

Citocinas e Anestesia *

Cytokines and Anesthesia

João Batista Santos Garcia, TSA¹, Adriana Machado Issy, TSA², Rioko Kimiko Sakata, TSA²

RESUMO

Garcia JBS, Issy AM, Sakata RK - Citocinas e Anestesia

Justificativa e Objetivos - Vários trabalhos têm abordado as citocinas que podem ser estimuladas e liberadas por lesão cirúrgica, trauma, infecção, inflamação e câncer. Níveis elevados circulantes das citocinas parece ter implicações no aparecimento de complicações e retardo da recuperação pós-operatória de pacientes. O objetivo da presente revisão é resumir as informações hoje disponíveis sobre citocinas.

Conteúdo - As citocinas são moléculas polipeptídicas produzidas por uma grande variedade de células e parecem não ter função na homeostase, sob condições normais. Esses mediadores são responsáveis por respostas locais ou sistêmicas, gerando alterações imunológicas, metabólicas, hemodinâmicas, endócrinas e neurais. Podem ativar respostas biológicas benéficas, como estimulação da função antimicrobiana, cicatrização de feridas, mieloestimulação e mobilização de substratos. No entanto, a secreção abundante de citocinas está associada a efeitos deletérios como hipotensão arterial, falência de órgãos e morte.

Conclusões - Ao concluir esta revisão, fica evidente que as citocinas desempenham um papel de fundamental importância como mediadores de respostas metabólicas, hormonais, imunológicas e hematológicas, que há potencial terapêutico com o bloqueio de sua expressão e que a anestesia pode interferir de alguma forma na sua ativação. No entanto, muitas perguntas não estão ainda respondidas e estudos devem ser realizados nos próximos anos buscando esclarecer as ações das citocinas não só para a experimentação mas também para a prática clínica.

UNITERMOS - CITOCINAS

SUMMARY

Garcia JBS, Issy AM, Sakata RK - Cytokines and Anesthesia

Background and Objectives - Cytokines can be stimulated and released by surgical injury, trauma, infection, inflammation and cancer. High cytokine circulating levels may lead to complications and delay of postoperative recovery. This study review and summarizes available information on cytokines.

Contents - Cytokines are polypeptide molecules produced by a wide variety of cells, which seem not to play a role in homeostasis under normal conditions. These mediators are responsible for local or systemic responses and produce immune, metabolic, hemodynamic, endocrine and neural changes. They may activate beneficial biologic responses, such as antimicrobial function stimulation, wound healing, myelostimulation and substrate mobilization. However, abundant cytokine secretion is associated to deleterious effects, such as hypotension, organ failure and death.

Conclusions - In closing this review, it is clear that cytokines have a fundamental role as metabolic, hormonal, immune and hematological response mediators; that there is a therapeutic potential for their expression block; and that anesthesia may interfere in their activation. However, several questions are still to be answered and further studies are needed to explain cytokine actions not only for experimental, but also for clinical purposes.

KEY WORDS - CYTOKINES

INTRODUÇÃO

Vários trabalhos, especialmente na última década, têm abordado de forma cada vez mais substancial as citocinas e suas implicações nas mais variadas áreas do conhecimento médico.

Após as primeiras pesquisas que mostraram fatores protéicos produzidos por linfócitos (daí o nome linfocinas), sucedeu-se a purificação, caracterização e individualização de

citocinas sintetizadas principalmente por leucócitos que agiam primariamente em outros leucócitos (daí o nome interleucinas). Através do refinamento de técnicas, envolvendo clones moleculares, foi possível mais recentemente identificar, de forma precisa, a estrutura e propriedades desse grupo de proteínas, cujo melhor termo para defini-las é "citocinas". Tal expressão pode ser empregada para se referir a qualquer mediador que atue como um sinal entre as células, sem levar em consideração o tipo celular.

Citocinas são moléculas polipeptídicas solúveis de baixo peso molecular, na maioria glicosiladas, produzidas por uma grande variedade de células que parecem não ter função na homeostase sob condições normais, mas que podem ser estimuladas e liberadas (inclusive precocemente) por lesão cirúrgica, trauma, infecção, inflamação e câncer¹.

As células que mais comumente produzem citocinas são: monócitos, macrófagos, mastócitos, fibroblastos, células B e T, células endoteliais, ceratinócitos, células musculares lisas, células do parênquima gastrointestinal e do estroma endometrial, além de células de neoplasias^{1,2}.

As citocinas podem ser classificadas genericamente como fatores de necrose tumoral (FNT), interleucinas (IL), interferons (IFN) e fatores de estimulação de colônias. Os FNT e as

* Recebido da (**Received from**) Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP- EPM), São Paulo, SP

1. Pós-Graduando da UNIFESP, Professor Adjunto de Anestesiologia da UFMA (Universidade do Maranhão)
2. Professora Adjunta de Anestesiologia da UNIFESP

Apresentado (**Submitted**) em 20 de abril de 2001
Aceito (**Accepted**) para publicação em 23 de julho de 2001

Correspondência para (**Mail to**):
Dra. Rioko Kimiko Sakata
Rua Três de Maio, 61/51 - Vila Clementino
04044-020 São Paulo, SP

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2002

IL são mediadores de respostas na inflamação, nas infecções e sepses. Os INFs e fatores de estimulação de colônias têm suas ações nos sistemas hematopoiético (como a regulação da ativação, crescimento e diferenciação de leucócitos) e na modulação de respostas imunes (como a ativação de células inflamatórias em resposta ao reconhecimento de antígenos) ².

Numerosas citocinas têm sido identificadas e catalogadas, como FNT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, Fator de Ativação Plaquetária (FAP) e IFN.

O objetivo da presente revisão é resumir as informações hoje disponíveis sobre citocinas especialmente relacionadas à dor e às técnicas anestésicas.

PROPRIEDADES DAS CITOCINAS

As citocinas diferem dos hormônios endócrinos porque são produzidas por diversos tipos de células e por exercerem a maioria de seus efeitos localmente ou através de comunicação "célula a célula". Quando produzidas em excesso, agem como hormônios, alcançando a corrente sanguínea. A resposta de uma célula à determinada citocina depende da concentração local do peptídeo, bem como do tipo de célula, sendo que uma mesma citocina pode agir em vários tipos celulares, expressando respostas diferentes e pode ter, em uma mesma célula, múltiplos efeitos ^{1,3}.

Esses mediadores são responsáveis por respostas locais ou sistêmicas, gerando alterações imunológicas, metabólicas, hemodinâmicas, endócrinas e neurais. Podem ativar respostas biológicas benéficas, como estimulação da função antimicrobiana, cicatrização de feridas, mieloestimulação e mobilização de substratos. No entanto, a secreção abundante de citocinas está associada a efeitos deletérios como hipotensão arterial, falência de órgãos e morte ⁴.

As citocinas são extremamente potentes (agem em concentrações picomoleculares) e, com frequência, influenciam na síntese e na ação de outras citocinas ³.

Essas substâncias agem ligando-se a receptores específicos que estão na superfície da membrana das células-alvo. Esta ligação causa alterações intracelulares através da ativação de vias de transdução que envolvem, na maioria das vezes, fosforilação. O sinal inicial da citocina é amplificado por sistemas do tipo segundo mensageiro, em que se incluem o AMP-c, a fosfocinase A, as fosfolipases e outros. Esse processo é importante para a proliferação e indução de mudanças qualitativas e quantitativas na expressão genética, responsável pela modulação de respostas locais e sistêmicas das citocinas ¹.

Há vários tipos de receptores de citocinas agrupados em famílias, como os receptores de imunoglobulinas, de interferons e do fator de crescimento neuronal. Outros são semelhantes ao receptor α -adrenérgico (estrutura helicoidal em sete alfa-hélices) e há os que funcionam como proteínas ligantes de transporte. A afinidade do receptor-citocina é variável, podendo uma citocina ser qualificada para mais de uma família ³.

Fatores de Necrose Tumoral (Caquetina, Caquexina)

O FNT existe sob a forma de dois polipeptídeos antigenicamente diferentes, que são o FNT- α e o FNT- β . É produzido primariamente por macrófagos, mas uma grande variedade de outras células estão associadas à sua produção, como monócitos, células de Kupffer, mastócitos e linfócitos ⁵⁻⁷.

A resposta biológica máxima do FNT ocorre com ocupação de pequeno número de receptores, em torno de 5 a 10% ⁸. A meia-vida plasmática do FNT é curta, de 14 a 18 minutos no ser humano, com metabolismo hepático, trato gastrointestinal e rins. O mais potente estímulo para liberação dessa citocina na corrente sanguínea é a endotoxina ⁷, podendo ser detectada precocemente após o início de uma infecção sistêmica ⁹. Também é observada no plasma de pacientes com câncer, em agressões térmicas, em rejeição de transplante renal e insuficiência hepática fulminante ¹⁰.

É um pirogênio endógeno, agindo no eixo hipotálamo-hipofisário ¹¹, possuindo ações imunoestimulatórias importantes no combate à invasão por microorganismos, provocando a liberação de neutrófilos, produção de superóxidos, lisozimas e ativação de macrófagos (que participam da inibição da replicação viral intracelular).

O FNT está relacionado a alterações metabólicas, como aumento no transporte transmembrana de glicose, glicogenólise, estimulação de degradação protéica nos músculos esqueléticos e elevação de triglicérides e ácidos graxos livres plasmáticos, resultando em hiperlipidemia com exagerada perda de gordura corporal, observada em infecções e outros processos catabólicos. Provoca ainda a diminuição dos níveis séricos de ferro e zinco. Clinicamente, causa profunda anorexia e contribui para o desenvolvimento de caquexia ^{2,6}. O FNT estimula a coagulação na superfície endotelial, aumenta a permeabilidade vascular ¹², além de agir como fator de crescimento, estimulando a proliferação de microvasos e fibroblastos, dessa forma interferindo na cicatrização.

Interleucina - 1

A IL-1 também é encontrada sob duas formas distintas bioquimicamente (IL-1 α e IL-1 β), sendo que ambas as moléculas ativam o mesmo receptor e compartilham várias atividades biológicas. A forma predominante é a IL-1 β ¹³.

A IL-1 é sintetizada principalmente a partir de monócitos e macrófagos, além de várias outras células, como ceratinócitos, células endoteliais, neutrófilos e linfócitos B ¹³. Como o FNT, a meia-vida circulante desta citocina é curta, de aproximadamente 6 a 10 minutos ¹⁰.

O estímulo primário para liberação de IL-1 é a endotoxina, mas o FNT e a própria IL-1 podem estimular sua produção ^{6,13}. Seus níveis circulantes estão aumentados em pacientes sépticos, queimados, portadores de artrite reumatóide, em processo de rejeição de transplante, após circulação extracorpórea, em crianças com púrpura e na síndrome de Kawasaki ¹⁴⁻¹⁹.

É um pirogênio endógeno ²⁰ que aumenta a síntese de prostaglandina E2 no hipotálamo e está envolvida no desenvolvi-

mento de anorexia. Estimula significativamente a mielopoiese de forma direta e indireta através de fatores de crescimento mielopoieticos. Tem efeitos metabólicos, particularmente no balanço de proteínas hepáticas, promovendo proteólise no músculo esquelético com liberação de aminoácidos. Induz diminuição dos níveis séricos de ferro e zinco por aumentar a liberação de proteínas que se ligam a esses minerais, bem como pela estimulação de sua captação pelo sistema reticuloendotelial hepático^{2,3,10}.

Interleucina-6

Foi inicialmente descrita como interferon- β 2, fator estimulador de hepatócito, fator de diferenciação de células B e fator de crescimento de hibridoma/plasmocitoma, sendo o nome IL-6 proposto em 1986/87. O consenso em relação à uniformidade da nomenclatura ocorreu em dezembro de 1988, tendo sido o nome IL-6 recomendado durante encontro da Academia de Ciências de New York/Fundação Nacional de Pesquisa para o Câncer²¹⁻²³.

A IL-6 é uma glicoproteína, composta por 212 aminoácidos, com massa molecular entre 20-30 kDa, produzida por muitos tipos celulares, sendo suas maiores fontes os monócitos e os macrófagos, as células endoteliais e os fibroblastos, especialmente nas respostas inflamatórias^{14,23,24}.

Várias linhagens de células tumorais estão associadas à produção espontânea desta citocina, como no caso de mielomas, leucemias, mixomas, astrocitomas, glioblastomas, osteossarcomas e carcinomas (vesical, epidermóide, uterino e renal)^{21,24-26}.

A IL-6 foi detectada no líquido e no líquido sinovial durante infecção bacteriana e viral do sistema nervoso central e artrite inflamatória, o que leva a crer que outras células do tipo astróglia, micróglia e sinoviócitos podem ser fontes de IL-6 durante inflamação local^{9,27,28}.

Em monócitos e macrófagos, a biossíntese de IL-6 pode ser estimulada especialmente por toxina bacteriana, mas há produção de IL-6 a partir de monócitos periféricos após estimulação por IL-1. Em fibroblastos e células endoteliais, as citocinas endógenas IL-1 e FNT α , desempenham um papel importante na produção de IL-6, agindo através de dois sistemas de segundo-mensageiro: proteína-cinase-C e AMP cíclico. Então, a IL-1 e o FNT α seriam responsáveis pela amplificação dos efeitos biológicos de IL-6²⁹⁻³³.

A administração intraventricular de IL-1 em animais de experimentação provocou secreção de IL-6, com detecção de níveis elevados desta citocina no plasma, indicando que o cérebro pode eficientemente induzir a síntese de IL-6, mostrando a existência de uma via de ligação entre o encéfalo e a periferia, explicando como doenças confinadas ao sistema nervoso central provocam resposta imunológica sistêmica³⁴.

Há um receptor específico para IL-6, que é melhor definido como um complexo formado por uma estrutura protéica receptora de peso molecular de 80kd (IL-6r) e uma glicoprotéica transdutora (gp-130). A IL-6 apresenta baixa afinidade por IL-6r, mas na presença de gp-130, a afinidade torna-se

alta, havendo dimerização dessa proteína, que parece ser um passo inicial importante para a transdução^{35,36}.

Níveis circulantes de IL-6 podem ser detectados no trauma cirúrgico, em pacientes com sepse ou queimados, na rejeição de transplante e em pacientes com câncer ou doenças crônicas como lupus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide^{27,28,37-39}.

A IL-6 é reconhecida como a principal mediadora da síntese de proteínas hepáticas na fase aguda da reação inflamatória, sendo responsável por várias das alterações endócrinas e metabólicas observadas na resposta ao estresse cirúrgico^{21,24,40,41}.

Funciona como pirogênio endógeno e age liberando ACTH, que estimula a síntese de glicocorticóides pelas células adrenocorticais. Os corticóides por um lado aumentam o efeito das citocinas sobre a síntese de proteínas pelo fígado, mas por outro têm um efeito claramente inibidor da síntese das mesmas citocinas, funcionando como um contra-regulador⁴¹.

Tem ação na hematopoiese levando ao crescimento de células-mãe primitivas hematopoieticas^{21,23}. Está relacionada ao aumento da maturação e proliferação megacariocítica. A trombocitose observada em algumas doenças com aumento de IL-6, como artrite reumatóide e mixoma cardíaco, evidencia o papel de IL-6 como potente fator trombopoietico⁴².

A IL-6 tem ação anti-neoplásica para células tumorais mielóides e de carcinomas ovariano, mamário e renal, sugerindo um provável papel na terapia do câncer^{23,43}.

É uma das maiores citocinas circulantes nos estados catabólicos. A infusão de IL-6 recombinante humana (IL-6rh) em pacientes com câncer renal metastático provoca estado hipermetabólico, caracterizado por aumentos na temperatura corporal, no gasto energético, nas concentrações plasmáticas de noradrenalina, glucagon e cortisol, além de glicose e ácidos graxos livres. Os autores do estudo sugerem que a IL-6 é um importante mediador de respostas metabólicas e que muitos dos achados previamente descritos e atribuídos a FNT podem na verdade ser provocados pela secreção de IL-6 induzida por FNT⁴⁴.

Interleucina-10

Faz-se necessária uma alusão a esta citocina devido a seus marcantes efeitos imunossupressores, diminuindo profundamente a ativação de macrófagos, inibindo a sua capacidade de secretar interleucinas^{1,45}. Tem sido descrita como fator inibidor da síntese de citocinas¹¹. Faz a contra-regulação das respostas celulares, suprimindo a produção de PGE₂ e de citocinas pró-inflamatórias.

CITOCINAS NO TRAUMA CIRÚRGICO

O estresse cirúrgico é responsável por uma série de respostas inflamatórias e metabólicas que inclui termogênese, hiperglicemia, leucocitose, taquicardia, taquipnéia, seqüestro de líquidos, perda de proteína muscular, aumento da síntese de proteínas de fase aguda e diminuição dos níveis plasmáticos de ferro e zinco. Por muitos anos, esta resposta generali-

zada foi tida como benéfica por ser de defesa do organismo contra agressões, mas estudos recentes têm sugerido que ela pode ser excessiva e causar prejuízo orgânico⁴⁶.

Tem sido atribuído às citocinas o papel de principais mediadores dessas respostas, que se acredita envolver FNT, IL-1 e IL-6, o que não exclui, é claro, a clássica resposta dos hormônios de estresse (cortisol, catecolaminas). Níveis elevados circulantes das citocinas parecem estar implicados no aparecimento de complicações e retardo da recuperação pós-operatória de pacientes, sendo que a atenuação desse quadro estaria associada à diminuição da frequência de fatores complicadores⁴⁷.

Dentro da resposta ao distúrbio da homeostasia (aqui incluem-se operações, traumas, neoplasias, infecções e outras desordens) destaca-se a fase aguda da reação inflamatória, que consiste de reações locais e sistêmicas, no intuito de limitar a lesão tecidual, isolar e destruir microrganismos e ativar o processo de reparação necessário para restaurar o equilíbrio das funções orgânicas⁴¹.

As reações locais ocorrem no local das lesões e compreendem agregação plaquetária e formação de coágulos, vasodilatação, acúmulo e ativação de granulócitos e células mononucleares que vão liberar interleucinas. As reações sistêmicas incluem febre, alterações comportamentais (sono, menor disposição física), dor, leucocitose, aumento da velocidade de hemossedimentação, aumento da secreção de ACTH e glicocorticóides, diminuição dos níveis séricos de ferro e zinco, balanço nitrogenado negativo, ativação de complemento e da cascata de coagulação e uma dramática mudança na concentração de algumas proteínas plasmáticas, as denominadas proteínas da fase aguda, sintetizadas no fígado. Estas proteínas agem como mediadores inflamatórios das respostas imunes e podem ser consideradas marcadores das lesões teciduais, como a proteína C-reativa. Na espécie humana, na fase aguda da resposta inflamatória, há aumento dos níveis de proteína C-reativa, amilóides séricos A e P, fibrinogênio, haptoglobina, ceruloplasmina, glicoproteína ácida e diminuição de albumina e transferrina^{48,49}.

O início desse processo ocorre no local do trauma, onde macrófagos e monócitos estimulam a liberação de citocinas, especialmente IL-1 e FNT, que são consideradas interleucinas primárias. Estas por si provocam liberação de mais citocinas, em que destaca-se a IL-6, que tem sido implicada como a principal indutora da síntese das proteínas da fase aguda pelo fígado e mediadora das respostas da defesa orgânica⁴¹.

Wortel e col. (1993)⁵⁰ investigaram a resposta do organismo após operações abdominais (pancreatoduodenectomia) dosando citocinas do sangue periférico e do sangue portal, que drenava do local da operação. Houve grande aumento de IL-6 no sangue portal, com níveis significativamente menores na periferia. Não foi observado aumento significativo de FNT, mostrando que a IL-6 é a maior mediadora endógena das respostas pós-operatórias. Isto foi confirmado por outros autores^{51,52}, que postularam não haver resposta sistêmica consistente de IL-1 e FNT- α após trauma cirúrgico.

Cruickshank e col. (1990)⁵³ observaram uma associação entre a extensão do trauma e os níveis circulantes de IL-6. Pacientes submetidos a procedimentos menores como operações de varizes e tireoidectomia parcial, tiveram elevação de IL-6 significativamente menor em comparação a grandes procedimentos, como ressecções colorretais e de aneurisma de aorta. A natureza da resposta dependeu do local da lesão, sendo que intervenções extra-abdominais produziram menores níveis de IL-6 comparados às intra-abdominais, que envolvem manipulação intestinal (que pode ser um potente estímulo para liberação de IL-6). No estudo, os valores de IL-6 séricos aumentam 2 a 4 horas após a incisão, atingindo pico em 6 a 12 horas, e os autores concluíram que a IL-6 não é apenas um marcador sensível de lesão tissular, mas que também sua alteração ocorre precocemente.

Ao comparar as respostas endócrino-metabólicas e inflamatórias após colecistectomia aberta ou laparoscópica, Joris e col. (1992)⁵⁴ constataram que o aumento de IL-6 é significativamente menor no grupo laparoscópico, confirmando as observações do estudo anteriormente mencionado. Mudanças nas concentrações plasmáticas de adrenalina, noradrenalina e cortisol foram comparáveis nos dois grupos estudados, sendo que a recuperação dos pacientes foi melhor, com alta mais precoce no grupo laparoscópico. Os autores enfatizaram a associação de níveis mais baixos de IL-6 com a melhor recuperação pós-operatória⁵⁵. Uma linha semelhante de estudo foi desenvolvida, demonstrando que a colecistectomia laparoscópica provoca mudanças significativamente menores na glicose, IL-6 e proteína C-reativa, sem diferença nos níveis de cortisol e albumina⁵⁶. Foi observada menor fadiga e retorno precoce às atividades diárias no grupo vídeo-assistido, que apresentou menores níveis séricos de IL-6.

O papel das citocinas tem sido documentado em operações cardíacas⁵⁷⁻⁵⁹, especialmente as com circulação extracorpórea, em que são importantes a resposta inflamatória e a disfunção imunológica pela combinação de trauma cirúrgico intenso, hipotermia, hemodiluição e movimento das células através das membranas dos oxigenadores e dos rolamentos (que provocam lesão celular). A liberação de citocinas em resposta à inflamação nessas operações é dominada por IL-6, IL-8, IL-1 e, em menor monta, por FNT. Geralmente é uma resposta transitória e não prejudicial aos pacientes porque é contrabalanceada por uma resposta antiinflamatória, que consiste na ação de outras citocinas e mediadores. A IL-10 tem um papel fundamental nessa ação antiinflamatória, estando implicados também IL-4, IL-11, antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra), receptores solúveis de FNT (FNTsr), ACTH e cortisol, que são liberados no intuito de interagir atenuando a excessiva imunoestimulação⁶⁰.

Segundo alguns autores¹⁵, após a instalação da circulação extracorpórea, há uma redução imediata na concentração plasmática das citocinas pró-inflamatórias (explicada parcialmente pela hemodiluição); contudo, durante e após seu término, há um marcante aumento das citocinas antiinflamatórias. Essa resposta antiinflamatória começa com a liberação de IL-10 após o desclameamento da aorta e é seguida por aumento de IL-1ra e FNTsr. O conceito de "balanço de ci-

tocinas" (pró e antiinflamatórias) tem sido implicado no prognóstico dos pacientes submetidos a essas operações.

Vale a pena ressaltar que naqueles pacientes submetidos à transfusão sangüínea, os níveis de interleucinas são diferentes para as técnicas alogênica e autóloga. Grandes perdas intra ou pós-operatórias de sangue são geralmente repostas com sangue alogênico. Contudo, coletas de sangue autólogo pré-operatórias estão se tornando cada vez mais comuns, no intuito de diminuir as transfusões alogênicas, que estão relacionadas à transmissão de doenças virais e às reações imunológicas. No entanto, o sangue autólogo tem grandes concentrações de citocinas e carga de toxinas associadas à anafilaxia. Há um predomínio de IL-6 e de IL-8, indicando uma resposta inflamatória. A menor incidência dessas citocinas no sangue alogênico pode ser resultado de depressão imunológica que ocorre nesse tipo de transfusão, como documentada em um estudo em que foi observada melhora da sobrevivência de pacientes submetidos a transplantes renais previamente transfundidos, chamando atenção para um papel central das citocinas na resposta imunológica de rejeição⁶¹.

Em relação à cicatrização da ferida operatória, cabe lembrar o importante desempenho de IL-6, que tem sido implicado em quase todos os estágios desse processo. Essa interleucina induz proliferação de células T, causa migração epitelial e contribui para a resposta de fibroblastos necessária para a deposição de colágeno nos tecidos de granulação imaturos⁶². A concentração significativa de IL-6 no local da operação foi documentada, indicando que este mediador é importante para o reparo tecidual⁶³.

CITOCINAS NA SEPSE

Sepse é uma resposta inflamatória sistêmica que resulta de infecção e sua gravidade está associada à intensidade da resposta do organismo.

Um grande número de mediadores tem sido implicados na síndrome séptica, mas muitas evidências sugerem que as citocinas são fatores decisivos na sua fisiopatologia, já que a produção excessiva dessas proteínas provocam lesões teciduais que podem resultar disfunção de órgãos. Quatro citocinas têm sido fortemente ligadas a sepses: FNT- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8⁶⁴.

O FNT- α pode ser detectado no plasma de muitos pacientes sépticos, estando relacionado à febre, anormalidades hemodinâmicas, leucopenia, aumento de enzimas hepáticas, coagulopatias e à disfunção de órgãos. Concentrações plasmáticas elevadas e persistentes parecem indicar pior prognóstico⁶⁵.

IL-1 β mimetiza vários dos efeitos biológicos de FNT- α , causando febre, alterações hemodinâmicas, anorexia, mal-estar, artralgia, cefaléia e neutrofilia. Estudos mostram que a IL-1 β encontra-se elevada em alguns pacientes sépticos e que pode estar relacionada com gravidade, mas não com mortalidade⁶⁴.

A IL-6 também tem sido detectada na sepse e associada a pior prognóstico⁶⁵. Foi relacionada ao aumento na temperatura corporal, na frequência cardíaca, no lactato sérico, na escala APACHE II (que avalia a gravidade do quadro) e à diminuição na pressão arterial e na contagem de plaquetas, parecendo ser o melhor indicador da ativação da cascata de citocinas e da previsão de subsequente disfunção de órgãos e morte⁶⁶.

IL-8 é uma citocina com funções quimiotáticas e sua função primária é ativar e atrair neutrófilos para os locais de inflamação. Autores encontraram níveis aumentados de IL-8 no plasma e no lavado bronco-alveolar de pacientes com síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) associada à pneumonia grave, confirmando a associação de altos níveis dessa citocina com acúmulo de neutrófilos nos alvéolos⁶⁷. Outros encontraram concentrações elevadas de IL-8 em pacientes sépticos e as correlacionou com mortalidade⁶⁸. Uma complexa ação de citocinas está associada à fisiopatologia da sepse e um bloqueio de sua cascata de ativação parece ser uma alternativa promissora de tratamento. Estratégias anti-citocinas, como uso de anticorpos anti-FNT e antagonistas de receptor de IL-1 têm sido estudadas. Entretanto, não têm mostrado resultados consistentes⁶⁹.

CITOCINAS E DOR

A sensibilização de nociceptores causando hiperalgesia é um denominador comum para dor de várias origens. Para que isso ocorra é necessário a liberação de mediadores, que formam uma ligação entre as agressões celular e tecidual e o desenvolvimento de manifestações inflamatórias locais e sistêmicas. As citocinas são reconhecidas como mediadoras capazes de fazer essa ligação⁷⁰.

A participação do sistema imunológico é fundamental, pois muitos eventos periféricos que induzem hiperalgesia ativam células imunes que, por si, liberam citocinas pró-inflamatórias. Estas estimulam terminações nervosas periféricas, com condução do impulso para o corno dorsal da medula espinhal e encéfalo⁷¹.

Em animais, FNT- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 causam hiperalgesia, sendo que FNT- α tem um papel inicial, ativando a cascata de liberação de citocinas⁷². Essa ativação seria responsável pela hiperalgesia mediada por prostaglandinas, o que não é confirmado por alguns autores⁷³.

É interessante ressaltar a hipótese de que terminações aferentes vagais são ativadas por citocinas periféricas, provocando aumento de citocinas cerebrais, conseqüentes à ativação aferente do núcleo do trato solitário. As vias descendentes originárias dessa área são responsáveis pelo desencadeamento de várias formas de hiperalgesia. IL-1, produzida pelas células de Kupffer, ligar-se-iam a células glômicas de paragânglios abdominais, que formariam sinapses com os terminais aferentes vagais responsáveis pela chegada das informações ao sistema nervoso central^{71,73}. Como as citocinas não atravessam a barreira hematoencefálica, pois são grandes moléculas protéicas lipofóbicas, a hipótese vaginal é bem atraente, mas outros mecanismos têm sido pro-

postos para tentar explicar como impulsos periféricos chegam ao encéfalo. Uma possibilidade é a ligação a receptores do endotélio vascular cerebral, seguida de passagem para regiões periventriculares, com liberação de neuromediadores⁷⁴.

Em relação à hiperalgesia que se observa após lesões de nervos, há descrição de liberação de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos, que invadem o local da agressão. Outras células envolvidas, como as de Schwann e glias podem também produzir FNT, IL-1 e IL-6. Os fagócitos têm sido responsabilizados pelas alterações de sensibilidade e atividade neural aberrante espontânea que se observa nesses casos⁷¹.

Algumas substâncias capazes de inibir a hiperalgesia induzida pela inflamação, como corticosteróides, capsaicina, anti-inflamatórios não-esteróides e morfina também podem inibir a síntese e liberação de citocinas⁷⁵⁻⁷⁸.

Uma vez que a liberação de citocinas está relacionada com hiperalgesia, o bloqueio dessas substâncias tem sido apresentado como uma possível estratégia de tratamento da dor⁷⁹. Drogas anti-inflamatórias supressoras de citocinas (AISC) estão sendo estudadas e uma delas, SKF 86002, tem mostrado atividade analgésica em modelos de dor aguda e crônica, sugerindo que esses fármacos podem vir a ser uma nova opção analgésica para uso clínico⁸⁰.

CITOCINAS E TÉCNICAS ANESTÉSICAS

Várias técnicas anestésicas têm sido estudadas no intuito de verificar sua influência na resposta ao estresse cirúrgico há muitos anos, principalmente examinando o papel da propagação dos impulsos aferentes e a resposta do neuro-eixo. Os investigadores estavam concentrados nas respostas dos clássicos hormônios endócrinos, o que fez com que as citocinas e sua importância nas respostas aos traumas teciduais fossem ignoradas por muito tempo.

Atualmente, há diversos trabalhos na literatura buscando estabelecer uma correlação entre as citocinas, especialmente as pró-inflamatórias (com destaque para IL-6) e técnicas anestésicas, mais freqüentemente a anestesia peridural, bem como opióides através de diferentes vias.

Naito e col. (1992)⁸¹ dosaram os níveis plasmáticos de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cortisol e citocinas em pacientes submetidos à pancreatoduodenectomia e à prótese total de quadril unilateral, anestesiados somente com anestesia geral ou com anestesia geral associada a peridural, atingindo T2-T4. A associação da anestesia peridural atenuou quase completamente a resposta de ACTH e cortisol, não sendo observadas mudanças significantes nos níveis de IL-6 e FNT- α em pacientes que receberam prótese de quadril. Na operação abdominal, tanto ACTH e cortisol como as citocinas permaneceram elevados com a associação de peridural que não foi capaz de suprimir efetivamente a resposta ao estresse. Os autores sugeriram que não somente impulsos aferentes neurais oriundos do local da operação mas também elevados níveis de FNT e IL-6 estimulam a secreção de ACTH e cortisol, causando grande alteração du-

rante a pancreatoduodenectomia, que a anestesia peridural, mesmo torácica, não foi suficiente para bloquear.

Schulze e col. (1992)⁸² avaliaram pacientes submetidos a ressecções colorretais, divididos aleatoriamente para receber analgesia pós-operatória com morfina e acetaminofeno (G-1) ou metilprednisolona, raquianestesia, peridural com morfina e indometacina (G-2). Dor e febre pós-operatória foram eliminados no grupo 2, além de melhor recuperação dos parâmetros pulmonares e da mobilidade. A proteína-C reativa, a IL-6 e a PGE2 aumentaram em ambos os grupos, mas foram significativamente menores no grupo 2. Os autores atribuíram estes efeitos à ação anti-inflamatória do glicocorticóide e indometacina e ao uso de intenso bloqueio neural.

Estudando ainda a capacidade da anestesia peridural em atenuar a resposta ao estresse perioperatório, alguns autores⁸³ não observaram diferença significativa nas concentrações de hormônios (catecolaminas e cortisol) e de FNT, IL-1 e IL-6 entre os grupos de pacientes submetidos a operações de aorta abdominal sob anestesia geral seguida de analgesia pós-operatória com morfina, por via venosa, e anestesia geral combinada com peridural, seguida de analgesia pós-operatória com morfina peridural. Esses resultados confirmam estudo anterior em histerectomias, em que a associação de bloqueio peridural também não afetou as concentrações plasmáticas de IL-6⁸⁴.

Em anestesia obstétrica, um estudo demonstrou que os níveis de IL-6 aumentaram independentemente do tipo de anestesia, seja ela geral ou peridural, durante a realização de cesarianas, sendo que no parto vaginal essa elevação foi maior⁸⁵. Segundo os autores, no trabalho de parto prolongado, o esforço excessivo está relacionado ao aumento da produção de IL-6, bem como o estresse psicológico e as mudanças na contratilidade do miométrio (que pode ser fonte de IL-6).

Crozier e col. (1994)⁸⁶ estudaram mulheres submetidas à histerectomia abdominal, sob anestesia inalatória com isoflurano e óxido nítrico (G1) ou anestesia venosa total com alfentanil e propofol (G2). As interleucinas 1 e 6 e o cortisol foram dosados desde antes da indução até 6 horas depois do término da operação. As concentrações de IL-1 não alteraram durante o estudo, enquanto que as de IL-6 e do cortisol ficaram elevadas mais precocemente no grupo-1, em que se observaram níveis plasmáticos médios também maiores. Embora a IL-1 tenha um papel nas reações às lesões orgânicas, o estudo mostrou apenas alteração leve após o trauma cirúrgico. Segundo os autores, pode haver uma secreção local de IL-1, insuficiente para causar aumento no sangue periférico, mas que pode agir estimulando a produção de IL-6 que, por sua vez, aumentou após um discreto atraso, de acordo com a cinética de sua síntese através de ARN mensageiro e alteração na expressão genética. Os autores concluíram que a atenuação da liberação de IL-6 (ao estresse cirúrgico) pela anestesia alfentanil-propofol em relação à inalatória pode ser um efeito direto das drogas usadas ou uma ação indireta através da alteração dos hormônios, por um efeito mediado por opióides.

Examinando ainda a influência da técnica inalatória em relação à venosa, autores compararam seus efeitos em histerectomias sob anestesia com isoflurano (G1) ou propofol e alfentanil em infusão contínua (G2), analisando o perfil não somente das citocinas pró-inflamatórias (FNT, IL-6), mas também os componentes antiinflamatórios (IL-10 e IL-1ra)¹⁶. Os níveis de FNT- α permaneceram baixos durante todo o estudo, contudo todos os pacientes tiveram significativo aumento de IL-6, IL-10 e IL-1ra, sendo os níveis de IL-6 similar nos dois grupos, enquanto IL-10 foi significativamente maior no grupo venoso. A IL-1ra não mostrou diferença significativa. Segundo os autores, este estudo mostra os componentes pró e antiinflamatórios da resposta das citocinas à operação abdominal, como também indica que a anestesia modifica o balanço dessas proteínas. Partindo do princípio de que o cálcio teria um importante papel na regulação de citocinas, de que certas linhagens celulares duplicam sua produção de IL-10 quando cultivadas em meios contendo altas concentrações desse íon e de que o propofol, mas não o isoflurano, quando adicionado a células de cultura, causa aumento imediato e transitório de cálcio intracelular (possivelmente pela liberação de estoques), os autores concluíram que a diferença na produção de citocinas entre os grupos está relacionada a mudanças nos níveis de cálcio intracelular. Outra hipótese dos autores seria que após anestesia com isoflurano, mas não com propofol, haveria diminuição na porcentagem de linfócitos T, que são células capazes de produzir IL-10. Os autores sugerem que a anestesia venosa com propofol pode promover a liberação de citocinas antiinflamatórias, enquanto que a adição de infusão de opióide pode suprimir a produção de citocinas inflamatórias, concluindo que a capacidade em manipular o balanço das citocinas através da seleção de uma técnica anestésica pode ter implicações em pacientes de alto risco, inclusive naqueles com possibilidade de falência de múltiplos órgãos.

Ainda em relação à complementação de opióide à anestesia inalatória, alguns autores examinaram os efeitos com 3 ou 15 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de fentanil nas concentrações de IL-6, IL-8, proteína C-reativa, cortisol e glicose em histerectomias, não evidenciando diferenças significantes entre os grupos⁸⁷.

Comparando altas com baixas doses de opióides em revascularização do miocárdio, autores analisaram o comportamento de IL-6, IL-8 e IL-10, não observando mudança na produção de citocina pelo tipo de anestesia⁶⁰. Entretanto, associando pequena dose de cetamina (0,25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) à anestesia geral com altas doses de fentanil em um estudo aleatório e duplo-encoberto em operações eletivas de revascularização do miocárdio, outros autores observaram marcante redução nos níveis de IL-6 imediatamente após a circulação extracorpórea e por 48 horas, sendo suas concentrações significativamente menores, em comparação ao grupo controle, por sete dias no pós-operatório⁸⁸.

A produção de cortisol durante operações pode ser suprimida por etomidato, que é uma droga indutora de uso consagrado em anestesia. Investigando a relação entre níveis de cortisol, IL-6 e uso de etomidato em pacientes submetidas à histerectomia abdominal, alguns autores evidenciaram valores

significativamente maiores de IL-6 em pacientes que receberam etomidato, em relação aos do grupo controle (que recebeu tiopental). Houve uma diferença significativa entre os grupos em relação aos níveis de cortisol sérico, que não passaram dos valores basais no grupo do etomidato até 6 horas depois de iniciados os procedimentos⁸⁹.

A infiltração subcutânea pré-operatória de bupivacaína antes da incisão cirúrgica pode reduzir a dor pós-operatória e a resposta ao estresse. Essa hipótese foi testada em um estudo de 29 pacientes submetidas à histerectomia, distribuídos aleatoriamente em três grupos: um que recebeu 30 ml de bupivacaína a 0,25% com adrenalina; outro, 30 ml de solução fisiológica e outro não recebeu infiltração antes do início da operação. IL-6 e cortisol foram medidos 72 horas depois da incisão da pele. A analgesia pós-operatória com morfina, por via venosa, foi do tipo controlada pelas pacientes. O consumo de morfina foi reduzido de forma significativa no grupo da bupivacaína, mas os valores de IL-6 e cortisol aumentaram em todos os grupos, sem diferença estatística intergrupos⁹⁰. Ao concluir esta revisão, fica claro que as citocinas desempenham um papel de fundamental importância como mediadores de respostas metabólicas, hormonais, imunológicas e hematológicas, que há potencial terapêutico com o bloqueio de sua expressão e que a anestesia pode interferir de alguma forma na sua ativação. No entanto, muitas perguntas não estão ainda respondidas e muitos estudos devem ser realizados nos próximos anos, buscando esclarecer os desafios que as citocinas têm deixado não só para a experimentação mas também para a prática clínica.

Cytokines and Anesthesia

João Batista Santos Garcia, TSA, M.D., Adriana Machado Issy, TSA, M.D., Rioko Kimiko Sakata, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Recent studies have called attention on the role of cytokines in several different areas of medical knowledge. After early investigations have showed the existence of lymphocyte-produced protean factors (hence the name lymphokines), later studies purified, characterized and individualized cytokines especially those synthesized by leucocytes and which act primarily on other leucocytes (hence the name interleukines). Through technique improvement involving molecular cloning, it was more recently possible to accurately identify structure and properties of this protein group, which is best called "cytokines". Such term may be employed to define any mediator acting as a signal between cells, regardless of cell type.

Cytokines are soluble polypeptide molecules with low molecular weight, more often glycosylated, produced by a wide variety of cells which do not seem to play a role in homeostasis in normal conditions, but which may be stimulated and released

(even early) by surgery, trauma, infection, inflammation and cancer¹.

Most common cytokine-producing cells are: monocytes, macrophages, mastocytes, fibroblasts, B and T cells, endothelial cells, keratinocytes, smooth muscle cells, gastrointestinal parenchyma and endometrial stroma cells, in addition to neoplastic cells^{1,2}.

Cytokines may be generically classified as tumor necrosis factors (TNF), interleukins (IL), interferons (IFN) and colony stimulating factors. TNF and IL are response mediators in inflammation, infection and sepsis. IFNs and colony stimulating factors act on hematopoietic systems (such as leukocyte activation, growth and differentiation regulation) and modulates the immune response (such as activation of inflammatory cells in response to antigen identification)².

Several cytokines have been identified and catalogued as TNF, IL-1 to 17, Platelet Activation Factor (PAF) e IFN.

This study aimed at reviewing and summarizing current information about cytokines, especially those related to pain and anesthetic techniques.

CYTOKINE PROPERTIES

Cytokines differ from endocrine hormones for being produced by several cell types and for acting mostly locally or by "cell to cell" communication. When excessively produced they reach blood stream and act as hormones. A cell response to a certain cytokine depends on local peptide concentration as well as on the cell type. The same cytokine may act on several cell types producing different responses; in addition, they may have multiple effects on the same cell^{1,3}. These mediators are responsible for local or systemic responses, generating immune, metabolic, hemodynamic, endocrine and neural changes. They may activate beneficial biological responses, such as antimicrobial function stimulation, wound healing, myelostimulation and substrate mobilization. However, excessive cytokine secretion is associated to deleterious effects, such as hypotension, organ failure and death⁴.

Cytokines are extremely potent (act in picomolar concentrations) and very often influence synthesis and action of other cytokines³.

These substances act by binding to specific receptors on the target-cell surface. This binding leads to intracellular changes through the activation of transducing pathways, mostly involving phosphorylation. Initial cytokine signal is amplified by second messenger-type systems, among them c-AMP, phosphokinase A, phospholipases and others. This is an important process for induction of qualitative and quantitative changes in the genetic expression responsible for cytokine local and systemic responses modulation¹.

There are several cytokine receptors grouped in families, such as immunoglobulin, interferon and neuronal growth factor receptors. Others are similar to the α -adrenergic receptor (helical structure in seven α -helices) and there are those acting as transport binding proteins. The receptor-cytokine

affinity is variable and a cytokine may have affinity for more than one family³.

Tumor Necrosis Factors (Cachectin, Cachexin)

TNFs exist as two antigenically different polypeptides, namely α -TNF and β -TNF. They are primarily produced by macrophages, but a wide variety of other cells are associated to their production, such as monocytes, Kupffer cells, mastocytes and lymphocytes⁵⁻⁷.

The maximal biological response of TNF occurs with the occupation of a small number of receptors, around 5% to 10%⁸. TNF's plasma half-life is short, from 14 to 18 minutes in humans, being metabolized in liver, GI tract and kidney. Endotoxins are the most potent stimulus for their release in the blood stream⁷, and may be early detected after the onset of a systemic infection⁹. They are also seen in the plasma of cancer patients, following thermal aggression, in kidney transplant rejection and in fatal liver failure¹⁰.

They are endogenous pyrogens acting on the hypothalamohypophysial axis¹¹, with important immunostimulating actions to fight microorganism invasion, causing neutrophil release, superoxide and lysozyme production and macrophage activation (which participate in intracellular viral replication inhibition).

TNFs are related to metabolic changes, such as glucose transmembrane transportation increase, glycogenolysis, protein breakdown in skeletal muscles and triglyceride and plasma free fatty acid increase resulting in hyperlipidemia with exaggerated body fat loss, seen in infections and other catabolic processes. They also cause a decrease in iron and zinc serum levels. Clinically, they lead to deep anorexia and contribute for the development of cachexia^{2,6}.

TNF stimulates endothelial surface coagulation, increases vascular patency¹² and acts as a growth factor stimulating the proliferation of microvessels and fibroblasts, thus impacting healing.

Interleukin-1

IL-1 is also found in two different biochemical forms (IL-1 α and IL-1 β) and both molecules activate the same receptor and share several biological activities. IL-1 β is predominant¹³.

IL-1 is primarily synthesized as from monocytes and macrophages, in addition to other cells, such as keratinocytes, endothelial cells, neutrophils and B lymphocytes¹³. Similar to TNF, circulating half-life of this cytokine is short; approximately 6 to 10 minutes¹⁰.

Endotoxin is the primary stimulator for IL-1 release, but TNF and IL-1 itself may stimulate its production^{6,13}. Its circulating levels are increased in septic, burnt, rheumatoid arthritis, transplant rejection and post-bypass patients, and in purpura and Kawasaki syndrome children¹⁴⁻¹⁹.

It is an endogenous pyrogen²⁰ that increases prostaglandin E2 synthesis in the hypothalamus and is involved in anorexia. It significantly stimulates myelopoiesis in a direct or indirect

way, through myelopoietic growth factors. It has metabolic effects, especially on liver protein balance promoting skeletal muscle proteolysis with the release of aminoacids. It induces iron and zinc serum levels decrease by increasing the release of proteins binding to those minerals, as well as by stimulating their uptake by reticuloendothelial liver system^{2,3,10}.

Interleukin-6

It has been initially described as interferon- β 2, hepatocyte-stimulating factor, B cells differentiation factor and hybridoma/plasmocytoma growth factor. The name IL-6 was proposed in 1986/87. In 1988 there has been a uniformity consensus and the name IL-6 was proposed in 1988, during the New York Science Academy/National Cancer Research Foundation Meeting²¹⁻²³.

IL-6 is a glycoprotein composed of 212 aminoacids with molecular weight between 20-30 kDa produced by several cell types being monocytes and macrophages, endothelial cells and fibroblasts its major source, especially during inflammatory responses^{14,23,24}.

Several tumor cell strains are associated to the spontaneous production of such cytokine, such as myelomas, leukemias, myxomas, astrocytomas, glioblastomas, osteosarcomas and carcinomas (vesical, epidermoid, uterine and renal)^{21,24-26}.

IL-6 has been detected in CSF and sinovial fluid during central nervous system bacterial and viral inflammation and inflammatory arthritis, making us believe that other astroglia, microglia and synoviocytes may be IL-6 sources during local inflammation^{9,27,28}.

In monocytes and macrophages IL-6 biosynthesis may be especially stimulated by bacterial toxins, but there is IL-6 production by peripheral monocytes after IL-1 stimulation. In fibroblasts and endothelial cells, endogenous cytokines IL-1 and TNF α play an important role in IL-6 production by acting through two second-messenger systems: protein-kinase-C and cyclic AMP. So, IL-1 and TNF α would be responsible for IL-6 biological effects²⁹⁻³³.

Intraventricular IL-1 in experimental animals resulted in IL-6 secretion, with high plasma levels indicating that the brain may effectively induce IL-6 synthesis and showing the existence of a binding pathway between the encephalon and periphery, thus explaining how diseases confined to the central nervous system may cause a systemic immune response³⁴.

There is an IL-6 specific receptor which is best defined as a complex made up of a receptor protein structure with molecular weight of 80 kd (IL-6r) and a transducer glycoprotein (gp-130). IL-6 has a low affinity for IL-6r, but in the presence of gp-130 the affinity is high with the dimerization of such protein, which seems to be an important first step for transduction^{35,36}.

Circulating IL-6 levels can be found during surgical trauma, in septic or burnt patients, in transplant rejection and in cancer patients or those with chronic diseases such as systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis^{27,28,37-39}.

IL-6 is recognized as the major liver protein synthesis mediator in the acute phase of inflammatory reaction and is responsible for several endocrine and metabolic changes seen during surgical stress response^{21,24,40,41}. It works as endogenous pyrogen and acts by releasing ACTH that stimulates glucocorticoid synthesis by adrenocortical cells. On one side, steroids increase cytokine effects on liver protein synthesis, but on the other, they have a clear inhibitory effect on the synthesis of the same cytokines acting as a counter-regulator⁴¹.

It has a role in hematopoiesis leading to the growth of primary hematopoietic parent-cells^{21,23}. It is related to megakaryocyte maturation and proliferation increase. Thrombocytosis seen in some diseases with IL-6 increase, such as rheumatoid arthritis and heart myxoma, evidences IL-6 role as potent thrombopoietic factor⁴².

IL-6 has an anti-neoplastic action for myeloid tumor cells and ovary, breast and renal carcinomas, suggesting a potential role in cancer therapy^{23,43}.

It is one of the largest circulating cytokines in catabolic states. Human recombinant IL-6 infusion (IL-6rh) in metastatic renal cancer patients induces a hypermetabolic state, characterized by increases in body temperature, energy waste, norepinephrine, glucagon, cortisol plasma concentrations, glucose and free fatty acids. The authors suggest that IL-6 is a major metabolic response mediator and that several previous findings attributed to TNF may in fact be caused by TNF-induced IL-6 secretion⁴⁴.

Interleukin-10

This cytokine must be mentioned because of its marked immunosuppressant effects, deeply decreasing macrophage activation and inhibiting their interleukin secretion ability^{1,45}. It has been described as cytokine synthesis inhibiting factor¹¹. It counter-regulates cell responses suppressing PGE₂ and pro-inflammatory cytokine production.

CYTOKINES AND SURGICAL TRAUMA

Surgical stress is responsible for several inflammatory and metabolic responses including thermogenesis, hyperglycemia, leucocytosis, tachycardia, tachypnea, fluid sequestration, loss of muscle proteins, acute phase protein synthesis increase and iron and zinc plasma levels decrease. For many years, such generalized response was considered beneficial for defending the body against aggressions, but recent studies have suggested that when excessive it may cause organic damage⁴⁶. Cytokines are considered major mediators of such responses, which chiefly involve TNF, IL-1 and IL-6, but this, of course, does not exclude the classic stress hormone responses (cortisol, catecholamines). High cytokine circulating levels seem to be involved in postoperative complications and recovery delay, and the attenuation of those events would be associated to a decrease in the frequency of complicating factors⁴⁷.

The acute inflammatory reaction is an important response to homeostatic changes (including surgeries, traumas, neoplasias, infections and other disorders), and consists of local and systemic reactions aiming at limiting tissue injury, isolating and destroying microorganisms and activating the healing process needed to reestablish body functions balance⁴¹. Local reactions are seen at injury sites and encompass platelet aggregation, clot formation, vasodilation, granulocytes and mononuclear cells accumulation and activation and release of interleukins. Systemic reactions include fever, behavioral changes (sleep, poor physical condition), pain, leucocytosis, increased hemocrit, increased ACTH and glucocorticoid secretion, decreased iron and zinc plasma levels, negative nitrogen balance, complement and coagulation cascade activation and a dramatic change in some plasma protein concentrations, namely acute phase proteins synthesized by the liver. These proteins act as inflammatory mediators of immune responses and may be considered tissue injury markers, such as the C-reactive protein. In man, during acute inflammatory response, there is an increase in C-reactive, A and P serum amyloids, fibrinogens, haptoglobins, ceruloplasmins and acid glycoproteins, as well as a decrease in albumin and transferrin^{48,49}.

This process starts at the trauma site where macrophages and monocytes stimulate cytokine release, especially IL-1 and TNF, which are considered primary interleukins. By themselves, they cause further cytokine release, especially IL-6, which has been considered a major acute phase liver protein stimulator and organic defense response mediator⁴¹. Wortel et al. (1993)⁵⁰ have investigated body response after abdominal surgeries (pancreatoduodenectomy) by dosing peripheral and portal blood cytokines draining from the surgery site. A major IL-6 increase in portal blood with significantly lower peripheral levels was observed. No significant TNF increase was detected, showing that IL-6 is the major endogenous mediator of postoperative response. This was confirmed by other authors^{51,52}, who proposed a lack of consistent IL-1 and TNF α systemic response after surgical trauma.

Cruickshank et al. (1990)⁵³ have observed an association between trauma extension and IL-6 circulating levels. Patients submitted to minor procedures, such as exeresis of varicose veins and partial thyroidectomy, had a significantly lower IL-6 increase as compared to major procedures, such as colorectal and aorta aneurysm resections. Responses depended on the injury site and extra-abdominal interventions produced lower IL-6 levels as compared to intra-abdominal procedures involving intestinal manipulation (which may be a potent stimulus for IL-6 release). In the study, IL-6 serum levels increased 2 to 4 hours after incision and peaked within 6 to 12 hours. The authors concluded that IL-6 is not only a tissue injury sensory marker, but also suffers early changes. Comparing endocrine-metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy, Joris et al. (1992)⁵⁴ have observed a significantly lower IL-6 increase in the laparoscopic group, thus confirming the above

mentioned findings. Changes in epinephrine, norepinephrine and cortisol plasma concentrations were similar in both groups, but the laparoscopic group showed a better and early recovery. Authors have emphasized the association of lower IL-6 levels with a better postoperative recovery⁵⁵. A similar study was performed showing that laparoscopic cholecystectomy causes significantly lower glucose, IL-6 and C-reactive protein changes, without differences in cortisol and albumin levels⁵⁶. The video-assisted groups showed less fatigue and earlier return to daily activities, with lower IL-6 serum levels.

The role of cytokines has been reported in cardiac surgeries⁵⁷⁻⁵⁹, especially with cardiopulmonary bypass, where inflammatory response and immune dysfunction by the combination of intense surgical trauma, hypothermia, hemodilution and cell movement through oxygenator membranes and bearings (causing cell damage) are important. Cytokines release in response to inflammation in such surgeries is dominated by IL-6, IL-8, and IL-1 and, in a lesser degree, by TNF. In general it is a transient non deleterious response because it is counterbalanced by an anti-inflammatory response of other cytokines and mediators. IL-10 has a fundamental role in this anti-inflammatory response, as well as IL-4, IL-11, IL-1 receptor antagonist (IL-1ra), TNF soluble receptors (TNFsr), ACTH and cortisol, which are released to interact and attenuate excessive immunostimulation⁶⁰.

According to some authors¹⁵, after cardiopulmonary bypass there is an immediate decrease in pro-inflammatory cytokine plasma concentrations (partially explained by hemodilution); however, during and after bypass, there is a marked increase in anti-inflammatory cytokines. This anti-inflammatory response starts with IL-10 release after aorta declamping and is followed by an IL-1ra and TNFsr increase. The concept of "cytokines balance" (pro and anti-inflammatory) seems to be implicated in the prognosis of patients submitted to such surgeries.

It is worth stressing that in patients submitted to blood transfusion, interleukin levels are different for allogenic and autologous techniques. Major intra or postoperative blood losses are in general allogenic blood responses. However, preoperative autologous blood collection is becoming increasingly common aiming at minimizing allogenic transfusions related to viral disease transmission and immune reactions. Autologous blood, however, has large cytokine concentrations and anaphylaxis-related toxins. There is a predominance of IL-6 and IL-8, indicating an inflammatory response. The lower incidence of such cytokines in alogenous blood may result from the immune depression caused by this type of transfusion, as documented in a study where survival improvement was observed in previously transfused patients submitted to renal transplants, calling the attention for the central role of cytokines in rejection immune responses⁶¹.

As to surgical wound healing, it must be reminded the important role of IL-6, which is involved in almost all stages of this process. This interleukin induces T cell proliferation, causes epithelial migration and contributes to fibroblasts response

necessary for collagen deposition in immature granulation tissues⁶². Significant IL-6 concentrations in surgery site have been documented, indicating that it is important for tissue repair⁶³.

CYTOKINES AND SEPSIS

Sepsis is a systemic inflammatory response resulting from infection and its severity is associated to body response intensity.

Several mediators have been related to septic syndrome, but many evidences suggest that cytokines are decisive factors for its pathophysiology, since their excessive production cause tissue injury, which may result in organ dysfunction. Four cytokines have been strongly related to sepsis: TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-8⁶⁴.

TNF- α may be detected in the plasma of several septic patients, and is related to fever, hemodynamic abnormalities, leucopenia, liver enzymes increase, coagulopathies and organ dysfunction. High and persistent plasma concentrations seem to indicate a poor prognosis⁶⁵.

IL-1 β mimics several TNF- α biologic effects causing fever, hemodynamic changes, anorexia, discomfort, arthralgia, headache and neutrophilia. Studies have shown that IL-1 β is increased in some septic patients and may be related to severity, but not to mortality⁶⁴.

IL-6 has also been detected in sepsis and was associated to a poorer prognosis⁶⁵. It has been related to increase in body temperature, heart rate, serum lactate, APACHE II scale (which evaluates severity) and to blood pressure and platelet count decrease, seeming to be the best indicator of cytokine cascade activation and of subsequent organ dysfunction and death⁶⁶.

IL-8 is a cytokine with chemotactic functions and its primary function is to activate and attract neutrophils to inflammation sites. Authors have found increased IL-8 plasma and broncho-alveolar smear levels in Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) patients, associated to severe pneumonia and confirming the association of high IL-8 levels and neutrophil accumulation in the alveoli⁶⁷. Others have found high IL-8 concentrations in septic patients and have correlated them to mortality⁶⁸.

A complex cytokine action is associated to sepsis pathophysiology and its activation cascade block might be a promising treatment alternative. Anti-cytokine strategies, such as anti-TNF antibodies and IL-1 receptor antagonists have been studied, however without consistent results⁶⁹.

CITOKYNES AND PAIN

Nociceptive sensitization causing hyperalgesia is a common denominator for different types of pain. For this to occur, it is necessary the release of mediators that build a bridge between cell and tissue aggression and the development of local and systemic inflammatory events. Cytokines are known as mediators able to build such binding⁷⁰.

Immune system's participation is critical because several hyperalgesia-inducing peripheral events trigger immune cells that, by themselves, release pro-inflammatory cytokines. These stimulate peripheral nervous terminals activating the spinal cord dorsal horn and encephalon⁷¹.

In animals, TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-8 produce hyperalgesia and TNF- α has an initial role in cytokine-releasing cascade activation⁷². This would be responsible for prostaglandin-mediated hyperalgesia, but was not confirmed by other authors⁷³.

It is worth highlighting the hypothesis that vagal afferent terminations are activated by peripheral cytokines causing an increase in brain cytokines as a consequence of the solitary tract afferent nucleus activation. Descending pathways originating from this area are responsible for triggering different types of hyperalgesia. IL-1 produced by Kupffer cells would bind to abdominal paraganglia glomic cells which would form synapses with vagal afferent terminals responsible for transporting information to the central nervous system^{71,73}. Since cytokines do not cross blood-brain barrier because they are large lipophobic protein molecules, the vagal hypothesis is very attractive, but other mechanisms have been proposed in an attempt to explain how peripheral impulses reach the encephalon. One possibility is the binding to vascular cerebral endothelium receptors and then to periventricular regions with the release of neuromediators⁷⁴.

As to post nervous injury hyperalgesia, there are reports on the release of pro-inflammatory cytokines by macrophages invading the aggression site. Other involved cells, such as Schwann and glial cells, may also produce TNF, IL-1 and IL-8. Fagocytes have been held responsible for sensitivity changes and neural spontaneous aberrant activity observed in such cases⁷¹.

Some substances capable of inhibiting inflammation-induced hyperalgesia, such as steroids, capsaicin, NSAIDs and morphine can also inhibit cytokine synthesis and release⁷⁵⁻⁷⁸.

Since cytokine release is related to hyperalgesia, its blockade has been suggested as a potential pain treatment strategy⁷⁹. Cytokine-suppressing anti-inflammatory drugs (CSAI) are currently being studied and one of them, SKF 86002, has shown analgesic activity in acute and chronic pain models, suggesting that such drugs may become a new analgesic option for clinical use⁸⁰.

CYTOKINES AND ANESTHETIC TECHNIQUES

For many years, several anesthetic techniques have been studied aiming at evaluating their influence in surgical stress response, especially investigating the role of afferent impulses propagation and neuroaxis response. Investigators, however, were concentrated on classic endocrine hormone responses making cytokines and their role in tissue trauma response to be overlooked for a long time.

Recently several authors tried to establish a correlation between cytokines, especially pro-inflammatory cytokines (mainly IL-6), and anesthetic techniques, more frequently

epidural anesthesia, as well as opioids through different routes.

Naito et al. (1992)⁸¹ have dosed adrenocorticotrophic hormone (ACTH); cortisol and cytokine plasma levels in patients submitted to pancreatoduodenectomy and unilateral hip replacement, anesthetized with general anesthesia or general anesthesia associated to epidural anesthesia reaching T2-T4. Epidural anesthesia association has almost completely attenuated ACTH and cortisol response and no significant changes were observed in IL-6 and TNF- α in patients submitted to hip replacement. In abdominal surgeries, ACTH and cortisol, as well as cytokines remained high with the epidural association, which was unable to effectively suppress stress response. The authors suggested that not only neural afferent impulses originated in the surgery site, but also high TNF and IL-6 levels would stimulate ACTH and cortisol release causing such an important change during pancreatoduodenectomy that epidural anesthesia, even thoracic, was unable to block.

Schulze et al. (1992)⁸² have evaluated patients submitted to colo-rectal resections who were randomly distributed to receive postoperative analgesia with morphine and acetaminophen (G-1) or methylprednisolone, spinal anesthesia, epidural with morphine and indomethacin (G-2). There were no postoperative pain and fever in Group 2, in addition to better pulmonary parameters and motility recovery. C-reactive protein, IL-6 and PGE2 increased in both groups, but were significantly lower in Group 2. The authors have attributed these effects to the anti-inflammatory action of glucocorticoid and indomethacin and to intense neural block. Further studying epidural anesthesia ability to attenuate perioperative stress response, some authors⁸³ have not observed significant differences in hormone (catecholamines and cortisol), TNF, IL-1 and IL-6 concentrations in patients submitted to abdominal aorta surgery under general anesthesia followed by postoperative intravenous morphine analgesia, and those submitted to general/epidural anesthesia followed by postoperative epidural morphine analgesia. These results confirm a previous study on hysterectomies where epidural block association has not affected IL-6 plasma concentrations⁸⁴.

A study in obstetric anesthesia has shown that in Cesarean sections IL-6 levels increased, regardless of the anesthetic technique, and that in vaginal deliveries this increase was more pronounced⁸⁵. According to the authors, in prolonged labor, the excessive effort as well as the psychological stress and changes in myometrium contractility (which may be an IL-6 source), are related to the increase in IL-6 production.

Crozier et al. (1994)⁸⁶ have studied women submitted to abdominal hysterectomy under inhalational anesthesia with isoflurane and nitrous oxide (G1) or total venous anesthesia with alfentanil and propofol (G2). Interleukines 1 and 6 and cortisol were dosed before induction and up to 6 postoperative hours. IL-1 concentrations did not change during the study, but IL-6 and cortisol showed an early increase in Group 1 where mean plasma levels were also higher. Although IL-1 exerts a role in organic injury reactions, the study has only

shown mild changes after surgical trauma. According to the authors, there may be a local IL-1 secretion, insufficient to cause an increase in peripheral blood, but which may stimulate IL-6 production, which, in turn, increases after a short delay, according to its synthesis kinetics depending on genetic expression and messenger RNA production. The authors concluded that reduction in the IL-6 release (to surgical stress) by alfentanil-propofol anesthesia as compared to inhalational anesthesia may be a direct effect of the drugs or an indirect action through opioid-mediated hormonal changes.

Further comparing inhalational and intravenous techniques, the authors evaluated their effects on hysterectomies under anesthesia with isoflurane (G1) or propofol and alfentanil in continuous infusion (G2), analyzing not only pro-inflammatory cytokines (TNF, IL-6), but also anti-inflammatory components (IL-10 and IL-1ra)¹⁶. TNF- α levels remained low throughout the study, but all patients had significant IL-6, IL-10 and IL-1ra increases. IL-6 levels were similar for both groups while IL-10 levels were significantly higher in the intravenous group. There were no significant differences in IL-1ra. According to the authors, this study has shown pro and anti-inflammatory components of cytokine response to abdominal surgery and has also indicated that the anesthetic technique affects those proteins balance. Assuming that calcium has an important role in cytokine regulation, that some cell strains double their IL-10 production when cultivated in a medium with high concentrations of this ion and that propofol, but not isoflurane, when added to the culture causes and immediate and transient intracellular calcium increase (probably by stock release), the authors concluded that the difference in cytokine production between groups was related to changes in intracellular calcium levels. Another hypothesis would be that after isoflurane, but not after propofol, there would be a decrease in T lymphocytes, which are able to produce IL-10. The authors suggest that intravenous anesthesia with propofol may promote anti-inflammatory cytokine release, while the addition of opioid infusion may suppress inflammatory cytokine production, concluding that the ability to change cytokine balance through the anesthetic technique may have implications in high-risk patients, including those at risk of multiple organ failure.

Other authors have evaluated the effects of 3 or 15 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ fentanyl in IL-6, IL-8, C-reactive protein, cortisol and glucose concentrations in hysterectomies and have not observed significant differences among groups⁸⁷.

Comparing high and low opioid doses in myocardial revascularization, authors have analyzed IL-6, IL-8 and IL-10 behavior and have not seen anesthesia-related changes in cytokine production⁸⁰. However, when associating low ketamine doses (0.25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) to general anesthesia with high fentanyl doses in a randomized double-blind study of elective myocardial revascularization, other authors have found a marked decrease in IL-6 levels immediately after cardiocirculatory bypass which lasted for 48 hours and their concentrations were significantly lower for seven postoperative days as compared to the control group⁸⁸.

Cortisol production during surgeries may be suppressed by etomidate, a drug widely used in anesthesia. Investigating the relation between cortisol and IL-6 levels and etomidate in patients submitted to abdominal hysterectomy, some authors have observed significantly higher IL-6 levels in patients under etomidate as compared to the control group (receiving thiopental). There was a significant difference in cortisol serum levels between groups, which were not beyond baseline levels in the etomidate group up to 6 hours after the beginning of the procedure⁸⁹.

Preoperative subcutaneous bupivacaine infiltration may decrease postoperative pain and stress response. This hypothesis was tested in a study with 29 patients submitted to hysterectomy and randomly distributed in three groups: group 1 received 30 ml of 0.25% bupivacaine with epinephrine; group 2 received 30 ml saline; and group 3 was not infiltrated before surgery. IL-6 and cortisol were measured 72 hours after skin incision. Postoperative intravenous morphine analgesia was patient-controlled. Morphine consumption was significantly lower in the bupivacaine group, but IL-6 and cortisol levels were increased in all groups, without statistical differences among them⁹⁰.

So, it is clear that cytokines have a fundamental role as metabolic, hormonal, immune and hematological response mediators; that there is a therapeutic potential for their expression block; and that anesthesia may interfere in their activation. However, several questions are still to be answered and further studies are needed to explain cytokine actions not only for experimental, but also for clinical purposes.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Roitt I, Brostoff J, Male D - Immunology. 4th Ed, London, Mosby, 1996;420.
02. Souba WW - Cytokine control of nutrition and metabolism during critical illness. *Curr Probl Surg*, 1994;31:577-643.
03. Sheeran P, Hall GM - Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1997;78:201-219.
04. Molloy RG, Mannick JA, Rodrick ML - Cytokines, sepsis and immunomodulation. *Br J Surg*, 1993;80:289-297.
05. Hesse D, Davatelis G, Felsen D et al - Cachectin/tumor necrosis factor gene expression in Kupffer cells. *J Leuk Biol*, 1987;42:422.
06. Beutler B, Cerami A - The common mediator of shock, cachexia, and tumor necrosis. *Adv Immunol*, 1988;42:213-231.
07. Beutler B, Krochin N, Milsark IW et al - Control of cachectin (Tumor Necrosis Factor) synthesis: mechanisms of endotoxin resistance. *Science*, 1997;232:977-979.
08. Tsujimoto M, Vilcek J - Tumor necrosis factor receptors in HeLa cells and their regulation by interferon- γ . *J Biol Chem*, 1986;261:5384-5388.
09. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A et al - The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. *J Exp Med*, 1989;169:333-338.
10. Fong Y, Moldawer LL, Shires T et al - The biological characteristics of cytokines and their implication in surgical injury. *Surg Gynecol Obstet*, 1990;170:363-378.
11. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM et al - Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med*, 1986;163:1433-1450.
12. Stern DM, Nawroth PP - Modulation of endothelial hemostatic properties by tumour necrosis factor. *J Exp Med*, 1986;163:740-745.
13. Dinarello CA - Biology of interleukin 1. *FASEB Journal*, 1988;2:108-115.
14. May LT, Ghayeb J, Santhanam U et al - Synthesis and secretion of multiple forms of β_2 -interferon/B-cell differentiation factor 2/hepatocyte-stimulating factor by human fibroblasts and monocytes. *J Biol Chem*, 1989;263:7760-7766.
15. McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD et al - Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth*, 1995;75:724-733.
16. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U et al - The choice of anesthetic maintenance technique influences the anti-inflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth Analg*, 1997;85:1394-1398.
17. Miller LC, Dinarello CA - Biological activities of interleukin-1 relevant to rheumatic diseases. *Pathol Immunopathol Res*, 1987;6:22-36.
18. Girardin E, Grau GE, Dayer JM et al - Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N Engl J Med*, 1988;319:397-400.
19. Maury CPJ, Salo E, Pelkonen P - Circulating interleukin 1 beta in patients with Kawasaki disease. *N Engl J Med*, 1988;319:1670-1671.
20. Helle M, Brankenhoff JP, De Groot ER et al - Interleukin 6 is involved in interleukin 1-induced activities. *Eur J Immunol*, 1988;18:957-959.
21. Kishimoto T - The biology of interleukin-6. *Blood*, 1989;74:1-10.
22. Paul WE, Laughlin CA, Johnston MI - Report of nomenclature discussion. *Ann New York Acad Sci*, 1988;557:579-580.
23. Akira S, Taga T, Kishimoto T - Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol*, 1993;54:1-78.
24. Le J, Vilcek J - Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest*, 1989;61:588-602.
25. Berek JS, Chung C, Kaldi K et al - Serum interleukin-6 levels correlate with disease status in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 1991;164:1038-1043.
26. Koo AS, Armstrong C, Bochner B et al - Interleukin-6 and renal cell cancer: production, regulation, and growth affects. *Cancer Immunol Immunother*, 1992;35:97-105.
27. Houssiau FA, Devogelaer JP, Van Damme J et al - Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*, 1988;31:784-788.
28. Waage A, Kaufmann C, Espevik T et al - Interleukin-6 in synovial fluid from patients with arthritis. *Clin Immunol Immunopathol*, 1989;50:394-398.
29. Sehgal PB, Walther Z, Tamm I - Rapid enhancement of β_2 -interferon/B-cell differentiation factor BSF-2 gene expression in human fibroblasts by diacylglycerols and the calcium ionophore A23187. *Proc Natl Acad Sci*, 1987;84:3663-3667.
30. Zhang Y, Lin JX, Vilcek J - Synthesis of interleukin 6 (interferon- β_2 /B cell stimulatory factor 2) in human fibroblasts is triggered by an increase in intracellular cyclic AMP. *J Biol Chem*, 1988;263:6177-6182.
31. Zhang Y, Lin JX, Yip YK et al - Enhancement of cAMP levels and protein kinase activity by tumor necrosis factor and interleukin 1 in human fibroblasts: role in the induction of interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci*, 1988;85:6802-6805.

32. Shalaby MR, Waage A, Aarden L et al - Endotoxin, tumor necrosis factor- α and interleukin 1 induce interleukin 6 production in vivo. *Clin Immunol Immunopathol*, 1989;53:488-498.
33. Tosato G, Jones KD - Interleukin-1 induces interleukin-6 production in peripheral blood monocytes. *Blood*, 1990;15:1305-1310.
34. Bertolucci M, Perego C, De Simoni MG - Interleukin-6 is differently modulated by central opioid receptor subtypes. *Am J Physiol*, 1997;273:R956-R959.
35. Taga T, Hibi M, Hirata Y et al - Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. *Cell*, 1989;58:573-581.
36. Hibi M, Murakami M, Saito M et al - Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer gp130. *Cell*, 1990;63:1149-1157.
37. Nijsten MWN, De Groot ER, Ten Duis HJ et al - Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses. *Lancet*, 1987;2:921.
38. Van Oers MHJ, Van Der Heyden AAPAM, Aarden LA - Interleukin 6 (IL-6) in serum and urine of renal transplant recipients. *Clin Exp Immunol*, 1988;71:314-319.
39. Ertel W, Faist E, Nestle C et al - Kinetics of interleukin-2 and interleukin-6 synthesis following major mechanical trauma. *J Surg Res*, 1990;48:622-628.
40. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M et al - Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*, 1990;12:1179-1186.
41. Bauman H, Gaudie J - The acute phase response. *Immunol Today*, 1994;15:74-80.
42. Hirano T, Akira S, Taga T et al - Biological and clinical aspects of interleukin -6. *Immunol Today*, 1990;11:443-449.
43. Borden EC, Chin P - Interleukin-6: A cytokine with potential diagnostic and therapeutic roles. *J Lab Clin Med*, 1994;123:824-829.
44. Stouthard JML, Romijn JA, Van der Poll T et al - Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans. *Am J Physiol*, 1995;268:813-819.
45. Buelens C, Willens F, Delvaux A et al - Interleukin-10 differentially regulates B7-1(CD80) and B7-2(CD86) expression on human peripheral blood dendritic cells. *Eur J Immunol*, 1995;25:2668-2672.
46. Weissman C - The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology*, 1990;73:308-327.
47. Epstein J, Breslow MJ - The stress response of critical illness. *Crit Care Clin*, 1999;15:17-33.
48. Heinrich PC, Castell JV, Andus T - Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*, 1990;265:621-636.
49. Steel DM, Whitehead AS - The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today*, 1994;15:81-88.
50. Wortel CH, Van Deventer SJ, Aarden LA et al - Interleukin-6 mediates host defense responses induced by abdominal surgery. *Surgery*, 1993;114:564-570.
51. Padova F, Pozzi C, Tondre MJ et al - Selective and early increase of IL-1 inhibitors, IL-6 and cortisol after elective surgery. *Clin Exp Immunol*, 1991;85:137-142.
52. Kotani G, Usami M, Kasahara H et al - The relationship of IL-6 to hormonal mediators, fuel utilization, and systemic hypermetabolism after surgical trauma. *Kobe J Med Sci*, 1996;42:187-205.
53. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ et al - Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci*, 1990;79:161-165.
54. Joris J, Cigarini I, Legrand M et al - Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. *Br J Anaesth*, 1992;69:341-345.
55. Hall GM, Desborough JP - Interleukin-6 and the metabolic response to surgery. *Br J Anaesth*, 1992;69:337-338.
56. Jakeways MSR, Mitchell V, Hashim IA et al - Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*, 1994;81:127-131.
57. Kawamura T, Wakusawa R, Okada K et al - Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin-8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth*, 1993;40:1016-1021.
58. Hill GE - Cardiopulmonary bypass-induced inflammation: is it important? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1998;12:21-25.
59. Whitten CW, Hill GE, Ivy R et al - Does the duration of cardiopulmonary bypass or aortic cross-clamp, in the absence of blood and / or blood product administration, influence the IL-6 response to cardiac surgery? *Anesth Analg*, 1998;86:28-33.
60. Brix-Christensen V, Tonnesen E, Sorensen IJ et al - Effects of anaesthesia based on high versus low doses of opioids on the cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998;42:63-70.
61. Avall A, Hyllner M, Bengtson JP et al - Postoperative inflammatory response after autologous and allogeneic blood transfusion. *Anesthesiology*, 1997;87:511-516.
62. Ashcroft GS, Masterson GR - Interleukin-6 and wound healing. *Br J Anaesth*, 1994;73:426.
63. Ueo H, Inoue H, Honda M et al - Production of interleukin-6 at operative wound sites in surgical patients. *J Am Coll Surg*, 1994;179:326-332.
64. Blackwell TS, Christman JW - Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth*, 1996;77:110-117.
65. Gardlund B, Sjolun J, Nilsson A et al - Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity. *J Infect Dis*, 1995;172:296-301.
66. Damas P, Ledoux D, Nys M et al - Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg*, 1992;215:356-362.
67. Chollet-Martin S, Montravers P, Gibert C et al - High levels of interleukin-8 in the blood and alveolar spaces of patients with pneumonia and adult respiratory distress syndrome. *Infect Immun*, 1993;61:4553-4559.
68. Hack CE, Hart M, Van Schijndel RJMS et al - Interleukin-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. *Infection and Immunity*, 1992;60:2835-2842.
69. Suffredini AF - Currents prospects for the treatment of clinical sepsis. *Crit Care Med*, 1994;22:S12-S18.
70. Dray A - Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth*, 1995;75:125-131.
71. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE - Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain*, 1995;63:289-302.
72. Cunha FQ, Poole S, Lorenzetti BB et al - The pivotal role of tumor necrosis factor α in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol*, 1992;107:660-664.
73. Watkins LR, Wiertelak EP, Goehler LE et al - Characterization of cytokine-induced hyperalgesia. *Brain Res*, 1994;654:15-26.
74. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE - Cytokine-to-brain communication: a review and analysis of alternative mechanisms. *Life Sci*, 1995;57:1011-1026.
75. Chang DM, Baptiste P, Schur PH - The effect of antirheumatic drugs on interleukin 1 (IL-1) activity and IL-1 and IL-1 inhibitor production by human monocytes. *J Rheumatol*, 1990;17:1148-1157.
76. Meddings JB, Hogaboam CM, Tran K et al - Capsaicin effects on non-neural plasma membranes. *Biochim Biophys Acta*, 1991;1070:43-50.

77. Ferreira SH - The role of interleukins and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs* 1993;46:1-9.
78. Stefano GB, Kushnerik V, Rodriguez M et al - Inhibitory effect of morphine on granulocyte stimulation by tumor necrosis factor and substance P. *Int J Immunopharmacol*, 1994;16:329-334.
79. Rang HP, Urban L - New molecules in analgesia. *Br J Anaesth* 1995;75:145-156.
80. Lee JC, Badger AM, Griswold DE et al - Bicyclic imidazolines as a novel class of cytokine biosynthesis inhibitors. *Ann N Y Acad Sci*, 1993;696:149-170.
81. Naito Y, Tamai S, Shingu K et al - Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology*, 1992;77:426-431.
82. Schulze S, Sommer P, Bigler D et al - Effect of combined prednisolone, epidural analgesia, and indomethacin on the systemic response after colonic surgery. *Arch Surg*, 1992;127:325-331.
83. Norman JG, Fink GW - The effects of epidural anesthesia on the neuroendocrine response to major surgical stress: a randomized prospective trial. *Am Surg*, 1997;63:75-80.
84. Moore CM, Desborough JP, Powell H et al - Effects of extradural anaesthesia on interleukin-6 and acute phase response to surgery. *Br J Anaesth*, 1994;72:272-279.
85. De Jongh RF, Bosmans EP, Puylaert MJ et al - The influence of anaesthetic techniques and type of delivery on peripartum serum interleukin-6 concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997;41:853-860.
86. Crozier TA, Müller JE, Quittkat D et al - Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 1994;72:280-285.
87. Taylor NM, Lacoumenta S, Hall GM - Fentanyl and interleukin-6 response to surgery. *Anaesthesia*, 1997;52:112-115.
88. Roytblat L, Talmor D, Rachinsky M et al - Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1998;87:266-271.
89. Jameson P, Desborough JP, Bryant AE et al - The effect of cortisol suppression on interleukin-6 and white blood cell responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997;41:304-308.
90. Eriksson-Mjoberg M, Kristiansson M, Carlstrom K et al - Preoperative infiltration of bupivacaine - effects on pain relief and trauma response (cortisol and interleukin-6). *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997;41:466-472.

RESUMEN

Garcia JBS, Issy AM, Sakata RK - Citocinas y Anestesia

Justificativa y Objetivos - Varios trabajos han abordado las citocinas que pueden ser estimuladas y liberadas por lesión quirúrgica, trauma, infección, inflamación y cáncer. Niveles elevados circulantes de las citocinas parece que tienen implicaciones en el apareamiento de complicaciones y retardo de la recuperación pós-operatoria de pacientes. El objetivo de la presente revisión es resumir las informaciones hoy disponibles sobre las citocinas.

Contenido - Las citocinas son moléculas polipeptídicas producidas por una gran variedad de células y parecen no tener función en la homeostasis, bajo condiciones normales. Esas mediadoras son responsables por respuestas locales o sistémicas, generando alteraciones inmunológicas, metabólicas, hemodinámicas, endócrinas y neurales. Pueden activar respuestas biológicas benéficas, como estimulación de la función antimicrobiana, cicatrización de heridas, mieloestimulación y movilización de substratos. Sin embargo, la secreción abundante de citocinas está asociada a efectos deletéreos como hipotensión arterial, falencia de órganos y muerte.

Conclusiones - Al concluir esta revisión, se hace evidente que las citocinas desempeñan un papel de fundamental importancia como mediadores de respuestas metabólicas, hormonales, inmunológicas y hematológicas, que hay potencial terapéutico con el bloqueo de su expresión y que la anestesia puede interferir de alguna forma en su activación. Sin embargo, muchas preguntas no están aún respondidas y deben ser realizados estudios en los próximos años buscando esclarecer las acciones de las citocinas no solo para la experimentación, mas también para la práctica clínica.