

## ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS DURANTE A ANESTESIA GERAL E A UTILIZAÇÃO DE OPIÓIDES: REVISÃO

COSTA, P.F.<sup>1</sup>  
NEPOMUCENNO, A.C.<sup>2</sup>  
CHUNG, D.G.<sup>2</sup>; HERR, M.<sup>2</sup>  
GERING, A.P.<sup>2</sup>  
NUNES, N.<sup>3</sup>

Recebido em: 2013-11-20

Aprovado em: 2014-05-20

ISSUE DOI: 10.3738/1982.2278.1014

**RESUMO:** A resposta imune frente aos anestésicos e opióides utilizados na prática veterinária é controversa. Estudos realizados em animais demonstraram divergências entre aumento ou redução da imunidade dos pacientes após os procedimentos cirúrgicos. Em humanos, os resultados são mais consistentes e servem como base aos experimentos com animais. O que se sabe é que as reações oxidativas são as grandes responsáveis pela supressão da imunidade, com queda nas contagens de eritrócitos e linfócitos, quando utiliza-se anestésicos gerais ou opióides. A presente revisão tem como objetivo agrupar os resultados recentes de pesquisas sobre as alterações hematológicas durante a anestesia em humanos e animais e servir de referência para novos experimentos, na tentativa de elucidar algumas das questões acerca deste assunto tão rico e pouco explorado na Medicina Veterinária.

**Palavras-chave:** Hematologia. Anestesia geral. Opióides. Resposta imunológica.

## HEMATOLOGICAL CHANGES DURING GENERAL ANESTHESIA AND OPIOID USE: A REVIEW

**SUMMARY:** The immune response in the against of anesthetics and opioids used in veterinary practice controversy. Studies in animals have shown differences between increased or decreased immunity of patients after surgical procedures. In humans, the results are more consistent and serve as the basis for animal experiments. What is known is that the oxidative reactions are the most responsible for immune suppression, with a decrease in red blood cell counts and lymphocytes, when it is used anesthetics or opioids. This review aims to group the recent research results on the hematological changes during anesthesia in humans and animals and serve as the reference for new experiments to elucidate some of the questions on this subject so rich and little explored in veterinary medicine.

**Keywords:** Hematology. General anesthesia. Opioids. Immune response.

## INTRODUÇÃO

Fármacos comumente usados na prática anestésica podem alterar significativamente a contagem de células sanguíneas periféricas como eritrócitos, neutrófilos e linfócitos, em virtude das reações oxidativas. Esses mecanismos podem contribuir para supressão da imunidade dos

<sup>1</sup> Aluno (a) Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP e Professora da Fundação Educacional de Ituverava – Faculdade Dr. Francisco Maeda – Fafram, Ituverava – SP. \* Autor para correspondência: [newton@fcav.unesp.br](mailto:newton@fcav.unesp.br)

<sup>2</sup> Aluno (a) Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP - Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP, Campus de Jaboticabal - SP

<sup>3</sup> Professor Adjunto do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP, Campus de Jaboticabal – SP.

pacientes no pós – cirúrgico, afetando a homeostase celular (DELOGU *et al.*, 2004), entretanto, os resultados são controversos. A relação entre anestesia e estresse oxidativo nas células sanguíneas, com consequente alteração na contagem da linhagem vermelha ou leucocitária, não está totalmente elucidada (ALLAOUCHICHE *et al.*, 2001).

Alguns agentes utilizados na indução e manutenção da anestesia ocasionam desequilíbrio na função dos radicais livres (DURAK *et al.*, 1999). Durante a anestesia, espécies reativas do oxigênio (ROS) são liberadas ocasionando apoptose celular, e os radicais livres são capazes de liberar mediadores pró-apoptóticos, responsáveis pela linfopenia, principalmente no período pós-cirúrgico (BAUER *et al.*, 1998).

Achados condizentes foram relatados por Delogu *et al.* (2001a) ao anestesiarem humanos com propofol, fentanil e isoflurano perceberam presença de leucopenia pela diminuição da contagem de linfócitos circulantes e relatam que tal fato aconteceu devido à apoptose ocasionada pelas reações oxidativas causadas pela anestesia.

Estudos *in vitro* com modelos animais mostram que o desflurano altera a atividade oxidativa de linfócitos, enquanto que o halotano e o propofol aumentam a atividade antioxidante endógena, protegendo as células da apoptose (DELOGU *et al.*, 2001b). Já em modelos humanos, *in vivo* o sevoflurano aumentou a apoptose de neutrófilos, causando neutropenia (THYTER *et al.*, 2003).

Delogu *et al.* (2004) estudaram a ação de diferentes fármacos como tiopental, droperidol, propofol e succinilcolina sobre a oxidação de membranas de linfócitos. Segundo esses autores, o tiopental e a succinilcolina promoveram aumento na formação de ROS, que aceleram a apoptose e podem contribuir para linfopenia e diminuição imunológica no período pós-operatório, enquanto que o propofol e o droperidol não causaram alterações significativas nos parâmetros estudados.

De maneira semelhante, as catecolaminas e os glicocorticóides também inibem o sistema imunológico (ELENKOV; CHROUSOS, 2002). Entretanto, a anestesia com isoflurano promove maiores aumentos na concentração de catecolaminas que o propofol, proporcionando diminuição de linfócitos T helper em humanos. Dessa forma, o fármaco intravenoso altera menos a imunidade que o agente inalatório citado, no período pós-operatório (INADA *et al.*, 2004).

Karahalilet *et al.* (2005), durante estudo em humanos submetidos a cirurgias cardíacas, afirmaram que o propofol associado ao diazepam, ambos em infusão contínua, não causam diminuição no número dos linfócitos sanguíneos periféricos. Já Costa (2009), o submeter um grupo de animais à anestesia com infusão contínua de propofol, observou redução significativa na contagem de leucócitos, em virtude da diminuição dos linfócitos circulantes. Sendo assim, a literatura sugere que este decréscimo ocorre principalmente devido à liberação de ROS e de

catecolaminas durante a anestesia com propofol, apesar de alguns autores relatarem que este fármaco apresenta propriedades antioxidantes frente às membranas celulares (TSUCHIYA *et al.*, 2001) e da menor liberação de catecolaminas pelo anestésico (ELENKOV; CHROUSOS, 2002). Outra hipótese sugerida na literatura está relacionada com as propriedades antioxidantes, as quais as membranas leucocitárias são mais susceptíveis aos efeitos dos ROS que as membranas eritrocitárias, independente da quantidade produzida durante a anestesia.

Além de sua ação nas células de defesa, estudos utilizando tecidos de ratos, suínos e humanos têm demonstrado que o propofol exerce também atividade protetora sobre células do coração, rins, fígado e cérebro, por evitar a peroxidação (ANSLEY *et al.*, 1998; DE LA CRUZ *et al.*, 1998), melhorando as condições clínicas do sistema cardiopulmonar.

Com relação as células vermelhas sanguíneas, sabe-se que compostos fenólicos, como os tocoferóis, são conhecidos por sua atividade antioxidante (TSUCHIYA *et al.*, 2001). O propofol por ter estrutura fenólica, se assemelha aos tocoferóis, com potente função de modificar a conformação das membranas, estabilizando-as. Portanto, esse fármaco pode proteger os eritrócitos e aumentar a resistência de suas membranas face ao estresse mecânico, evitando hemólise (SUZUKI *et al.*, 1993).

Tsuchiya *et al.* (2002) reportaram que o propofol quando utilizado *in vitro* sob eritrócitos humanos, interage com ácido ascórbico e exibe potente atividade antioxidante ao redor das membranas, aumentando também sua fluidez e resistência dessas células quando submetidas a estresse físico e hemodinâmico.

Além disso, a preservação das células vermelhas no período pós-cirúrgico é maior na anestesia total intravenosa (TIVA) com o propofol quando comparado ao sevoflurano. Nesse mesmo estudo, a hemólise somente foi observada após 340 minutos de infusão do fármaco porém não apresentou diferença significativa. Esses mesmos achados foram reportados por Runzer *et al.* (2002) em camundongos e corroboram os registros de Andress *et al.* (1995), que anestesiaram, durante sete dias consecutivos gatos com infusão contínua de propofol por 30 minutos (0,2 a 0,3 mg/kg/min) e não observaram hemólise nesse período. Entretanto, ocorreu aumento na concentração de corpúsculos de Heinz, os quais são indicativos de oxidação da hemoglobina (Hb), ocorrendo regressão nos valores basais quatro dias após o término das anestésias. Além disso, os pesquisadores não relataram alterações no hematócrito (Ht) e na Hb.

Costa (2009) e Costa *et al.* (2013) demonstraram diminuição nas contagens celulares eritrocitárias em cães anestesiados com infusão contínua de propofol associado ou não à infusão de tramadol. Em ambos os grupos, as diminuições nos valores da série eritrocitária foram semelhantes. Sendo assim, o autor infere ser o propofol o promotor das alterações observadas, porém não sugere hemólise. Uma das justificativas possíveis para redução da série eritrocitária

seria o sequestro sanguíneo decorrente durante anestesia com propofol, pois este fármaco causa hipotensão e vasodilatação esplênica (HOKA *et al.*, 1998).

Corroborando esses achados, Yousefet *et al.* (2006), não observaram hemólise ao utilizar *bolus* ou infusão contínua de morfina, meperidina ou hidromorfona em células tratadas *in vitro*, referindo que a utilização de opióides não afeta a contagem eritrocitária. A mesma conclusão foi proposta por Lo *et al.* (1993), ao incubarem células vermelhas humanas, e adicionarem morfina (4 mg/ml) ou meperidina (40 mg/ml) durante 1 hora.

O mecanismo dessas esplenomegalia não está totalmente elucidado, mas pode ser em virtude do relaxamento da musculatura lisa visceral, causando relaxamento das fibras da cápsula esplênica e recrutando maior número de células sanguíneas vermelhas (OPDYKE; WARD, 1973). Ademais, esse aumento de volume do baço apresenta correlação direta com o decréscimo das contagens de hemoglobina e hemácias circulantes (MERIN *et al.*, 1977), sendo a diminuição do Ht deletéria em alguns pacientes (WILSON *et al.*, 2004).

Costa *et al.* (2013) observou marcada redução da série eritrocitária ao utilizar infusão contínua de propofol (0,7 mg/kg/min) associado ao tramadol (0,5 mg/kg/min), e sugeriu que a causa dessa redução foi pelo anestésico geral e não ao opióide. Além disso, os autores sugeriram a possibilidade de sequestro sanguíneo, justificando tal queda nas He, Ht e Hb.

No entanto, estudos têm demonstrado que durante a anestesia com propofol não ocorre a esplenomegalia. No trabalho de O'Brien *et al.* (2004), ao determinarem as mudanças ocorridas no tamanho e volume do baço de cães submetidos a três tratamentos anestésicos (acepromazina, tiopental e propofol), os autores não observaram alteração no diâmetro do baço no grupo que recebeu propofol, enquanto que os animais que receberam acepromazina ou tiopental tiveram aumento significativo no diâmetro esplênico. Além disso, Wilson *et al.* (2004) reportaram não haver correlação entre a porcentagem do Ht e o volume esplênico, após cães serem submetidos a quatro protocolos anestésicos. Nesse estudo, os autores não observaram aumentos significativos na área, bem como no peso do baço dos cães que receberam propofol como indutor da anestesia, entretanto encontraram marcada diminuição no Ht, sugerindo a ocorrência de sequestro sanguíneo em outros sítios não esplênicos, como fígado, pulmões, rins e musculatura.

Contrariando os resultados exibidos acima, trabalhos recentes comprovam essa esplenomegalia, como os de Baldo *et al.* (2012), ao utilizar a tomografia computadorizada na determinação do volume do baço em cães anestesiados com acepromazina, hidromorfona, dexmedetomidina, propofol ou tiopental. Os autores encontraram marcado aumento do volume esplênico nos animais anestesiados com tiopental, propofol e acepromazina, relacionados diretamente à diminuição do Ht, enquanto nos animais anestesiados com hidromorfona e dexmedetomidina, o volume esplênico não apresentou correlação significativa com o grupo que

---

recebeu apenas solução salina. Os autores concluem que a anestesia com propofol deve ser utilizada com cautela em animais anêmicos, a mesma obtida no presente estudo.

Costa (2013) obteve os mesmos achados determinados pelos autores acima ao utilizar infusão contínua de propofol, associado ao tramadol, fentanil ou butorfanol. Utilizando ultrassonografia, determinaram-se aumento do comprimento curto do baço (cm) relacionando à queda dos valores da série eritrocitária após bolus do anestésico geral, sendo que a introdução dos opióides não promoveu alterações, permanecendo as médias acima dos valores basais (antes da anestesia).

Opióides podem suprimir alguns elementos do sistema imunológico, como leucócitos totais e linfócitos. Doses altas desses fármacos pela via intravenosa causam supressão prolongada na função de células “Natural Killer” (NK), uma das linhagens de linfócitos (YOKOTA *et al.*, 2000). O mecanismo de ação que acarreta imunossupressão consiste na interação do fármaco com receptores  $\mu$  nas células do sistema imunológico (BUDD; SHIPTON, 2004) ou via sistema nervoso central, modulando o eixo hipotálamo-hipófise e sistema nervoso simpático (SNS) (MOLINA, 2006). Órgãos linfóides são inervados pelo Sistema Nervoso Simpático (SNS) e, quando ativados pelos opióides liberam catecolaminas que suprimem linfócitos, células NK e macrófagos (FLORES *et al.*, 1994).

Akural *et al.* (2004) reportaram que a anestesia epidural com sufentanil associada à anestesia com propofol e isoflurano, em mulheres, causou diminuição da função de células NK, podendo ser considerada imunossupressora. Já na contagem das demais células brancas, como linfócitos e monócitos, não ocorreram alterações. Entretanto, no estudo de Sulowska *et al.* (2002), a incubação, *in vitro*, de neutrófilos com peptídeos opióides endógenos extraídos de humanos, promoveu maior apoptose dessas células de defesa devido à ativação de ROS. Esses resultados com tais substâncias endógenas sugerem que os exógenos podem causar as mesmas alterações.

Em contrapartida, Sacerdote *et al.* (2000), em estudo utilizando tramadol ou morfina no tratamento da dor aguda no pós-operatório em humanos, demonstraram que o tramadol, na dose de 100 mg totais, causou aumento significativo na atividade das células NK enquanto que a morfina não alterou esse parâmetro. Além disso, os autores supracitados concluíram que esse efeito estimulante nas células NK e na proliferação de linfócitos está relacionado à ação serotoninérgica do tramadol. Sabe-se que este tem como um dos seus efeitos a inibição da recaptção de noradrenalina (NOR) pelo enantiômero (-) e o aumento da liberação e inibição da recaptção de serotonina (SER) pela ação do enantiômero (+) (GÓRNIAK, 2002), proporcionando conseqüente aumento da concentração desses neurotransmissores no sistema nervoso central (FRIDERICHS; BECKER, 1991).

Os achados supracitados estão de acordo com o experimento de Sacerdote *et al.* (1997), que ao utilizar doses de 10, 20, 40 e 80 mg/kg de tramadol, observaram aumento nas concentrações de interleucina-2, citocina capaz de promover linfoproliferação e, favorecer a imunidade de pacientes, além de obter valores maiores de contagem de linfócitos. Da mesma maneira Sacerdote *et al.* (1999), também encontraram maiores contagens destas células após administração em *bolus* de 20 ou 40 mg/kg de tramadol ou 10 e 20 mg/kg de tramadol (+) em humanos e relataram que essa ação sobre o sistema imune ocorreu devido ao efeito serotoninérgico do fármaco.

Já Brand *et al.* (2003) ao submeterem pacientes humanos à anestesia total intravenosa com propofol e fentanil, observaram diminuição da contagem de linfócitos circulantes e significativo decréscimo na contagem de células NK, devido ao efeito dos agonistas  $\mu$  em tecidos linfóides. Entretanto, outros estudos demonstram o contrário, Yeager *et al.* (2002), observaram aumento na contagem de células NK e linfócitos circulantes após submeter pacientes humanos a bolus de fentanil na dose de 3  $\mu$ g/kg, seguido de infusão contínua do mesmo na taxa de 1,2  $\mu$ g/kg/h.

Costa (2009) e Costa *et al.* (2013) ao submeter cães à anestesia com infusão contínua de propofol associado ou não ao tramadol observou diminuição na contagem de leucócitos e linfócitos circulantes e sugeriu que diminuição dos valores médios dessas células no grupo que utilizou tramadol, ocorreram em virtude da ação do fármaco aumentar a concentração de noradrenalina circulante e não ao seu efeito imunossupressor em receptores  $\mu$ .

## CONCLUSÃO

As alterações celulares e hematológicas relacionadas à anestesia e utilização de opióides são muito complexas. As reações oxidativas causam grande diminuição nas contagens celulares, em especial de eritrócitos e linfócitos periféricos, causando debilidade aos pacientes no pós-cirúrgico. Em animais, os experimentos se baseiam nos resultados obtidos com humanos, mas as respostas são controversas e necessitam de mais estudos.

## REFERÊNCIAS

AKURAL, E. I. *et al.* The effects of pre-emptive epidural sufentanil on human immune function. *Acta Anaesthesiol Scand*, v. 48, p. 750 - 755, 2004.

ALLAOUCHICHE, B. *et al.* Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. **Anesth. Analg.**, v. 93, p. 981–5, 2001.

ANDRESS, J. L.; DAY, T. K.; DAY, D. G. The effects of consecutive days propofol anesthesia on feline red blood cells. **Vet Surgery**, v. 24, p. 277-282, 1995.

ANSLEY, D. M. LEE, J. *et al.* Propofol enhances red cell antioxidant capacity in swines and humans. **Can J. Anaest.**, v. 45; n. 3, p. 233-9, 1998.

BAUER, M. K. A. *et al.* Role of reactive oxygen intermediates in activation-induced CD95 (Apo1-Fas) ligand expression. **J. Biol. Chemistry**, v. 273, p. 8048-8055, 1998.

BRAND, J.M. *et al.* Early alterations in the number of circulating lymphocyte subpopulations and enhanced proinflammatory immune response during opioid-based general anesthesia. **Shock**, v. 20, n. 3, p.213–217, 2003.

BUDD, K.; SHIPTON, E. A. Acute pain the immune system and opioimmunosuppression. **Acute Pain**, v. 6, p. 123-135, 2004.

COSTA, P. F. **Parâmetros ventilométricos, cardiovasculares, hematológicos e índice biespectral, em cães anestesiados com infusão contínua de propofol, associado ou não ao tramadol.** 2009. 113f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.

COSTA, P.F. *et al.* Hematologic changes in propofol-anesthetized dogs with or without tramadol administration, **Arq. Brasil. Med. Vet. Zootec**, v.65, n.5, p.1306-1312, 2013.

COSTA, P.F. **Parâmetros cardiovasculares, hematológicos e índice biespectral em cadelas submetidas à ovariectomia e anestesiadas com infusão contínua de propofol, associado ao tramadol, fentanil ou butorfanol.** 2013. 145f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.

DE LA CRUZ, J. P.; CARMONA, J. A.; SANCHEZ DE LA CUESTA, F. The *in vitro* effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat. **Anest Analg**, v. 87, p. 1141-6, 1998.

DELOGU, G. *et al.* Mitochondrial perturbations and oxidant stress in lymphocytes from patients undergoing surgery and general anesthesia. **Arch Surg**, v. 136, p. 1190 -1196, 2001a.

DELOGU, G. *et al.* Circulating neutrophils exhibit enhanced apoptosis associated with mitochondrial dysfunctions after surgery under general anaesthesia. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 45, n. 1, p. 87-94, 2001b.

DELOGU, G. *et al.* Oxidative stress and mitochondrial glutathione in human lymphocytes exposed to clinically relevant anesthetic drug concentrations. **J.Clinical Anest.**, v. 16, p. 189 – 194, 2004.

DURAK, I. *et al.* Isoflurane impairs antioxidant defense system in guinea pig kidney. **Can. J. Anaesthesia**, v. 46, p. 979-802, 1999.

ELENKOV, I. J.; CHROUSOS, G. P. Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. **Annals New York Acad. Sciences**, v. 966, p. 290–303, 2002.

FLORES, L. R.; HERNADEZ, M. C.; BAYER, B. M. Accute immunosuppressive effects of morphine: lack of involvement of pituitary and adrenal factors. **J. Pharmac. Exper Therap**, v. 268, p. 1129-1134, 1994.

FRIDERICH, E.; BECKER, R. Correlation of tramadol and M1 serum levels with antinociceptive activity in mice. **Arch Pharmac**, n. 343, p. 9, 1991.

HOKA, S. Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vasocostrictive activity. **Anesthesiology**, v. 89, n. 4, p.1495-1500, 1998.

GÓRNIK, S. L. Hipnoanalésicos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.158-166.

INADA, T.*et al.* Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. **Anaesthesia**, v. 59, p. 954–959, 2004.

KARAHALIL, B. Diazepam and propofol used as anesthetics during open-heart surgery do not cause chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes. **Mutation Research**, v. 581, p. 181–186, 2005.

LO, G.; HERRING, P.; MOLDENHAUER, C. Administration of drugs in a patient controlled analgesic device (PCA) during blood transfusion. **Transfusion**, v. 33, p. 27S, 1993.

MERIN, R.G.; HOFFMAN, W. L.; KRAUS, A. L. The role of the canine spleen in cardiovascular homeostasis during halotane anesthesia. **Circulatory Shock**, v. 4, p. 241-246, 1977.

MOLINA, P. E. Opioids and opiates: analgesia with cardiovascularhaemodynamic and immune implications en critical illness. **J. Internal Med.**, v. 259, p. 138-154, 2006.

O'BRIEN, R. T.*et al.* Sonographic features of drug-induced splenic congestion. **Vet Radiol Ultras**, v. 45, n. 3, p. 225-227, 2004.

OPDYKE, D. F.; WARD, C. Spleen as an experimental model for the study of vascular capacitance.**Am. J. Physiol.**, v. 225, p.1416–1420, 1973.

RUNZER, T. D.*et al.* Tissue antioxidant capacity during anesthesia: propofol enhances *in vivo* red cell and tissue antioxidant capacity in a rat mode. **Anest Analg**, v. 94, p. 89–93, 2002.

SACERDOTE, P.*et al.* Effects of tramadol on immune responses and nociceptive thresholds in mice. **Pain**, v. 72, p. 325-330, 1997.

SACERDOTE, P. *et al.* Effects of tramadol and its enantiomers on concavalin-A induced-proliferation and NK activity of mouse splenocytes: involvement of serotonin. **Intern J. Immunopharmac**, v. 21, p. 727-734, 1999.

SACERDOTE, P.*et al.* The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. **Anest Analg**, v. 90, p.1411–1414, 2000.

---

SULOWSKA, Z. *et al.* Influence of opioid peptides on human neutrophil apoptosis and activation *in vitro*. **Mediators Inflamm**, v.11, p. 245–250, 2002.

TSUCHIYA, M. *et al.* Propofol versus midazolam regarding their antioxidant activities. **Am J. Respir Crit Care Med**, v.163, p. 26–31, 2001.

TSUCHIYA, M. *et al.* Antioxidant protection of propofol and its recycling in erythrocyte membranes, **Am. J. Respir Crit Care Med**, v. 165, p. 54–60, 2002.

TYTHER, R. *et al.* Effect of sevoflurane on human neutrophil apoptosis.. **Eur J. Anest.**, v.20, n.2, p.111-5, 2003.

WILSON, D. V. *et al.* The effect of four anesthetic protocols on splenic size in dogs. **Vet. Anaest Analg**, v. 31, p. 102-108, 2004.

YEAGER, M. P. *et al.* Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16+ lymphocytes in humans. **Anest. Analg.**, v. 94, p.94-99, 2002.

YOKOTA, T.; UEHARA, K.; NOMOTO, Y. Intrathecal morphine suppresses NK cell activity following abdominal surgery. **Can J. Anaest.**, v. 47, p. 303 - 308, 2000.

YOUSEF, H. M. *et al.* The effect of patient-controlled analgesia on coadministered red blood cells. **Transfusion**, v. 46, p. 372-376, 2006.

