sobre as citocinas anti-inflamatórias e, em particular, estudos que avaliem os efeitos da anestesia com baixo fluxo sobre a liberação de citocinas são necessários.

As alterações observadas nas concentrações de IL-10 e NO durante a anestesia e o trauma cirúrgico levantam a questão sobre a existência ou não da influência de IL-10 sobre o metabolismo do NO. No estudo de Ochoa et al., descobriu-se que níveis elevados de IL-10 têm um papel importante na produção de NO após o trauma, o que foi associado à atividade da arginase.²⁶ Enquanto em um estudo a relação entre IL-10 e NOS foi demonstrada em modelos animais sépticos sob cirúrgico estresse,²⁷ nenhuma correlação foi encontrada entre IL-10 e NO em outro estudo.⁷

Enquanto NO basal é necessário para muitas funções normais do organismo, o NO liberado após estimulação pode levar a vários danos. TNF- α , IL-4, IL-10 e fator de indução de diferenciação de macrófagos inibem a NOS induzida.²⁹ Diante de trauma, a síntese é reduzida por causa do aumento da ativação de arginase I extra-hepática. Níveis reduzidos de NO permitem a manutenção do fluxo sanguíneo nos órgãos pós-trauma.²⁷ Durante o período pós-operatório, os níveis reduzidos de NO na circulação podem ser secundários a vários fatores. Fujioka et al. propuseram que a hipoperfusão pode levar a defeitos da produção de NO e descobriram no período pós-operatório valores séricos mais baixos de nitrito e nitrato em pacientes submetidos a cirurgia de grande porte.³⁰

A síntese de NO a partir de macrófagos é a primeira resposta contra bactérias. A administração de lipopolissacarídeos (LPS) mostrou promover a produção de NO em ensaios com animais.³¹ Em um estudo semelhante, após a indução de sepse, a concentração urinária de nitrato aumentou e os níveis plasmáticos de arginina diminuíram.³² NO é sintetizado a partir de L-arginina pela NOS. A função mais importante do NO produzido por iNOS é induzir um efeito citotóxico sobre as células tumorais. Além de sua influência antimicrobiana, NO também desempenha um papel na produção de citocinas, apoptose e transdução de sinais.³³

NO é uma molécula importante que também participa do processo anestésico e contribui para mecanismos de ação relacionados a certos agentes anestésicos. Enquanto NO desempenha um papel na transmissão sináptica excitatória via glutamato, a inibição da transmissão excitatória pode suprimir ou influenciar a produção de NO.³⁴

Johns et al. mostraram que a administração precoce de inibidores da síntese de NO reduz o valor da CAM de halotano.²⁷ Halotano, isoflurano e sevoflurano demonstraram inibir a endotelial,³⁵ juntamente com a neurotransmissão mediada por NMDA e NOS neuronal em ratos.^{36,37} NO desempenha um papel significativo na regulação do tônus vascular. Halotano, enflurano, isoflurano e sevoflurano demonstraram reduzir o nível de relaxantes dependentes do endotélio.^{38,39} No estudo de Blaise descobriu-se que halotano, de forma lenta mas notável, suprime o relaxamento induzido por NO exógeno.⁴⁰ Halotano demonstrou atenuar as alterações hemodinâmicas causadas por inibidores da NOS, enquanto isoflurano demonstrou ter um efeito menor nesse aspecto em comparação com halotano.⁴¹ Wei et al. relataram que isoflurano preveniu

alterações na pressão arterial e resistência vascular cerebral induzida por inibidores da NOS.⁴²

Tschaikovsky et al. relataram que halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano e desflurano reduziram a produção de nitrito de forma dependente da dose e do tempo,¹¹ e observaram uma quantidade maior de produção de nitrito devido ao uso combinado de LPS + TNF- α em comparação com o uso único. Boost et al. mostraram que desflurano aumentou a liberação de NO dos macrófagos alveolares.⁶

Neste estudo, NO apresentou uma diminuição ao final da operação no grupo com fluxo baixo, que ainda estava presente em 24 h de pós-operatório, enquanto NO exibiu uma redução ao final da operação, mas começou a subir novamente após 24 h de pós-operatório.

Os resultados do presente estudo sugerem que desflurano, semelhante a outros anestésicos voláteis, reduz a liberação de NO. Essa conclusão não é consistente com o estudo de Boost et al. que mostrou que desflurano aumentou a liberação de NO.⁶ Essa inconsistência pode ser decorrente da diferença entre os tempos de mensuração, pois em nosso estudo, o nível de NO em 24 h de pós-operatório ficou próximo do valor basal no grupo com fluxo baixo.

Delogu et al. conduziram um estudo com propofol-fentanil e sevoflurano e descobriram um aumento do nível de IL-10 e uma diminuição do nível de NO no pós-operatório; nenhuma correlação foi relatada entre as alterações.⁷ Na presente investigação, não conseguimos demonstrar qualquer relação entre IL-10 e NO circulantes em ambos os grupos testados.

Em conclusão, neste estudo desflurano sozinho aumentou os níveis plasmáticos de IL-10 em pacientes. Porém, a taxa de fluxo de desflurano não alterou os níveis de IL-10. Desflurano sozinho diminuiu os níveis de NO em pacientes. Além disso, a taxa de fluxo de desflurano alterou os níveis de NO. Também não houve relação ligando o aumento de IL-10 circulante com a produção alterada de NO. Esses resultados sugerem que a iNOS também é influenciada por outros fatores além da IL-10.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Stevenson GW, Hall SC, Rudnick S, et al. The effect of anaesthetic agents on the human immune response. *Anaesthesiology*. 1990;72:542-52.
2. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992;36:201-20.
3. Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M, et al. *Med Sci*. 1998;18:77-83.
4. Crozier TA, Müller JE, Quittkat D, et al. Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 1994;72:426.
5. Pirttkangas CO, Salo M, Mansikka M, et al. The influence of anaesthetic technique upon the immune response to hysterectomy: a comparison of propofol infusion and isoflurane. *Anaesthesia*. 1995;50:1056-61.
6. Boost AK, Hofstetter C, Flondor M, et al. Desflurane differentially affects the release of proinflammatory cytokines in plasma and bronchoalveolar fluid of endotoxemic rats. *Int J Mol Med*. 2006;17:1139-44.

7. Delogu G, Antonucci A, Signore M, et al. Plasma levels of IL-10 and nitric oxide under two different anaesthesia regimens. *Eur J Anaesth.* 2005;22:462–6.
8. Tsuei BJ, Bernard AC, Shane MD, et al. Surgery induces human mononuclear cell arginase I expression. *J Trauma.* 2001;51:497–502.
9. Galley H, Nelson LR, Webster NR. Anaesthetic agent decreases the activity of nitric oxide synthase from human polymorphonuclear leucocytes. *Br J Anaesth.* 1995;75:326–9.
10. Galley HF. Anaesthesia and the nitric oxide-cyclic GMP pathway in the central nervous system. *Br J Anaesth.* 2000;84:141–3.
11. Tschaikowsky K, Ritter J, Schroppe K, et al. Volatile anaesthetics differentially affect immunostimulated expression of inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology.* 2000;92:1093–102.
12. Kelbel I, Weiss M. Anaesthetics and immune function. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2001;14:685–769; Moudgil GC, Allan RB, Russell RJ, Wilkonson PC. Inhibition by anaesthetic agents of human leucocyte locomotion towards chemical attractants. *Br J Anaesth.* 1997;49:97–105.
13. Moudgil GC. Effect of premedicants, intravenous anaesthetic agents and local anaesthetics on phagocytosis in vitro. *Can Anaesth Soc J.* 1981;28:597–602.
14. Brand JM, Kirchner H, Poppe C, et al. The effects of general anaesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;83:190–4.
15. Matsuoka H, Kurusawa S, Horunouchi T, et al. Inhalation anaesthetics induce apoptosis in normal peripheral lymphocytes in vitro. *Anesthesiology.* 2001;95:1467–72.
16. Giraud O, Seince PF, Rolland C, et al. Halothane reduces the early lipopolysaccharide-induced lung inflammation in mechanically ventilated rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2278–86.
17. Goto Y, Ho SL, McAdoo J, et al. General versus regional anaesthesia for cataract surgery: effects on neutrophil apoptosis and postoperative proinflammatory state. *Eur J Anaesthesiol.* 2000;17:474–80.
18. Schneemilch CE, Hachenberg T, Ansorge S, et al. Effects of different anaesthetic agents on immune cell function in vitro. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22:616–23.
19. Bahadır B, Başgül E, Çeliker V, et al. Halotan, İzofluran ve Sevofluran anesteziyerinin immune yanıtı etkisi. *Anestezi Dergisi.* 2003;11:260–4.
20. Kotani T, Hashimoto H, Sessler DI, et al. Intraoperative modulation of alveolar macrophage function during isoflurane and propofol anaesthesia. *Anesthesiology.* 1998;89:1125–30.
21. Mitsuhashi H, Shimizu R, Yokoyama MM. Suppressing effects of volatile anaesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Immunopharmacol.* 1995;17:529–34.
22. Koksall GM, Sayilgan C, Gungor G, et al. Effects of sevoflurane and desflurane on cytokine response during tympanoplasty surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:835–9.
23. Schilling T, Kozian A, Kretzschmar M, et al. Effects of propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one-lung ventilation. *Br J Anaesth.* 2007;99:368–75.
24. Schneemilch CE, Hachenberg T, Ansorge S, et al. Effect of 2 anaesthetic techniques on the postoperative pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine response and cellular immune function to minor surgery. *J Clin Anesth.* 2005;17:517–27.
25. Blerkman D, Jones MV, Harrison NL. The effects of four general anaesthetics on intracellular [Ca] in cultured rat hippocampal neurons. *Neuropharmacology.* 1995;34:541–51.
26. Ochoa JB, Bernard AC, Mystry SK, et al. Trauma increases extrahepatic arginase activity. *Surgery.* 2000;127:419–26.
27. Johns RA, Moscick JC, Difazio CA. Nitric oxide synthase inhibitor dose-dependently and reversibly reduces the threshold for halothane anaesthesia. A role for nitric oxide in mediating consciousness? *Anesthesiology.* 1992;77:779–84.
28. Kato M, Honda I, Suzuki H, et al. Interleukin-10 production during upper abdominal surgery. *J Clin Anaesth.* 1998;10:184–8.
29. Davies MG, Fulton GC, Hagen PO. Clinical biology of nitric oxide. *Br J Surg.* 1995;82:1598–610.
30. Fujioka S, Mizumoto K, Okada K. A decreased serum concentration of nitrite/nitrate correlates with an increased plasma concentration of lactate during and after major surgery. *Surg Today.* 2000;30:871–4.
31. Oudonhoven IM, Klaassen HL, lapre JA, et al. Nitric oxide-derived urinary nitrate as a marker of intestinal bacterial translocation in rats. *Gastroenterology.* 1994;107:47–53.
32. Komarov AM, Reddy MN. Effect of septic shock on nitrate, free aminoacids, and urea in murine plasma and urine. *Clin Biochem.* 1998;31:107–11.
33. Gunneth CA, Chu Y, Heistad DD, et al. Vascular effects of LPS in mice deficient in expression of the gene for inducible nitric oxide synthase. *Am J Physiol.* 1998;275:H416–21.
34. Galley HF, Le Cras AE, Logan SD, et al. Differential nitric oxide synthase activity, cofactor availability and cGMP accumulation in the central nervous system during anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2001;86:388–94.
35. Nakamura K, Terasako K, Toda H, et al. Mechanisms of inhibition of endothelium-dependent relaxation by halothane, isoflurane, and sevoflurane. *Can J Anaesth.* 1994;41:340–6.
36. Pearce RA, Stringer JL, Lothman EW. Effect of volatile anaesthetics on synaptic transmission in the hippocampus. *Anesthesiology.* 1989;71:591–8.
37. Yamamoto T, Shimoyama N, Mizuguchi T. Nitric oxide synthase inhibitor blocks spinal sensitization induced by formalin injection into the rat paw. *Anesth Analg.* 1993;77:886–90.
38. Muldoon SM, Hart JL, Bowen KA, et al. Attenuation of endothelium-mediated vasodilatation by halothane. *Anesthesiology.* 1988;68:31–7.
39. Uggeri MJ, Proctor GJ, Johns RA. Halothane, enflurane, and isoflurane attenuate both receptor and non-receptor mediated EDRF production in rat thoracic aorta. *Anesthesiology.* 1992;76:1012–7.
40. Blaise GA. Effect of volatile anaesthetic agents on endothelium dependent relaxation. In: Blanck TJJ, Wheeler DM, editors. Mechanisms of anaesthetic action in skeletal, cardiac, and smooth muscle. *Advances in experimental medicine and biology*, vol. 301. New York: Plenum Press; 1991. p. 229–35.
41. Greenblatt EP, Loeb AL, Longnecker DE. Endothelium dependent circulatory control: a mechanism for the differing peripheral vascular effects of isoflurane versus halothane. *Anesthesiology.* 1992;77:1178–85.
42. Wei HM, Weiss HR, Sinha AK, et al. Effects of nitric oxide synthase inhibition on regional cerebral blood flow and vascular resistance in conscious and isoflurane anaesthetized rats. *Anesth Analg.* 1993;77:880–5.