

Anestesia e Resposta Neuroendócrina e Humoral ao Estresse Cirúrgico *

Anesthesia and Neuroendocrine and Humoral Responses to Surgical Stress

Renato Mestriner Stocche, TSA¹, Luiz Vicente Garcia, TSA², Jyrson Guilherme Klamt, TSA²

RESUMO

Stocche RM, Garcia LV, Klamt JG - Anestesia e Resposta Neuroendócrina e Humoral ao Estresse Cirúrgico

Justificativa e Objetivos - A resposta neuroendócrina e metabólica ao estresse é um mecanismo de defesa do organismo agredido por trauma psicológico, físico ou cirúrgico e tem sido objeto de vários trabalhos científicos. O objetivo deste trabalho é enfatizar os aspectos relativos à resposta neuroendócrina-metabólica e imunológica ao trauma cirúrgico, procurando proporcionar conhecimentos para possibilitar a modulação desta resposta através da anestesia.

Conteúdo - São apresentados os mecanismos e a fisiopatologia da ativação da resposta neuroendócrina e metabólica, assim como as fases da resposta ao estresse cirúrgico. São abordadas as várias técnicas de anestesia e adjuvantes empregados na modulação da resposta neuroendócrina à cirurgia, desde a consulta pré-anestésica.

Conclusões - Devido a alta complexidade dos mecanismos envolvidos e a inexistência de técnicas anestésicas isoladas que sejam capazes de bloquear a resposta neuroendócrina e metabólica a tendência atual é de se utilizar associações de técnicas para se obter melhores resultados.

UNITERMOS - METABOLISMO: estresse cirúrgico

SUMMARY

Stocche RM, Garcia LV, Klamt JG - Anesthesia and Neuroendocrine and Humoral Responses to Surgical Stress

Background and Objectives - Neuroendocrine and metabolic response to stress is a defense mechanism of the body injured by psychological, physical or surgical trauma, and has been the subject of several scientific reports. This study aimed at addressing neuroendocrine-metabolic and immune responses to surgical trauma to provide knowledge which would allow such response modulation through anesthesia.

Content - Mechanisms and pathophysiology of neuroendocrine and metabolic response activation, as well as surgical stress response stages are presented. Several anesthetic techniques and adjuvants used to modulate neuroendocrine responses are discussed, starting in the preanesthetic evaluation.

Conclusions - Due to the extreme complexity of mechanisms involved and the lack of isolated anesthetic techniques able to block neuroendocrine and metabolic responses, the current trend is to associate techniques to obtain better results.

KEY WORDS - METABOLISM: surgical stress

INTRODUÇÃO

A resposta neuroendócrina e metabólica ao estresse é um mecanismo de defesa de um organismo agredido por trauma psicológico, físico ou cirúrgico. Qualquer destas agressões desencadeia uma complexa resposta que envolve aferências sensitivas, o eixo hipotálamo-hipofisário (sistema neuroendócrino) e o sistema imunológico. Essa resposta é caracterizada pelo aumento da concentração plasmática dos hormônios ACTH, cortisol e glucagon, das catecolaminas, das interleucinas (IL1 e IL6) e do fator de necrose tumoral¹. A vasopressina e a ocitocina também são liberadas durante o estresse. A vasopressina possui potente ação vasoconstritora, atua na homeostase hidro-

eletrolítica e estimula a liberação do hormônio liberador da corticotrofina^{2,3}. Já o papel da ocitocina na resposta ao estresse está pouco definido⁴, mas sabe-se que é liberada pelos dentritos dos neurônios magnocelulares do hipotálamo, é absorvida pelo sistema porta hipofisário e atua inibindo a liberação de hormônios pela adenohipófise^{5,6}.

O objetivo desta revisão é enfatizar os aspectos relativos à resposta neuroendócrina-metabólica e imunológica ao trauma cirúrgico, procurando proporcionar conhecimentos de como a anestesia pode modular esta resposta.

MECANISMOS DE ATIVAÇÃO DAS RESPOSTAS NEUROENDÓCRINAS E METABÓLICAS

O entendimento da fisiopatologia da resposta neuroendócrina e metabólica ao estresse é de grande importância para várias áreas do conhecimento humano. No entanto, a maioria dos estudos foram realizados em pessoas submetidas à cirurgia, onde o estresse e suas conseqüências são bem conhecidos. Embora sejam conhecidas as mudanças fisiológicas e hormonais que ocorrem no período per-operatório, os mecanismos envolvidos na estimulação e regulação do eixo hipotálamo-hipofisário foram, até o momento, só parcialmente elucidados.

A resposta neuroendócrina e metabólica ao estresse cirúrgico se inicia no pré-operatório, quando a ansiedade e o medo em relação à anestesia e à cirurgia provocam aumento das concentrações plasmáticas das catecolaminas^{7,8}. A indu-

* Recebido do (Received from) Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP - USP)

1. Médico Assistente do HC de Ribeirão Preto; Pós Graduando do Departamento de Cirurgia, Ortopedia e Traumatologia da FMRP - USP

2. Professor do Departamento de Cirurgia, Ortopedia e Traumatologia da FMRP - USP

Apresentado (Submitted) em 20 de abril de 2000

Aceito (Accepted) em 06 de julho de 2000

Correspondência para (Mail to):

Dr. Renato Mestriner Stocche

Rua Adolfo Serra, 237 - Alto da Boa Vista

14025-520 Ribeirão Preto, SP - Brasil

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2001

ção anestésica seguida de intubação traqueal induz a liberação de grandes quantidades de catecolaminas na corrente sanguínea^{9,10}. Estudos mostram que, em cirurgias torácicas e do andar superior do abdome, estímulos neurais ativam o eixo hipotálamo-hipofisário mesmo na presença de anestesia peridural extensa¹¹⁻¹³. Admitia-se que a aferência neural, via nervo vago, seria responsável pela menor eficiência do bloqueio peridural no bloqueio da resposta ao estresse nestes casos¹⁴. No entanto, a associação do bloqueio bilateral do nervo vago e do bloqueio peridural extenso não foi capaz de inibir a resposta ao estresse em cirurgias abdominais do andar superior¹⁵. A resposta imunológica (aumento da concentração plasmática de mediadores inflamatórios) pode ser responsável pela estimulação do eixo hipotálamo-hipofisário nestas situações^{16,17}. A observação de que cirurgias em membros desnervados também induzem resposta ao estresse demonstra a presença de estimulação do eixo hipotálamo-hipofisário por outras vias que não a neural.

A natureza dos mediadores imunológicos envolvidos nas respostas neuroendócrina e metabólica não está totalmente esclarecida. A liberação de imunomediadores assemelha-se ao que acontece na cascata da coagulação, ou seja, a partir de um estímulo inicial, são liberados mediadores que amplificam a resposta, provocando a liberação de mediadores subsequentes¹⁸.

Os mediadores mais estudados são as interleucinas 1 (IL 1), interleucina 6 (IL 6) e o Fator de Necrose Tumoral. A concentração das interleucinas aumenta, significativamente, após o início da cirurgia¹⁹, ocorrendo amplificação da resposta inflamatória e ativação do eixo hipotálamo-hipofisário, com conseqüente ampliação da resposta hormonal ao estresse cirúrgico²⁰⁻²².

A relação entre o sistema imunológico e o eixo hipotálamo-hipofisário é bidirecional, pois a liberação de ACTH-cortisol inibe a liberação periférica de IL-1, IL-6 e do fator de necrose tumoral, que ativam a resposta neuroendócrina. As interleucinas são liberadas em grande quantidade em cirurgias torácicas e de abdômen superior, o que pode justificar a maior dificuldade em se bloquear as respostas neuroendócrina e metabólica nestas cirurgias^{16,23,24}. Portanto, no período per-operatório, várias são as vias e os estímulos que culminam na ativação do eixo hipotálamo-hipofisário e conseqüente na liberação dos mediadores característicos da resposta ao estresse cirúrgico.

A magnitude da resposta neuroendócrina depende do número e da intensidade dos estímulos conduzidos por via neural ou sistêmica (Figura 1). Conseqüentemente, cirurgias de pequeno porte induzem respostas menores que as de médio e de grande porte²⁵.

As aferências sensitivas associadas às IL-1, IL-6 e TNF atingem a região do hipotálamo estimulando a produção de fatores liberadores do hipotálamo, ADH e ocitocina. Os fatores liberadores hipotalâmicos, via sistema porta hipofisário, estimulam a secreção da adenohipófise, que libera uma série de hormônios, dentre eles o ACTH. O ACTH promove liberação de cortisol no córtex da supra-renal. Os centros superiores do sistema nervoso simpático recebem aferência medular e,

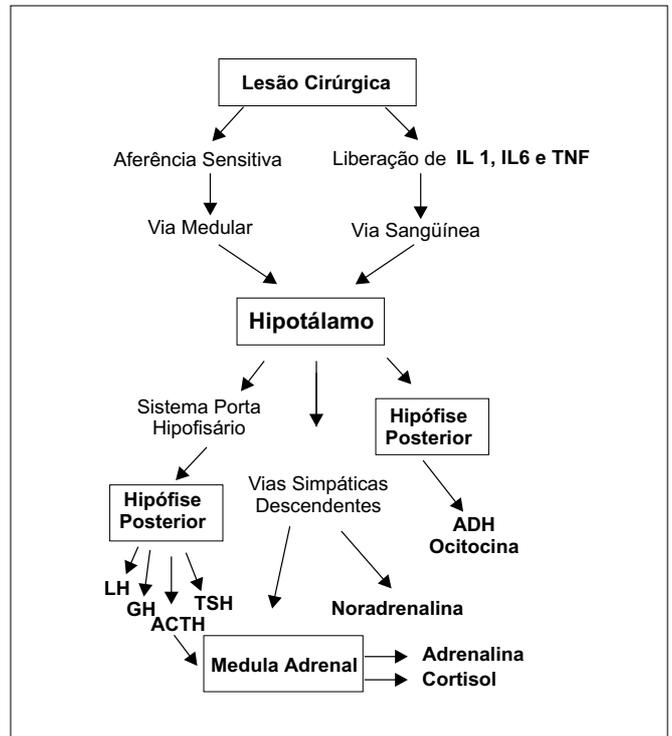


Figura 1 - Resposta Neuroendócrina ao Estresse Cirúrgico

reflexivamente, aumentam o tônus simpático, liberando noradrenalina nos terminais nervosos, e estimulando a medula da supra-renal a liberar adrenalina (Figura 1).

FASES DAS RESPOSTAS NEUROENDÓCRINAS E METABÓLICAS AO ESTRESSE CIRÚRGICO

A resposta neuroendócrina e metabólica ao estresse cirúrgico pode ser didaticamente separada em duas fases. A primeira é a fase aguda ou de choque, que se inicia imediatamente ao estímulo e dura 24 a 48 horas²⁶. Nesta fase, grandes quantidades de catecolaminas são rapidamente liberadas na corrente sanguínea^{27,28} e mais lentamente ocorre aumento do ACTH²⁹, cortisol^{30,31}, glucagon³², ADH, ocitocina, hormônios de crescimento³¹, interleucinas^{18,33} e β -endorfinas. Nesta mesma fase ocorre inibição da secreção de insulina, que provoca aumento da relação glucagon / insulina com conseqüente hiperglicemia³⁴. Na segunda fase, as concentrações das catecolaminas permanecem altas, porém menores que as observadas na fase inicial. A concentração plasmática de ACTH diminui no período pós-operatório enquanto que a de cortisol atinge seu pico nas primeiras 24 horas, o que indica maior sensibilidade do córtex adrenal ao ACTH plasmático³⁵. A concentração do cortisol permanece alta, porém diminui progressivamente, durante todo o período de convalescência. Na segunda fase, a concentração de insulina volta ao normal, entretanto sua ação hipoglicemiante está

prejudicada, pois ocorre aumento da resistência a sua ação periférica³⁶.

FISIOPATOLOGIA DAS RESPOSTAS NEUROENDÓCRINAS E METABÓLICAS

O aumento da concentração plasmática do cortisol, do glucagon e das catecolaminas (indutores do catabolismo) induz a gliconeogênese. A gliconeogênese e a resistência periférica aumentada à ação da insulina facilitam o aparecimento da hiperglicemia e do balanço nitrogenado negativo³⁷. Os hormônios catabolizantes também promovem hipermetabolismo, aumento do consumo corporal de oxigênio³⁸, retenção de água e sódio, hipercoagulabilidade³⁹, aumento do tônus simpático, além de atuarem na modulação da resposta inflamatória⁴⁰.

Todas estas alterações permitem adaptação ao trauma físico ou psíquico, proporcionando maior capacidade de reação e manutenção da homeostase, protegendo o indivíduo. Todavia, a resposta neuroendócrina e metabólica exacerbada no período pós-operatório pode aumentar a morbi-mortalidade⁴¹, especialmente em indivíduos em estado crítico ou com comprometimento sistêmico⁴²⁻⁴⁵.

A resposta neuroendócrina e metabólica também pode ser responsável por eventos adversos no pós-operatório de grandes cirurgias⁴⁶. O aumento da contratilidade e da frequência cardíaca no período pós-operatório deve-se, principalmente, ao aumento da concentração plasmática das catecolaminas, acarretando maior consumo de oxigênio pelo miocárdio. O maior consumo corporal de oxigênio somado à tendência de disfunção ou depressão respiratória e maior consumo de oxigênio pelo miocárdio aumentam a probabilidade de complicações cardíacas e renais^{47,48}. A hiperglicemia resultante do catabolismo pode intensificar uma lesão cerebral isquêmica, caso ela ocorra no período per-operatório^{49,50}. A dor, por si só, produz um estado de sofrimento e trauma psicológico, além de aumentar a incidência de complicações respiratórias⁵¹.

O aumento do cortisol leva à imunodepressão e muda o substrato energético (metabolismo lipídico e catabolismo protéico), proporcionando cicatrização mais lenta⁵². Já o estado de hipercoagulabilidade aumenta o risco de fenômenos tromboembólicos e de infarto agudo do miocárdio⁵³⁻⁵⁵. No entanto, em estudo em que se infundiu parte dos mediadores do estresse não se obteve hipercoagulabilidade, provavelmente pela impossibilidade de se reproduzir a complexa resposta fisiológica ao estresse encontrada no per-operatório⁵⁵.

A incidência de distúrbios psíquicos no período pós-operatório também está relacionada ao nível de cortisol e catecolaminas no per-operatório⁵⁶.

Certamente, nos pacientes com alto risco de eventos adversos no per-operatório, a atenuação da resposta neuroendócrina e metabólica ao trauma cirúrgico pode ser benéfica. Já nos pacientes de baixo risco anestésico-cirúrgico não exis-

tem evidências suficientes de que o bloqueio da resposta neuroendócrina e metabólica promova menor morbi-mortalidade, talvez pela baixa incidência de complicações.

Portanto, considerando os recursos e o conhecimento médico-científico atuais, o bloqueio ou a atenuação da resposta neuroendócrina-metabólica deve ser meta de todos os profissionais envolvidos no atendimento do paciente crítico submetido a estresse traumático ou cirúrgico⁴².

ANESTESIA E RESPOSTA NEUROENDÓCRINA AO TRAUMA

A modulação da resposta neuroendócrina ao estresse cirúrgico, por meio de técnicas anestésicas, tem sido objeto de vários trabalhos científicos. Contudo, nenhuma técnica anestésica se apresenta totalmente eficaz na tarefa de bloquear a resposta neuroendócrina e metabólica. Devido à alta complexidade dos mecanismos envolvidos e à inexistência de técnicas isoladas que sejam capazes de bloquear a resposta neuroendócrina e metabólica, a tendência atual é de se realizar associações de técnicas para se obter melhores resultados^{42,47}.

A consulta pré-anestésica com esclarecimentos sobre o ato anestésico, bem como o emprego de medicações pré-anestésicas como os benzodiazepínicos, são eficazes em diminuir o estresse pré-operatório e conseqüentemente a concentração plasmática de catecolaminas^{57,58}.

O emprego de anti-inflamatório não esteroide, como o ibuprofeno, antes do início da cirurgia, pode diminuir a liberação das interleucinas no per-operatório, com conseqüente atenuação da resposta neuroendócrina⁵⁹. Após infusão de endotoxina, o ibuprofeno atenua a taquicardia, a febre, o hipermetabolismo e a liberação de hormônios do estresse sem promover mudança do substrato energético⁶⁰. A indometacina apresenta eficácia semelhante, podendo até diminuir a incidência de febre e excreção de nitrogênio no pós-operatório, sem alterar a leucocitose característica^{61,62}. Embora possa modular parte da resposta ao trauma, a utilização de indometacina associada à anestesia peridural com bupivacaína não é capaz de bloquear a resposta ao estresse em cirurgias de abdômen superior⁶³. O papel dos AINE no controle da resposta neuroendócrina e metabólica ao estresse cirúrgico ainda não está muito bem definido.

No início da cirurgia, a repetida liberação de glutamato e substância P leva a alterações plásticas da medula espinal, que facilita e amplifica os impulsos sensitivos que normalmente não levariam a sensações dolorosas. Portanto, estímulos não álgicos passam a se comportar como estímulos de dor, fenômeno conhecido como hiperalgesia secundária^{64,65}. Após ter ocorrido sensibilização medular, as doses de analgésicos ou anestésicos necessárias para bloquear a sensação dolorosa são comparativamente maiores que as necessárias sem a sensibilização prévia⁶⁶. O mecanismo de sensibilização medular pode proporcionar maior aferência sensitiva ao hipotálamo, justificando a dificuldade em se inibir a resposta neuroendócrina e metabólica após seu desen-

cadeamento. Desta forma, a técnica de analgesia preemptiva pode influenciá-la.

A clonidina é um α_2 agonista de ação central que diminui o tônus do sistema nervoso simpático, promovendo sedação, diminuição da produção de saliva e da pressão intra-ocular⁶⁷. Tem sido utilizada com frequência durante procedimentos anestésicos, com o objetivo de atenuar a resposta simpática ao estresse decorrente da intubação traqueal e da cirurgia^{68,69}.

A clonidina pode bloquear a liberação de outros hormônios do estresse, mas este ainda é um assunto controverso. Após cirurgia pélvica sob anestesia geral, a clonidina não bloqueou a liberação de cortisol⁷⁰. Contudo, estudo realizado em pacientes neurocirúrgicos demonstrou que ela diminui os níveis de cortisol plasmático durante todo o procedimento⁷¹.

A técnica de anestesia geral com anestésicos inalatórios não bloqueia a resposta neuroendócrina e metabólica^{1,42,47,52,72}, nem mesmo quando se utilizam altas concentrações de halogenado⁷³. A atenuação das respostas somente são equiparáveis as anestésias condutivas quando altas doses de opióides são empregados em anestesia geral^{46,74,75}. No entanto, esta técnica tem a desvantagem de levar à depressão respiratória, prolongando o tempo de apoio ventilatório.

O remifentanil apresenta meia vida curta, sendo possível a utilização de grandes quantidades no per-operatório sem prolongamento do tempo de despertar. Todavia, os efeitos desta droga na resposta neuroendócrina e metabólica ainda não foram testados.

O provável local de ação dos opióides na inibição da resposta neuroendócrina e metabólica parece ser o hipotálamo, visto que a infusão de ACTH promove aumento do cortisol plasmático em pacientes submetidos a anestésias com dose elevada de opióides⁷⁶. A presença de grande quantidade de receptores μ e κ na região do hipotálamo e hipófise reforça essa hipótese^{77,78}. O próprio ACTH é derivado da proopiomelancortina que possui como metabólito a β -endorfina, comprovando a ligação entre os opióides endógenos e o eixo hipotálamo-hipofisário⁷⁹.

A anestesia venosa total com propofol parece não diferir da anestesia com halogenados, apresentando-se ineficaz na inibição da resposta neuroendócrina e metabólica^{80,81}. Nem a cetamina e seus isômeros são capazes de bloqueá-la^{82,83}, o que seria esperado, pois a cetamina dissocia o hipotálamo dos centros superiores e a resposta do organismo envolve o hipotálamo e a hipófise.

Sabe-se que o bloqueio das aferências sensitivas do campo cirúrgico promove atenuação da resposta neuroendócrina e metabólica, pois não permite que ocorra a propagação de estímulos para região hipotalâmica⁸⁴. Em geral os bloqueios peridurais e subaracnóideos com anestésico local, em cirurgias de membros inferiores ou abdominais abaixo da cicatriz umbilical, são capazes de atenuar a resposta neuroendócrina e metabólica^{1,42,47,52,85,86}. Entretanto, nas cirurgias torácicas e abdominais superiores a anestesia peridural bloqueia somente de forma parcial o estresse cirúrgico^{87,88}. A lesão tecidual em cirurgias oculares é mínima e o aumento da concentração de interleucina é pequeno. Desta forma, os blo-

queios anestésicos em oftalmologia atenuam a resposta neuroendócrina e metabólica, provavelmente por bloquearem a aferência^{83,89}.

Os opióides por via peridural bloqueiam de forma parcial a resposta neuroendócrina e metabólica e são menos eficazes que a peridural com anestésicos locais^{1,42,47,52,72,90}, visto que a manutenção de analgesia pós-operatória com morfina, através de cateter, é menos eficaz em bloquear a resposta que a analgesia equipotente com anestésicos locais⁹¹. Isto provavelmente se deve ao fato dos opióides bloquearem, seletivamente, as vias da dor, ao contrário dos anestésicos locais que bloqueiam todos os tipos de aferências. Porém, neste estudo, a analgesia exclusivamente com a morfina peridural foi iniciada depois de 30 minutos do início da cirurgia, quando, certamente, a resposta neuroendócrina e metabólica já tinha sido ativada. Sabidamente, após desencadeada, a resposta tende a se amplificar, dificultando a ação moduladora das técnicas anestésicas⁹².

A analgesia com morfina por via subaracnóidea é mais efetiva no bloqueio da resposta que a analgesia por via sistêmica, quando doses equipotentes são utilizadas^{93,94}. O fentanil por via subaracnóidea, utilizado em analgesia de parto, diminui os níveis de catecolaminas conseqüente ao estresse, sugerindo forte influência da aferência de dor na resposta neuroendócrina e metabólica⁹⁵.

O sufentanil por via subaracnóidea, em analgesia de parto, diminui a concentração do cortisol de maneira semelhante à analgesia peridural⁹⁶, levando à suspeita de que seu local de ação na analgesia de parto não se limite a região espinal⁹⁷. Nestes estudos não foi possível demonstrar qual o mecanismo envolvido da modulação da resposta neuroendócrina e metabólica, podendo ser o controle da dor, bem como ação direta no eixo hipotálamo-hipofisário⁹⁸.

Durante cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC), a resposta neuroendócrina e metabólica é intensa. As técnicas com altas doses de opióides ou associação de anestesia peridural com anestesia geral bloqueiam a resposta somente até o início da CEC, conseqüência da intensa ativação do sistema imunológico desencadeado^{99,100}. A ativação da resposta imune promove ativação da resposta neuroendócrina e metabólica e aumenta a possibilidade de lesão tecidual, sendo mais comum a lesão pulmonar^{100,101}.

Até o presente momento, nenhuma técnica anestésica foi eficaz para bloquear a ativação do sistema imunológico em cirurgias com CEC. A eficácia dos corticosteróides em atenuar a resposta imune à CEC permanece controversa¹⁰².

CONCLUSÕES

A resposta neuroendócrina e metabólica ao trauma cirúrgico, quando exacerbada, pode levar a conseqüências deletérias para o organismo que já foi agredido por uma cirurgia, exigindo grande reserva funcional dos principais sistemas orgânicos. Os pacientes com limitações funcionais ou os pacientes críticos apresentam maior tendência em desenvolver complicações se a resposta neuroendócrina e metabóli-

ca não for atenuada. Já nos pacientes sem limitações fisiológicas importantes, os benefícios de seu bloqueio ainda não foram comprovados.

A intensidade da resposta neuroendócrina e metabólica tem correlação direta com a extensão e com o local da cirurgia. Em cirurgias infra-umbilicais e de membros inferiores pode ser atenuada ou até mesmo bloqueada com técnicas anestésicas espinais. Devido aos complexos mecanismos ativadores e moduladores da resposta neuroendócrina e metabólica, nenhuma técnica anestésica é totalmente eficaz em bloqueá-la em cirurgias acima da cicatriz umbilical, provavelmente, devido a grande lesão tecidual, com aumento das interleucinas.

Nas cirurgias de grande porte e supra-umbilicais, a estratégia de atenuação da resposta neuroendócrina e metabólica deve ser multimodal, através da associação de bloqueios espinais com anestesia geral ou anestesia geral com altas doses de opióides.

A utilização de clonidina e benzodiazepínicos como coadjuvantes pode ser benéfica. O emprego de anti-inflamatórios não esteróides também pode auxiliar no controle da resposta, bloqueando a liberação das interleucinas. O uso de opióides lipossolúveis por via subaracnóidea é uma técnica promissora para cirurgias abdominais e torácicas, mas por enquanto só existem relatos de seu emprego com esta finalidade em analgesia de trabalho de parto.

Anesthesia and Neuroendocrine and Humoral Responses to Surgical Stress

Renato Mestriner Stocche, M.D., Luiz Vicente Garcia, M.D., Jyrson Guilherme Klamt, M.D.

INTRODUCTION

Endocrine and metabolic response to stress is a defense mechanism of an organism injured by a psychological, physical or surgical trauma. All of these aggressions trigger a complex response involving sensory afferences, the hypothalamic-pituitary axis (neuroendocrine system) and the immune system. Such response is characterized by an increase in ACTH, cortisol and glucagon plasma concentrations, in catecholamines, interleukins (IL1 and IL6) and tumor necrosis factor¹. Vasopressin and oxytocin are also released during stress. Vasopressin has a potent vasoconstrictor action, acts on the hydroelectrolytic homeostasis and stimulates the release of corticotrophin release hormone^{2,3}. The role of oxytocin in response to stress is not well defined⁴, but it is known that it is released by the dendrites of the hypothalamic magnocellular neurons, is absorbed by the portal hypophysial

system and acts by inhibiting adenohipophysial hormone release^{5,6}.

This review focus on aspects related to neuroendocrine-metabolic and immune responses to surgical trauma, trying to bring some light on how anesthesia may modulate such response.

ACTIVATION MECHANISMS OF THE NEUROENDOCRINE AND METABOLIC RESPONSES

The understanding of the pathophysiology of the neuroendocrine and metabolic response to stress is very important for several areas of human knowledge. However, most studies were performed in people submitted to surgeries where the stress and its consequences are well known. Physiological and hormonal changes during the perioperative period are known, but mechanisms involved in stimulating and regulating the hypothalamo-pituitary axis are only partially explained.

The neuroendocrine and metabolic response to surgical stress starts in the preoperative period when anxiety and fear of anesthesia and surgery cause an increase in catecholamine plasma concentrations^{7,8}. Anesthetic induction followed by tracheal intubation causes to the release of large amounts of catecholamines in the blood flow^{9,10}. Studies have shown that, in thoracic and upper abdominal surgeries, neural stimuli activate the hypothalamo-pituitary axis even in the presence of extensive epidural anesthesia¹¹⁻¹³. It was thought that the neural afference, via vagus nerve, would be responsible for the lower efficiency of epidural in blocking responses to stress in those cases¹⁴. However, the association of bilateral vagus nerve block with extensive epidural block was unable to inhibit responses to stress in upper abdominal surgeries¹⁵. Immune response (increase in inflammatory mediators plasma concentration) may be responsible for stimulating hypothalamo-pituitary axis in such situations^{16,17}. The observation that surgeries in denervated limbs also induce responses to stress shows the presence of hypothalamo-pituitary axis stimulation by other routes.

The nature of immune mediators involved in neuroendocrine and metabolic response is not totally clear. The release of immunomediators is similar to in the coagulation cascade, that is, starts with an initial stimulus, response amplifying mediators are released promoting the release of subsequent mediators¹⁸.

The best known mediators are interleukin 1 (IL 1), interleukin 6 (IL 6) and Tumor Necrosis Factor. Interleukin concentrations increase significantly after the beginning of surgery¹⁹ with the amplification of the inflammatory response and hypothalamic-pituitary axis activation, with the consequent enhancement of hormonal response to surgical stress²⁰⁻²².

There is a bi-directional relationship between the immune system and the hypothalamohypophysial axis because ACTH-cortisol release inhibits peripheral release of IL-1, IL-6 and tumor necrosis factor, which activate neuroendocrine response. Interleukins are released in large quantities during thoracic or upper abdominal surgeries, what may justify

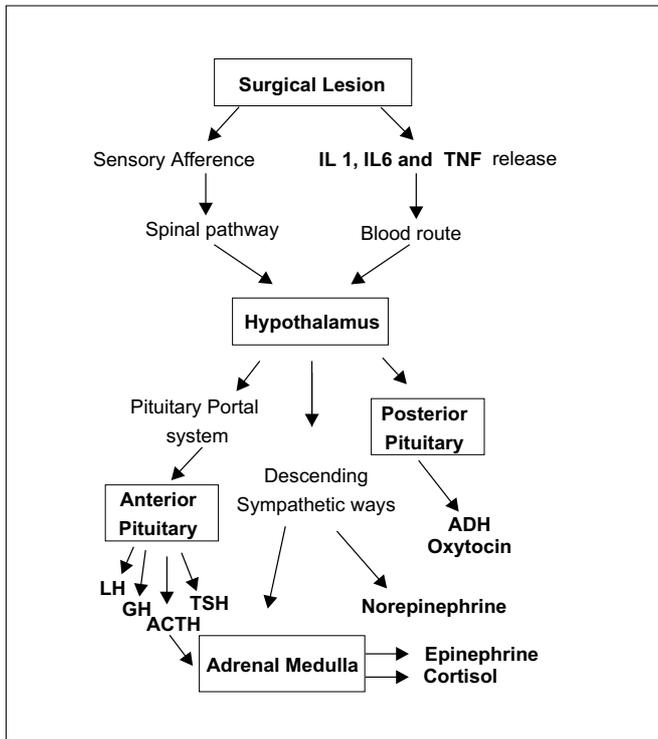


Figure 1 - Neuroendocrine Response to Surgical Stress

a greater difficulty in blocking neuroendocrine and metabolic responses in those surgeries^{16,23,24}. So, in the perioperative period, several are the routes and the stimuli which end up activating the hypothalamic-pituitary axis and consequently releasing typical surgical stress response mediators.

The magnitude of the neurological response depends on the number and intensity of neural or systemic stimuli (Figure 1). As a consequence, minor surgeries induce minor responses as compared to medium and major surgeries²⁵.

Sensory afferences associate to IL-1, IL-6 and TNF reach the hypothalamus region stimulating hypothalamus, ADH and oxytocin releasing factors production. Hypothalamus releasing factors, via pituitary portal system, stimulate the secretion of adenohypophysis, which releases several hormones, among them ACTH. ACTH promotes the release of cortisol in the adrenal cortex. Sympathetic nervous system centers receive medullary afference and response with increase sympathetic tone releasing norepinephrine in nervous terminals and stimulating adrenal medulla to release epinephrine (Figure 1).

PHASES OF NEUROENDOCRINE AND METABOLIC RESPONSES TO SURGICAL STRESS

Neuroendocrine and metabolic response to surgical stress may be didactically divided in two phases: the first is the acute phase or shock, starting immediately after the stimulus and lasting 24 to 48 hours²⁶. In this phase, large amounts of cate-

cholamines are rapidly released in blood flow^{27,28}, and there is a slower increase in ACTH²⁹, cortisol^{30,31}, glucagon³², ADH, oxytocin, growth hormone³¹, interleukins^{18,33} and β -endorphins. During this same phase, there is the inhibition of insulin secretion, causing an increase in glucagon/insulin ratio and, as a consequence, hyperglycemia³⁴. In the second phase, catecholamine concentrations remain high, however lower than those of the initial phase. ACTH plasma concentration decreases in the postoperative period while cortisol reaches its peak during the first 24 hours, indicating more sensitivity of the adrenal cortex to plasma ACTH³⁵. Cortisol concentration remains high, but progressively decreases along the recovery period.

In the second phase, insulin concentration returns to normal levels but its hypoglycemic action is impaired because there is an increase in resistance to its peripheral action³⁶.

PATHOPHYSIOLOGY OF NEUROENDOCRINE AND METABOLIC RESPONSES

The increase in cortisol, glucagon and catecholamine (catabolism inducers) plasma concentrations induce glyconeogenesis. Increased glyconeogenesis and peripheral resistance to insulin facilitate the appearance of hyperglycemia and negative nitrogen balance³⁷. Catabolising hormones also promote hypermetabolism, increase in body oxygen consumption³⁸, water and sodium retention, hypercoagulation³⁹, increased sympathetic tone, in addition to acting in inflammatory response modulation⁴⁰.

All this changes allow for physical or psychic trauma adaptation, providing a better reaction and maintenance of homeostasis, thus protecting the individual. However, exacerbated neuroendocrine and metabolic response in the postoperative period may increase morbidity/mortality⁴¹, especially in critical ill patients or with systemic involvement⁴²⁻⁴⁵.

Neuroendocrine and metabolic response may be also responsible for postoperative adverse events in major surgeries⁴⁶. The increase in heart contractility and rate in the postoperative period is mainly due to catecholamine plasma concentration increase provoking a higher myocardial oxygen consumption. The higher body oxygen consumption added to the trend to respiratory dysfunction or depression and a higher myocardial oxygen consumption increase the probability of heart and renal complications^{47,48}. Hyperglycemia resulting from catabolism may intensify an ischemic brain injury if it occurs in the perioperative period^{49,50}. Pain, by itself, causes suffering and psychological trauma in addition to increasing the incidence of respiratory complications⁵¹.

The increase in cortisol causes immunodepression and changes in the energetic substrate (lipid metabolism and protein catabolism), resulting in a healing⁵². Hypercoagulation increases the risk for thromboembolic episodes and for myocardial infarction⁵³⁻⁵⁵. However, in a study where part of stress mediators were infused, there has been no hypercoagulation, probably for the impossibility of repro-

ducing the complex physiological response to perioperative stress⁵⁵.

The incidence of perioperative psychical episodes is also related to the perioperative level of cortisol and catecholamines⁵⁶.

Certainly, in patients in poor risk for perioperative adverse events, the attenuation of neuroendocrine and metabolic response to surgical trauma may be beneficial. But for low anesthetic-surgical risk patients, there are not enough evidences that neuroendocrine and metabolic response block promotes less morbidity/mortality, maybe for the low incidence of complications.

So, considering current medical-scientific tools and knowledge, neuroendocrine-metabolic response block or attenuation should be the goal of all professionals involved in the care of critical ill patients submitted to surgical trauma stress⁴².

ANESTHESIA AND NEUROENDOCRINE RESPONSE TO TRAUMA

Modulation of neuroendocrine response to surgical stress using different anesthetic techniques has been object of several scientific trials. However, no anesthetic technique is totally effective in blocking neuroendocrine and metabolic response. Due to the high complexity of mechanisms involved and to the lack of isolated techniques able to block neuroendocrine and metabolic response, current trend is to associate techniques to obtain better results^{42,47}.

Preanesthetic evaluation with explanations about anesthesia, as well as the use of preanesthetic medication such as benzodiazepines, are effective in decreasing preoperative stress and catecholamine plasma concentrations^{57,58}.

The use of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID), such as ibuprofen, before surgery, may decrease perioperative interleukin release, thus attenuating neuroendocrine response⁵⁹. After endotoxin infusion, ibuprofen attenuates tachycardia, fever, hypermetabolism and stress hormone release without promoting changes in the energetic substrate⁶⁰. Indomethacin has a similar effect and may even decrease the incidence of postoperative fever and nitrogen excretion without changing typical leucocytosis^{61,62}. Although being able to partially modulate the response to trauma, indomethacin associated to epidural anesthesia with bupivacaine is unable to block responses to stress in upper abdominal surgeries⁶¹. The role of NSAID in controlling neuroendocrine and metabolic response to surgical stress is not yet well defined.

In the beginning of the surgery, the repeated release of glutamate and P substance leads to plasma spinal cord changes, facilitating and amplifying sensory impulses which normally would not cause pain. So, non painful stimuli start to behave as painful stimuli, phenomenon known as secondary hyperalgesia^{64,65}. After central sensitization, analgesic or anesthetic doses needed to block pain sensation are comparatively higher than those needed previously sensitization⁶⁶. Central sensitization mechanism may cause higher sensory

afference to the hypothalamus, justifying the difficulty in inhibiting neuroendocrine and metabolic response after it has been triggered. So, preemptive analgesia may influence it.

Clonidine is a central action α_2 agonist which decreases sympathetic nervous system tone promoting sedation, decreasing saliva production and intraocular pressure⁶⁷. It has been frequently used in anesthesia to attenuate sympathetic response to tracheal intubation and surgical stress^{68,69}.

Clonidine may block the release of other stress hormones, but this is still controversial. After pelvic surgery under general anesthesia, clonidine has not blocked cortisol release⁷⁰. However, a study performed with neurosurgical patients has revealed that it decreased plasma cortisol levels during the whole procedure⁷¹.

General anesthesia with inhalational anesthetics does not block neuroendocrine and metabolic response^{1,42,47,52,72}, not even when high halogenate concentrations are used⁷³. Response attenuation is only comparable to regional anesthesia when high opioid doses are used in general anesthesia^{46,74,75}. However, this technique has the disadvantage of the respiratory depression and prolonging ventilation support time.

Remifentanil has a short half-life and can be used in high doses in the perioperative period without prolonging emergence time. However, the effects of this drug on the neuroendocrine and metabolic response has not yet been tested.

It seems that the hypothalamus is the probable opioid action site for inhibiting neuroendocrine and metabolic response, since ACTH infusion promotes an increase in plasma cortisol in patients submitted to anesthetics with high opioid doses⁷⁶. The presence of high quantities of μ and κ receptors in the hypothalamus and pituitary reinforces such hypothesis^{77,78}. ACTH is derived from proopiomelanocortin which has a β -endorphin metabolite, proving the binding of endogenous opioids to the hypothalamic-pituitary axis⁷⁹.

Total intravenous anesthesia with propofol does not seem to differ from anesthesia with halogenates and is not effective in inhibiting neuroendocrine and metabolic response^{80,81}. Not even ketamine and its isomers are able to block it^{82,83}, what was to be expected once ketamine dissociates hypothalamus from the upper centers and body response involves both hypothalamus and pituitary.

It is known that the involvement of surgical field sensory afferences attenuate neuroendocrine and metabolic response by preventing the propagation of stimuli to the hypothalamus⁸⁴. In general, epidural or spinal blocks with local anesthetics are able to attenuate neuroendocrine and metabolic response in lower limb or lower abdominal surgeries^{1,42,47,52,85,86}.

However, in chest or upper abdomen surgeries epidural anesthesia only partially blocks surgical stress^{87,88}. Tissue injury in eye surgeries is minor and the increase in interleukin concentration is low. This way, ophthalmic anesthetic blocks attenuate neuroendocrine and metabolic response, probably by blocking afference^{83,89}.

Epidural opioids partially block neuroendocrine and metabolic response and are less effective than epidural with local anesthetics^{1,42,47,52,72,90} since postoperative analgesia ma-

intenance with morphine via catheter is less effective in blocking response than equipotent analgesia with local anesthetics⁹¹. This is probably due to the fact that opioids selectively block pain pathways, as opposed to local anesthetics which block all types of afferences. However, in this study, analgesia with epidural morphine was only started 30 minutes after beginning of surgery when, certainly, neuroendocrine and metabolic response had been already activated. It is known that, after being triggered, response tends to increase making difficult anesthetic techniques modulation⁹².

Analgesia with intrathecal morphine is more effective in blocking response than systemic analgesia when equipotent doses are used^{93,94}. Intrathecal fentanyl, used in labor analgesia, decreases stress-induced catecholamine levels, suggesting a strong pain afference influence in neuroendocrine and metabolic response⁹⁵.

Intrathecal sufentanil for labor analgesia decreases cortisol concentrations similar to epidural analgesia⁹⁶, leading to the suspicion that its action site in labor analgesia is beyond the spinal⁹⁷. These studies could not show the mechanism involved in modulating neuroendocrine and metabolic response, as well as the direct action on the hypothalamic-pituitary axis. During heart surgery with cardiopulmonary bypass there is an intense neuroendocrine and metabolic response. Techniques with high opioid doses, or associating epidural with general anesthesia, block the response only until the beginning of cardiopulmonary bypass, as a consequence of the intense activation of triggered immune system^{99,100}. Immune response activation promotes neuroendocrine and metabolic response activation and increases the odds for tissue injury, more commonly pulmonary lesions^{100,101}.

Up to now, no anesthetic technique has been effective to block immune system activation in surgeries with cardiopulmonary bypass. Steroids efficacy in attenuating immune response remains controversial¹⁰².

CONCLUSIONS

Neuroendocrine and metabolic response to surgical trauma, when exacerbated, may cause noxious consequences for the body already aggressed by a surgery and requiring major functional reserves of the main organic systems. Patients with functional limitations or critical ill patients have a higher trend to develop complications if neuroendocrine and metabolic response is not attenuated. In patients without major physiological limitations, the benefits of this blockade are not yet proven.

Neuroendocrine and metabolic response intensity is directly correlated to surgery extension and site. In infra-umbilical and lower limb surgeries it may be attenuated or even blocked by spinal anesthesia. Due to complex neuroendocrine and metabolic response activating and modulating mechanisms, no anesthetic technique is totally effective in blocking it in surgeries above the umbilical cicatrix, probably due to the large tissue lesion and the increase in interleukins.

In major surgeries, the strategy for neuroendocrine and metabolic response attenuation should be multimodal, through the association of spinal blocks with general anesthesia or general anesthesia with high opioid doses.

Coadjuvant clonidine and benzodiazepines may be beneficial. The use of NSAID may also help in controlling response by blocking interleukins release. Intrathecal liposoluble opioids are a promising technique for abdominal and thoracic surgeries but so far their use for this aim has only been reported for labor analgesia.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Weissman C - The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology*, 1990;73:308-327.
02. Liu JH, Muse K, Conteras P et al - Augmentation of ACTH-releasing activity of synthetic corticotropin releasing factor (CRF) by vasopressin in women. *J Clin Endocrinol Met*, 1983;57:1087-1089.
03. Gibbs DM - Vasopressin and oxytocin: hypothalamic modulators of the stress response: a review. *Psychoneuroendocrinology*, 1986;11:131-140.
04. Nussey SS, Page SR, Ang VTY et al - The response of plasma oxytocin to surgical stress. *Clin Endocrinol*, 1988;28:277-282.
05. Landgraf R - Mortyn Jones Memorial Lecture. Intracerebrally released vasopressin and oxytocin: measurement, mechanisms and behavioural consequences. *J Neuroendocr*, 1995;7:243-253.
06. Wotjak CT, Ganster J, Kohl G et al - Dissociated central and peripheral release of vasopressin, but not oxytocin, in response to repeated swim stress: new insights into the secretory capacities of peptidergic neurons. *Neuroscience*, 1998;85:1209-1222.
07. Kiefer RT, Weindler J, Ruprecht KW - The endocrine stress response after oral premedication with low-dose midazolam for intraocular surgery in retrobulbar anaesthesia. *Eur J Ophthalmol*, 1998;8:239-245.
08. Burkhardt U, Wild L, Vetter B et al - Modulation of the stress response in children in the preoperative preparation. *Anaesthesist*, 1997;46:850-855.
09. Tolson WW, Mason JW, Sachar EJ et al - Urinary catecholamine responses associated with hospital admission in normal human subjects. *J Psychosom Res*, 1965;8:365-372.
10. Oczenski W, Krenn H, Dahaba AA et al - Hemodynamic and catecholamine stress responses to insertion of the combitube, laryngeal mask airway or tracheal intubation. *Anesth Analg*, 1999;88:1389-1394.
11. Asoh T, Tsuji H, Shirasaka C et al - Effect of epidural analgesia on metabolic response to major upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1983;27:233-237.
12. Hjortso NC, Christensen NJ, Andresen T et al - Effects of the extradural administration of local anesthetic agents and morphine on the urinary excretion of cortisol, catecholamines and nitrogen following abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 1985;57:400-406.
13. Tsuji H, Shirasaka C, Asoh T et al - Effects of epidural administration of local anaesthetics or morphine on postoperative nitrogen loss and catabolic hormones. *Br J Surg*, 1987;74:421-425.
14. Bromage PR, Shibata HR, Willoughby HW - Influence of prolonged epidural blockade on blood sugar and cortisol responses to operations upon the upper part of the abdomen and the thorax. *Surg Gynecol Obstet*, 1971;132:1051-1056.

15. Traynor C, Paterson JL, Ward ID et al - Effects of extradural analgesia and vagal blockade on the metabolic and endocrine response to upper abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 1982;54: 319-323.
16. Kato M, Suzuki H, Murakami M et al - Elevated plasma levels of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-stimulating factor during and after major abdominal surgery. *J Clin Anesth*, 1997;9:293-298.
17. 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.
18. Sheeran P, Hall GM - Cytokines in anaesthesia: Review Article. *Br J Anaesth*, 1997;78:201-219.
19. Di 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.
20. Lee HY, Whiteside MB, Herkenham M - Area postrema removal abolishes stimulatory effects of intravenous interleukin-1beta on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and c-fos mRNA in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Res Bull*, 1998;46:495-503.
21. Lang CH, Molina PE, Yousef KA et al - Role of IL-1 α in central nervous system immunomodulation of glucoregulation. *Brain Res*, 1993;624:53-60.
22. Turnbull AV, Rivier CL - Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev*, 1999;79:1-71.
23. Cabiè A, Farkas JC, Fitting C et al - High levels of portal TNF-alpha during abdominal aortic surgery in man. *Cytokine*, 1993;5:448-453.
24. Parry Billings M, Baigrie RJ, Lamont PM et al - Effects of major and minor surgery on plasma glutamine and cytokine levels. *Arch Surg*, 1992;127:1237-1240.
25. Chernow WR, Alexander R, Smallridge RC et al - Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med*, 1987;147:1273-1278.
26. Cuthbertson DP - Post-Shock metabolic response. *Lancet*, 1942;1:433-438.
27. Halter JB, Pflug AE, Porte D - Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977;45:936-944.
28. Stanley T, Berman L, Green O et al - Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary artery operations. *Anesthesiology*, 1980;53:250-253.
29. Cooper CE, Nelson DH - ACTH levels in plasma in preoperative and surgically stressed patients. *J Clin Invest*, 1962;41: 1599-1605.
30. Axelrod J, Reisine TD - Stress hormones: their interaction and regulation. *Science*, 1984;224:452-459.
31. Reier CE, George JM, Kilman JW - Cortisol and Growth hormone response to surgical stress. *Anesth Analg*, 1973;52: 1003-1010.
32. McLeod MK, Carlson DE, Gann DS - Secretory response of glucagon to hemorrhage. *J Trauma*, 1983;23:445-451.
33. Balkwill FR, Burke F - The cytokine network. *Immunology Today*, 1989;10:299-304.
34. Clarke RSJ, Jonston H, Slerida B - The influence of anaesthesia and surgery on plasma cortisol, insulin and free fatty acids. *Br J Anaesth*, 1970;42:295-299.
35. Naito Y, Fukata J, Tamai S et al - Biphasic changes in hypothalamo-pituitary-adrenal function during the early recovery period after major abdominal surgery. *J Endocrinol Metab*, 1991;73:111-117.
36. Black PR, Broods DC, Bessey PQ et al - Mechanisms of insulin resistance following injury. *Ann Surg*, 1982;196:420-433.
37. Bessey PQ, Lowe KA - Early hormonal changes affect the catabolic response to trauma. *Ann Surg*, 1993;218:476-491.
38. Gore DC, O'Brien R, Reines HD - Derangements in peripheral glucose and oxygen utilization induced catabolic hormones. *Crit Care Med*, 1993;21:1712-1717.
39. Collins GJ Jr, Barber JA, Zajtchuk R et al - The effects of operative stress on the coagulation profile. *Am J Surg*, 1977;133: 612-616.
40. Hall GM, Ali W - The stress response and its modification by regional anaesthesia. *Anaesthesia*, 1998;53:(supl 2):10-12.
41. Kehlet H - The surgical stress response: should be prevented? *Can J Surg*, 1991;34:565-567.
42. Yeager MP, Glass DD, Neff RK et al - Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology*, 1987;66:729-736.
43. Roizen MF, Lampe GH, Benefiel DJ - Is increase operative stress associated with worse outcome? *Anesthesiology*, 1987;67:(Suppl.):A1.
44. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J et al - Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation*, 1990;82: 1730-1736.
45. Anand KJS, Phil D, Hickey PR - Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med*, 1992;326: 1-9.
46. Kehlet H - Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*, 1997;78: 606-617.
47. Mangano DT - Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology*, 1990;72:153-184.
48. Lanier WL - Glucose management during cardiopulmonary bypass: cardiovascular and neurologic implications. *Anesth Analg*, 1991;72:423-427.
49. Marsh WR, Anderson RE, Sundt Jr TM - Effect of hyperglycemia on brain pH levels in areas of focal incomplete cerebral ischemia in monkeys. *J Neurosurg*, 1986;65:693-696.
50. Kehlet H - Postoperative pain relief - What is the issue? *Br J Anaesth*, 1994;72:375-378.
51. Kusnecov AW, Rabin BS - Stressor-induced alterations of immune function: Mechanisms and issues. *International Arch Allerg Immunol*, 1994;105:107-121.
52. Parker SD, Breslow MJ, Frank S et al - Catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization: correlation with outcome variables. *Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. Crit Care Med*, 1995;23: 1954-1961.
53. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R et al - The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. *Anesthesiology*, 1993;79:435-443.
54. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ et al - Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg*, 1991;73:696-704.
55. Rosenfeld BA, Nguyen N, Sung I et al - Neuroendocrine stress hormones do not recreate the postoperative hypercoagulable state. *Anesth Analg*, 1998;86:640-645.
56. Naber D, Bullinger M - Neuroendocrine and psychological variables relating to post-operative psychosis after open-heart surgery. *Psychoneuroendocrinology*, 1985;10:315-324.
57. Burkhardt U, Wild L, Vetter B et al - Modulation of the stress response in children in the preoperative preparation. *Anaesthesist*, 1997;46:850-855.

58. Kiefer RT, Weindler J, Ruprecht KW - The endocrine stress response after oral premedication with low-dose midazolam for intraocular surgery in retrobulbar anaesthesia. *Eur J Ophthalmol*, 1998;8:239-245.
59. Chambier C, Chassard D, Bienvenu J et al - Cytokine and hormonal changes after cholecystectomy. *Ann Surg*, 1996;224:178-182.
60. Revhaug A, Michie HR, Manson JM et al - Inhibition of cyclo-oxygenase attenuates the metabolic response to endotoxin in humans. *Arch Surg*, 1988;123:162-170.
61. Asoh T, Shirasaka C, Uchida I et al - Effects of indomethacin on endocrine responses and nitrogen loss after surgery. *Ann Surg*, 1987;206:770-776.
62. Schulze S, Schierbeck J, Sparsø BH et al - Influence of neural blockade and indomethacin on leucocyte, temperature, and acute-phase protein response to surgery. *Acta Chir Scand*, 1987;153:255-259.
63. Schulze S, Roikjaer O, Hasselstrøm L et al - Epidural bupivacaine and morphine plus systemic indomethacin eliminates pain but not systemic response and convalescence after cholecystectomy. *Surgery*, 1988;103:321-327.
64. Arendt NL, Petersen FS - Wind-up and neuroplasticity: is there a correlation to clinical pain? *Eur J Anaesthesiol*, 1995;10 (Suppl.):1-7.
65. Woolf CJ - Generation of acute pain: central mechanisms. *Br Med Bull*, 1991;47:523-533.
66. Power I, Barratt S - Analgesic agents for the postoperative period. *Nonopioids. Surg Clin North Am*, 1999;79:275-295.
67. Ghignone M, Noe C, Calvillo O et al - Anesthesia for ophthalmic surgery in the elderly: the effects of clonidine on intraocular pressure, perioperative hemodynamics, and anesthetic requirement. *Anesthesiology*, 1988;68:707-716.
68. Laurito CE, Baughman VL, Becker GL et al - The effectiveness of oral clonidine as a sedative/anxiolytic and as a drug to blunt the hemodynamic responses to laryngoscopy. *J Clin Anesth*, 1991;3:186-193.
69. Zalunardo MP, Zollinger A, Spahn DR et al - Effects of intravenous and oral clonidine on hemodynamic and plasma-catecholamine response due to endotracheal intubation. *J Clin Anesth*, 1997;9:143-147.
70. Lyons FM, Bew S, Sheeran P et al - Effects of clonidine on the pituitary hormonal response to pelvic surgery. *Br J Anaesth*, 1997;78:134-137.
71. Gaumann DM, Tassonyi E, Rivest RW et al - Cardiovascular and endocrine effects of clonidine premedication in neurosurgical patients. *Can J Anaesth*, 1991;38:837-843.
72. Weissman C, Hollinger I - Modifying systemic responses with anesthetic techniques. *Anesth Clin North Am*, 1988;6:221-235.
73. Lacoumenta S, Paterson JL, Burrin J et al - Effects of two differing halothane concentrations on the metabolic and endocrine responses to surgery. *Br J Anaesth*, 1986;58:844-850.
74. Giesecke K, Hamberger B, Janberg PO et al - High and low-dose fentanyl anaesthesia: hormonal and metabolic responses during cholecystectomy. *Br J Anaesth*, 1988;61:575-582.
75. De Lange S, Boscoe MJ, Stanley TH et al - Antidiuretic and growth hormone responses during coronary artery surgery with sufentanil-oxygen and alfentanil-oxygen anesthesia in man. *Anesth Analg*, 1982;61:434-438.
76. Hall GM, Lacoumenta S, Hart GR et al - Site of action of fentanyl in inhibiting the pituitary-adrenal response to surgery in man. *Br J Anaesth*, 1990;65:251-253.
77. Iyengar S, Kim HS, Wood PL - Kappa opiate agonists modulate the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 1986;238:429-436.
78. Feuerstein G, Sirén AL - Hypothalamic mu-opioid receptors in cardiovascular control: a review. *Peptides*, 1988;9:(Suppl 1):75-78.
79. Reisine T - Neurohumoral aspects of ACTH release. *Hosp Pract*, 1988;23:77-81.
80. DEramo C, Lunardi S - Intraoperative changes in blood cortisol and prolactin during surface surgery: totally intravenous anesthesia with propofol vs balanced anesthesia. *Acta Biomed Ateneo Parmense*, 1990;61:219-225.
81. Castillo V, Navas E, Naranjo R et al - Changes in the concentrations of catecholamines and cortisol in balanced anesthesia and total intravenous anesthesia. *Rev Esp Anestesiología Reanim*, 1997;44:52-55.
82. Crozier TA, Sumpf E - The effect of total intravenous anesthesia with S-(+)-ketamine/propofol on hemodynamic, endocrine and metabolic stress reactions in comparison to alfentanil/propofol in laparotomy. *Anaesthesist*, 1996;45:1015-1023.
83. Adams HA, Beigl B, Schmitz CS et al - Total intravenous anesthesia (TIVA) in geriatric surgery. S-(+)-ketamine versus alfentanil. *Anaesthesist*, 1995;44:(Suppl 3):S 540-548.
84. Barker JP, Vafidis GC, Robinson PN et al - The metabolic and hormonal response to cataract surgery A comparison between retrobulbar and peribulbar blockade. *Anaesthesia*, 1993;48:488-491.
85. Chambrier C, Bouléreau P - Anesthésie péridurale et réponse métabolique à l'agression chirurgicale. *Ann. Fr Anesth Réanim*, 1992;11:636-643.
86. Spencer L, Carpenter RL, Neal JM - Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*, 1995;82:1474-1506.
87. Tsuji H, Asoh T, Takerchi Y - Attenuation of adrenocortical response to upper abdominal surgery with epidural blockade. *Br J Surg*, 1983;70:122-124.
88. Rutberg H, Hakansos E, Anderberg B et al - Effects of extradural administration of morphine, or bupivacaine, on the endocrine response to upper abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 1984;56:223-238.
89. Sanders R, Ahmed S, Craig EW et al - Comparison of catecholamine and pressor effects in peribulbar and retrobulbar anesthesia in cataract surgery. *Eye*, 1997;11:644-648.
90. Salomaki TE, Leppaluoto J, Laitinen J et al - Epidural versus intravenous fentanyl for reducing hormonal, metabolic, and physiologic responses after thoracotomy. *Anesthesiology*, 1993;79:672-679.
91. Christensen P, Brant MR, Rem J et al - Influence of extradural morphine on the adrenocortical and hyperglycemic response to surgery. *Br J Anaesth*, 1982;54:24-26.
92. Moller IW, Rem J, Brandt MR et al - Effects of posttraumatic epidural analgesia on the cortisol and hyperglycaemic response to surgery. *Acta Anaesth Scand*, 1982;26:56-58.
93. Child CS, Kaufman L - Effect of intrathecal diamorphine on the adrenocortical, hyperglycaemic and cardiovascular responses to major colonic surgery. *Br J Anaesth*, 1985;57:389-393.
94. Downing R, Davis I, Black J et al - Effect of intrathecal morphine on the adrenocortical and hyperglycaemic responses to upper abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 1986;58:858-861.
95. Cascio M, Pygon B, Bernett C et al - Labour analgesia with intrathecal fentanyl decreases maternal stress. *Can J Anaesth*, 1997;44:605-609.
96. Klamt JG, Stocche RM, Garcia LV et al - Effects of sufentanil analgesia for labor pain on maternal plasma cortisol and oxytocin levels. *Reg Anesth*, 1999;24:(Supl):77.

97. Ferouz F, Norris MC, Arkoosh VA et al - Baricity, needle direction, and intrathecal sufentanil labor analgesia. *Anesthesiology*, 1997;86:592-598.
98. Odio M, Brodish A - Central but not peripheral opiate receptor blockade prolonged pituitary-adrenal responses to stress. *Pharmacol Biochem Behav*, 1990;35:963-969.
99. Misoph M, Babin Ebell J - Interindividual variations in cytokine levels following cardiopulmonary bypass. *Heart Vessels*, 1997;12:119-127.
100. Lew PD, Forster A, Perrin LH et al - Complement activation in the adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass. *Bull Eur Physiopathol Respir*, 1985;21:231-235.
101. Ito H, Hamano K, Gohra H et al - Relationship between respiratory distress and cytokine response after cardiopulmonary bypass. *Surg Today*, 1997;27:220-225.
102. Tennenberg SD, Bailey WW, Cotta LA et al - The effects of methylprednisolone on complement-mediated neutrophil activation during cardiopulmonary bypass. *Surgery*, 1986;100:134-142.

RESUMEN

Stocche RM, Garcia LV, Klamt JG - Anestesia y Respuesta Neuroendócrina y Humoral al Estrés Cirúrgico

Justificativa y Objetivos - La respuesta neuroendócrina y metabólica al estrés es un mecanismo de defensa del organismo agredido por trauma psicológico, físico o cirúrgico y ha sido objeto de varios trabajos científicos. El objetivo de este trabajo es enfocar los aspectos relativos a la respuesta neuroendócrina-metabólica e inmunológica al trauma cirúrgico, buscando proporcionar conocimientos para posibilitar la modulación de esta respuesta a través de la anestesia.

Contenido - Son presentados los mecanismos y la fisiopatología de la activación de la respuesta neuroendócrina y metabólica, así como las fases de la respuesta al estrés cirúrgico. Son abordadas las varias técnicas de anestesia y coadyuvantes empleados en la modulación de la respuesta neuroendócrina a la cirugía, desde la consulta pré-anestésica.

Conclusiones - Debido a la alta complejidad de los mecanismos involucrados y a la inexistencia de técnicas anestésicas aisladas que sean capaces de bloquear la respuesta neuroendócrina y metabólica la tendencia actual es la de utilizarse asociaciones de técnicas para obtener mejores resultados.