

Respostas Endócrinas à Anestesia

Zacharias Borges Cheibub, TSA¹

Cheibub Z B - Endocrine responses to anesthesia.

Key Words: HORMONES; STRESS

Modificações na atividade endócrina durante anestesia e cirurgia são hoje amplamente descritas, sendo a estimulação do sistema nervoso autônomo simpático, isoladamente, o fator mais importante envolvido na ativação e integração das respostas endócrinas¹.

A agressão, seja cirúrgica ou traumática, produz alterações metabólicas, hormonais e hemodinâmicas nas funções corporais². Tais modificações se traduzem em um estado hipercatabólico, com elevação dos níveis plasmáticos dos hormônios catabólicos (cortisol³, glucagon⁴, catecolaminas⁵ e liberação de hormônios tróficos pelo hipotálamo, os quais estimulam a liberação pela hipófise⁶ de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio do crescimento, prolactina, endorfinas e hormônios antidiurético (ADH). Há diminuição ou liberação inalterada dos hormônios anabólicos (insulina⁷ e testosterona⁸).

Estas alterações endócrinas resultam em glicogênólise, lipólise e gliconeogênese, induzindo à hiperglicemia, retenção de sódio e água e levando a um estado catabólico com balanço nitrogenado negativo⁹. Estes ajustes têm por finalidade a mobilização de estoques periféricos de substratos, de modo que os tecidos dependentes de glicose, como o sistema nervoso central, as células sanguíneas e os tecidos da ferida cirúrgica não fiquem privados de seu suprimento metabólico.

As respostas endócrinas começam já no período pré-operatório, pela ansiedade, medo, dor, hipoglicemia do jejum, hipovolemia e pelo próprio preparo e

manuseio do paciente^{1,10}, podendo ser mais intensas nesta fase do que no período da anestesia propriamente dita¹¹. Estas modificações têm importante papel no per e pós-operatórios.

Apesar da existência de inúmeros trabalhos publicados, não há ainda conhecimento exato da natureza dos vários sinais que podem iniciar, amplificar e sustentar as respostas endócrinas ao trauma.

O estímulo aferente para o sistema nervoso central pode ser transmitido através de mecanismo neural¹² ou humoral¹³. Os receptores da via neural aferente localizados na área lesada enviam impulsos para o cérebro, através das vias somatossensoriais e autonômicas, iniciando as respostas endócrinas¹⁴. Os trabalhos de Hume e col.¹², demonstrando que a deafferentação da área lesada suprime as respostas adrenocorticais, e as observações de Kehlet e cols.¹⁵ de que a anestesia epidural produz supressão semelhante, dão suporte à atuação das vias neurais periféricas.

Vários fatores humorais¹⁴ contribuem, principalmente em cirurgias de abdômen superior e tórax, para a deflagração das respostas endócrino-metabólicas. O papel da liberação local de histamina, serotonina, prostaglandinas, leucotrienos etc., não está ainda esclarecido.

Há evidências de que o sistema imunológico também participa do processo. Linfócitos infectados sintetizam ACTH imunorreativo e endorfinas¹⁶. Monócitos produzem interleucina-1, que estimula a liberação de ACTH pela hipófise¹⁷.

Após processamento central dos estímulos aferentes, o hipotálamo inicia as respostas eferentes através de duas vias distintas¹⁰. Uma rápida, o eixo autonômico-adrenal, que libera catecolaminas, ADH, renina e aldosterona, e cujo principal objetivo é a manutenção do fluxo sanguíneo e suprimento de energia para órgãos vitais. Outra, de atuação mais lenta, o eixo hipotálamo-hipofisário, que através da liberação de hormônios peptídeos e esteróides e diminuição da secreção e efetividade da insulina, in-

¹ Professor Adjunto da Disciplina de Anestesiologia da Universidade Federal Fluminense.

Correspondência para Zacharias Borges Cheibub
Rua Presidente Pedreira, 104, 1501
24210- Niterói - RJ

Recebido em 24 de abril de 1991
Aceito para publicação em 4 de junho de 1991
© 1991, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

duz alterações metabólicas, cujo principal objetivo parece ser a maior utilização de ácidos graxos. Nesta fase ocorre mobilização da glicose e gorduras, hiperglicemia, aumento sérico de ácidos graxos livres, glicogênese e lipólise.

Alterações endócrino-metabólicas

Catecolaminas

A ativação do eixo autonômico-adrenal pelo *stress* acarreta acentuada elevação dos níveis plasmáticos de noradrenalina, adrenalina e AMP-cíclico⁵, os quais parecem correlacionar-se com a intensidade do trauma cirúrgico.

O principal efeito metabólico das catecolaminas consiste no aumento da produção de glicose associada à redução de sua utilização periférica. A estimulação dos receptores beta-adrenérgicos¹⁰ induz à glicogenólise, gliconeogênese, glicólise e lipólise, com aumento de glicerol e ácidos graxos livres.

Após a cirurgia, as respostas adrenérgicas persistem por horas, especialmente nas de grande porte¹⁸, e produzem alterações hemodinâmicas importantes, que nos pacientes graves podem induzir à elevação da morbidade, destacando-se: hipertensão arterial, taquicardia, aumento da resistência vascular periférica, aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, vasoconstrição do território esplâncnico e diminuição da perfusão renal com ativação do sistema renina-angiotensina.

A *performance* do sistema nervoso simpático e as respostas às catecolaminas liberadas são alteradas nos pacientes críticos¹⁹. A resposta hipertensiva à noradrenalina é diminuída em muitos pacientes com *sepsis*²⁰, havendo correlação com sua mortalidade. Parece que as endotoxinas diminuem a efetividade da ação adrenérgica²¹ no sistema vascular. Vários outros fatores alteram a responsividade dos receptores adrenérgicos, podendo induzir à potencialização ou diminuição dos efeitos das catecolaminas, tais como: acidez, cálcio, peptídeos opióides, prostaglandinas, hipóxia, esteróides, isquemia etc., sendo bem analisados na revisão de Zaloga G. P.¹⁹.

Drogas e técnicas anestésicas podem influir nas respostas adrenérgicas ao estresse². Agentes beta-bloqueadores reduzem as respostas hemodinâmicas (pressão arterial e pulso)²², a lipólise²³ e o aumento da glicose sangüínea²⁴. O uso da clonidina, um agonista alfa-2 que reduz a descarga simpática central, diminui os níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina²⁵.

Eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal

Estímulos enviados ao hipotálamo induzem a secreção do fator liberador de corticotropina, fazendo com que a hipófise libere ACTH e B-endorfina. Por sua vez, o ACTH estimula a córtex adrenal para que haja liberação de cortisol. Os níveis plasmáticos de ACTH aumentam importantemente durante a intubação traqueal, incisão da pele, tração visceral, sangramento agudo, extubação traqueal e no despertar na sala de recuperação pós-anestésica⁶. O nível plasmático de cortisol pode estar elevado já no período pré-operatório²⁶, pelo medo e ansiedade. É diretamente proporcional à severidade da cirurgia, sendo máximo nas cirurgias de abdômen superior e torácicas²⁷. Os níveis plasmáticos de ACTH e cortisol elevam-se desde o início da cirurgia, alcançam cifras máximas na Sala de Recuperação Pós-Anestésica e se mantêm elevados nas 24-48 horas de pós-operatório²⁸.

O cortisol é essencial na regulação do metabolismo dos carboidratos, proteínas, lipídios e ácidos nucléicos⁶. A síntese de proteínas nos tecidos periféricos é bloqueada, ocorrendo aumento do catabolismo protéico, com liberação de aminoácidos livres, que são transformados em glicose no fígado. Ao mesmo tempo, a utilização de glicose periférica é inibida, provavelmente devido à resistência tissular à insulina, que ocorre após a administração de cortisol⁶. Também ocorre aumento da lipólise com subsequente elevação dos níveis plasmáticos de glicerol, corpos cetônicos e ácidos graxos livres, que podem ser responsabilizados por arritmias ventriculares na indução e manutenção da anestesia.

A hiperglicemia é o resultado da atividade aumentada dos hormônios glicogênicos (cortisol, adrenalina, hormônio do crescimento e glucagon) na presença de resistência relativa a insulina¹. É dependente da intensidade do estímulo cirúrgico²⁹, sendo muito maior nas cirurgias de abdômen superior, onde a tração das vísceras abdominais é um potente estímulo.

Os sedativos usados para medicação pré-anestésica reduzem a estimulação adrenocortical causada pelo estresse emocional pré-operatório⁶.

O éter dietílico e a quetamina são potentes estimulante da atividade cortical³⁰. Anestesia sem estímulo cirúrgico, com N₂O (0,5 CAM), eleva os níveis plasmáticos de cortisol. Halotano, enflurano e isoflurano (0,5 CAM) produzem redução importante do cortisol plasmático³¹.

Associação droperidol-fentanil, seguida de N₂O/O₂, não produz aumentos do cortisol⁶. O tiopental associado ao N₂O/O₂ e relaxante muscular diminui os níveis de cortisol²⁶.

O etomidato inibe a esteroidogênese adrenal³² e tem sido implicado no aumento da mortalidade de pacientes críticos, quando usado em infusão contínua para sedação. O midazolam, que como o etomidato, contém o anel imidazólico em sua estrutura, não inibe a esteroidogênese adrenal, podendo ser utilizado como pré-anestésico ou agente de indução nos casos de hipofunção adrenal³³.

Hormônio do crescimento (HC)

O HC eleva-se e alcança o pico durante o ato cirúrgico³⁴. Seu aumento depende da extensão do trauma, não havendo elevações em procedimentos como gastroscopias e proctoscopias³⁴. Após aproximadamente uma semana seus níveis retornam às concentrações basais³⁵.

As respostas ao HC ocorrem em duas fases distintas¹⁰: uma inicial, que dura três a quatro horas, com ações semelhantes às da insulina; outra tardia, que pode persistir por quatro dias, com ações opostas às da insulina. Este comportamento bimodal é visto em todos os aspectos de sua influência sobre o metabolismo das proteínas, carboidratos e gorduras.

Seus principais efeitos metabólicos são¹⁰: diminuição da utilização de glicose pelos tecidos periféricos, aumento da lipólise com elevação de ácidos graxos livres, aumento da captação celular de aminoácidos e aumento da síntese de proteínas.

Glucagon

Eleva-se durante a cirurgia, mantendo-se por pelo menos quatro dias. Atinge maiores níveis plasmáticos nos pacientes que sofrem complicações (*sepsis*, hemorragia etc.)³⁶. A estimulação simpática e as catecolaminas parecem ser a principal fonte de estímulo para a liberação do hormônio pelas células alfa do pâncreas³⁷. O HC e o cortisol também estimulam sua secreção, enquanto que a insulina e a somatostatina exercem um papel inibido³⁸.

Os efeitos metabólicos do glucagon são semelhantes aos das catecolaminas¹⁰, resultando em aumento da produção de glicose, com redução de sua utilização periférica, culminando em hiperglicemia. Há também diminuição da lipogênese e aumento da oxidação de ácidos graxos.

Insulina

Durante o período de *estresse* as ações inibitórias dos hormônios liberados (catecolaminas, cortisol, HC) diminuem a secreção de insulina e sua efetividade

de a nível celular³⁹. As curvas de tolerância à glicose venosa são patológicas, sendo as alterações proporcionais ao trauma cirúrgico⁴⁰. Allisson e cols.⁷ sugeriram que a secreção de insulina era suprimida durante a anestesia e cirurgia, sendo suas ações antagonizadas no pós-operatório. Entretanto, Clarke e Cols.²⁷ demonstraram que a hiperglicemia pode ocorrer sem alteração importante da insulinemia, não sendo devida portanto à deficiência absoluta de insulina, mas sim a um antagonismo ou resistência à sua atividade a nível celular.

A resposta imediata a esta resistência insulínica é a gliconeogênese, com elevação dos níveis plasmáticos de glicose e ácidos graxos livres no pós-operatório imediato. Após cirurgias maiores, os aminoácidos também participam da gliconeogênese. Um balanço nitrogenado negativo equivalente a 50 g de proteína pode ser encontrado após cirurgia abdominal sem nutrição⁴²,

Os níveis plasmáticos de insulina permanecem inalterados durante a cirurgia, mas aumentam no pós-operatório⁷. As concentrações plasmáticas de glicose elevam-se durante a cirurgia e no pós-operatório imediato, declinando lentamente. A insulina eleva-se no pós-operatório imediato e nas 24 horas subsequentes para então diminuir gradativamente⁴¹.

Os principais efeitos metabólicos da insulina são¹⁰: aumento da captação de glicose, da glicogênese e da glicólise pelo fígado, músculos e tecido adiposo. Aumento da captação de aminoácidos pelos músculos e aumento da síntese com redução do catabolismo protéico pelos músculos, tecido adiposo e fígado. Aumento da lipogênese, diminuição da oxidação lipídica e da cetogênese.

Hormônio antidiurético (ADH)

É liberado pela neuro-hipófise, na dependência da intensidade do trauma cirúrgico. A emoção e a dor podem alterar sua liberação, mas a depleção hídrica, detectada pelos receptores de volume na artéria renal e pelos osmorreceptores no hipotálamo, é o estímulo mais potente¹.

Os efeitos metabólicos do ADH são glicogenólise e gliconeogênese⁴³.

Agentes anestésicos causam ligeira ou nenhuma elevação nos níveis de ADH. Maiores aumentos são responsabilizados pelo *estresse* cirúrgico, principalmente durante anestesia superficial. Quanto mais profunda a anestesia, menor é a liberação de ADH.

Anestesia com altas doses de fentanil leva a um bloqueio da liberação de ADH⁴⁴.

Sistema renina-angiotensina e aldosterona

A ação do trauma sobre a liberação de renina é intensificada quando ocorre diminuição do volume circulante⁴⁵. A mediação dos glicocorticóides e do ACTH pode induzir à liberação de angiotensinogênio pelo fígado.

A angiotensina II estimula a liberação de aldosterona, potencializa a liberação de ADH, ACTH e adrenalina e aumenta os neurotransmissores simpáticos no sistema nervoso autônomo⁴⁶.

A secreção da aldosterona eleva-se não só pela ação da angiotensina II como também pelo ACTH²⁸. Ela atua exclusivamente como um mineralocorticóide (retenção de sódio e eliminação de potássio), tendo apenas modesta capacidade de atuar no metabolismo dos carboidratos (deposição de glicogênio no fígado)¹⁰.

Opióides endógenos

São produzidos a partir de três tipos diferentes de moléculas precursoras⁴⁷: pró-opio metano-cortina, precursora da β -lipotropina, ACTH e β -endorfina; pró-encefalina A, precursora dos pentapeptídeos MET-encefalina e LEU-encefalina e a pró-encefalina B, precursora dos α e β neoendorfinas e das dimorfinas A e B.

Níveis plasmáticos de β -endorfinas elevam-se acentuadamente em resposta ao estímulo cirúrgico⁶. Estudos clínicos, mostrando ações sobre o metabolismo, bem como modulação das respostas neuroendócrinas, apontam para a hipótese de sua participação nas respostas biológicas ao estresse. As liberações do hormônio do crescimento, ADH, prolactina, dopamina, noradrenalina, adrenalina e cortisol são potencializadas pela β -endorfina⁴⁸.

Medicação pré-anestésica com diazepam ou meperidina abole a elevação dos níveis plasmáticos de β -endorfina no pré-operatório⁴⁹. Anestesia da traquéia, anestesia profunda com halotano ou doses elevadas de tiopental abolem a elevação da β -endorfina causada pela laringoscopia e intubação traqueal⁵⁰. Anestesia inalatória com hatotano eleva os níveis da β -endorfina, o que não ocorre com o enflurano. Opiáceos (morfina, fentanil) administrados, seja pela via venosa, seja através do espaço peridural, também são capazes de bloquear o aumento da beta-endorfina^{5,2}.

Eixo hipotálamo-hipófise-tireóide

Os níveis plasmáticos do hormônio-estimulante da tireóide (TSH) e a produção de tiroxina não são alterados durante a anestesia e cirurgia. A transformação periférica da tetra-iodo-tironina (T_4) em triiodotironina reversa (T_3 reverso), hormônio com reduzidos efeitos fisiológicos, está aumentada. O resultado é a redução nos níveis de T_3 ⁵³, tiroxina metabolicamente mais ativa, o que contribui para conservar os depósitos energéticos.

Os agentes anestésicos, venosos ou inalatórios, não alteram os níveis plasmáticos do TSH⁶. O isoflurano e o tiopental diminuem significativamente os níveis de T_4 . Agentes inalatórios (halotano, enflurano) e venosos (tiopental, fentanil-droperidol) diminuem os níveis de T_3 . Portanto, anestesia com tiopental associado ao fentanil-droperidol é de boa escolha para pacientes portadores de hipertireoidismo.

Eixo hipotálamo hipófise-gonadal

Níveis plasmáticos dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) podem estar inibidos ou aumentados durante o estresse anestésico cirúrgico⁵⁴, dependendo do sexo.

As concentrações plasmáticas de progesterona diminuem, enquanto que as de estrogênio não variam. A testosterona apresenta níveis reduzidos, sendo que as concentrações mais baixas são encontradas na sala de recuperação pós-anestésica, normalizando-se após uma semana de pós-operatório²⁸.

Os níveis de prolactina elevam-se, inclusive em pequenos procedimentos como a laparoscopia³⁴, retornando ao normal após três dias de pós-operatório. Tem ações metabólicas semelhantes às do hormônio do crescimento. Pode causar taquicardia e arritmias, provavelmente por afetar a bomba de sódio e potássio¹⁰.

Modificações das respostas endócrino-metabólicas pela anestesia

Agentes e técnicas anestésicas podem modificar as respostas sistêmicas induzidas pela cirurgia. Os efeitos dos agentes anestésicos sobre tais respostas são dependentes das drogas e técnicas anestésicas utilizadas.

Anestesia geral

Os anestésicos voláteis e gasosos, não são muito eficientes na supressão das respostas endócrinas ao estresse⁵⁵.

Altas doses de narcóticos (morfina 4 mg.kg⁻¹, fentanil 100 µg.kg⁻¹), administrados no início da cirurgia, suprimem os aumentos de cortisol, adrenalina, noradrenalina, aldosterona, hormônio do crescimento, beta-endorfina e ADH². Tal supressão é observada durante a cirurgia e nas primeiras três horas de pós-operatório.

Anestesia regional

Anestesia epidural ou subaracnóidea com anestésicos locais, por si mesmas, não exercem importantes efeitos sobre as respostas endócrinas ao estresse.

Nos procedimentos cirúrgicos de abdômen inferior ou extremidades inferiores, a anestesia regional é eficaz no bloqueio das respostas endócrinas¹⁴⁻¹⁶. O resultado é a preservação da normoglicemia, diminuição das perdas pós-operatórias de nitrogênio e do consumo de oxigênio.

O bloqueio dos impulsos neurais aferentes é o responsável pela supressão das respostas endócrinas, sendo tanto mais eficaz quanto mais extenso for o nível cefálico da anestesia⁵⁷.

Nas cirurgias de abdômen superior ou torácicas, a anestesia regional é menos eficiente no bloqueio das respostas hormonais, provavelmente devido a bloqueio insuficiente das vias neurais aferentes somáticas (aferentes frênicos e pélvicos), parassimpáticas (aferentes vagais) ou simpáticas¹⁴. Recentemente demonstrou-se a incapacidade da anestesia regional em bloquear os potenciais sensoriais evocados de áreas que clinicamente parecem anestesiadas⁵⁸. Por outro lado, os mediadores hormonais, localmente liberados (interleucina-1), podem estimular o eixo neuroendócrino sem utilização das vias neurais².

Alguns trabalhos demonstraram elevação dos níveis plasmáticos de cortisol e glicose^{59,60} e de noradrenalina e adrenalina⁶⁰ durante cirurgias torácicas e de abdômen superior realizadas sob anestesia peridural,

sendo tais aumentos menores que os que ocorrem durante a anestesia geral.

A associação de anestesia geral com bloqueio peridural (S₅-T₄) para cirurgias de abdômen superior também não impede as elevações de cortisol, glicose, adrenalina e noradrenalina⁶¹, entretanto são menores que as observadas durante anestesia geral isolada. Lund e cols.⁶², estudando o metabolismo da glicose, observaram que os pacientes que receberam anestesia combinada apresentaram menores níveis plasmáticos de insulina e glicose. Os resultados da cateterização da veia hepática mostraram menor produção de glicose associado à sua maior captação periférica. Também a captação esplâncnica de glicerol foi menor, indicando uma diminuição da resposta lipolítica à cirurgia. Com relação ao balanço nitrogenado, não se observaram diferenças significativas entre anestesia combinada e geral isolada⁶³.

A administração de opiáceos pela via peridural não suprime a resposta endócrino-metabólica à cirurgia⁶⁴. Pacientes que receberam narcóticos via peridural, no pós-operatório, apresentaram menor elevação dos níveis plasmáticos de cortisol e catecolaminas, quando comparados com aqueles que receberam narcóticos via intramuscular⁶⁵, indicando que a dor tem participação na elevação daqueles hormônios no período pós-operatório.

Estudos comparativos da morbidade pós-operatória entre pacientes que receberam anestesia geral ou regional sugerem efeitos favoráveis devidos à anestesia regional. Há vantagens na perda sangüínea (redução de 30%), nas complicações tromboembólicas pós-operatórias (redução de 50%), nas complicações infecciosas pulmonares (redução de 40%) e mais precocemente no funcionamento da motilidade gastrointestinal⁶⁶. Se estas observações, porém, são devidas as alterações endócrino-metabólicas produzidas pela anestesia regional, não se pode ainda determinar.

Cheibub Z B - Respostas endócrinas à anestesia.

Unitermos: HORMÔNIOS; ESTRESSE

REFERÊNCIAS

1. Florence A M - Endocrine disturbances during anaesthesia and surgery. Clin Res Reviews 1981; 1:15-18.
2. Weissman C, Hollinger I - Modifying systemic responses with anesthetic techniques. Anesth Clin N Am 1988; 6:221-235.
3. Hume D M, Bell C C, Bartter F - Direct measurement of adrenal secretion during operative trauma and convalescence. Surgery 1962; 52:174-179.
4. Russel R C G, Walker C J, Bloom S R - Hyperglucagonemia in the surgical patient. Br Med J 1975; 1:10-12.
5. Nistrup Madsen S, Foy-Moller F, Christiansen S et al. - Cyclic AMP, adrenaline and noradrenaline in plasma during surgery. Br J Surg 1978; 65: 191-193.
6. Oyama T, Wakayama S - The endocrine responses do general anesthesia. Int Anesthesiol Clin 1988; 26:176-181.

7. Allison A P, Tomlin PJ, Chamberlain MJ - Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism, *BrJ Anaesth* 1969;41 :588-591.
8. Oyama T, Aokin N, Kudo T - Effect of halothane anesthesia and of surgery on plasma testosterone levels in man. *Anesth Analg* 1972; 51:130-133.
9. Biebuyck J F - Nutrition and metabolism in the surgical patient. *Refresher Courses in Anesthesiology*. The ASA Inc Philadelphia 1979; 7:13-20.
10. Suchmer U, Rothkopf M M - Metabolic effects of the neuroendocrine stress response. *Anesth Clin N Am* 1988; 6:1-22.
11. Engquist A, Brandt M R, Kehlet H, Nistrup-Madsen - Anesthesia does not cause metabolic stress. *Anesthesiology* 1978; 49:54-55.
12. Hume D M, Egdahl R H - The importance of the brain in the endocrine response to injury. *Ann Surg* 1959; 150:697-712.
13. Axelrod J, Reisine TO - Stress hormones, their interaction and regulation. *Science* 1984; 224:452-458.
14. Kehlet H - The endocrine responses to regional anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 1988; 26:182-186.
15. Kehlet H, Brandt M R, Prange-Hansen A et al. - Effect of epidural analgesia on metabolic profiles during and after surgery. *Br J Surg* 1979; 66:543-546.
16. Blaclock J E, Smith E M - A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine system. *Fed Proc* 1985; 544:108-111.
17. Woloski B M R N J, Smith E M, Meyer W J et al. Corticotropin releasing activity of monokines. *Science* 1985; 230:1035-1037.
18. Nikki P, Takki S, Tammisto T et al. Effect of operative stress on plasma catecholamine levels. *Ann Clin Res* 1972; 4: 146-153.
19. Zaloga G P - Catecholamines in anesthetic and surgical stress. *Int Anesthesiol Clin* 1988; 26:187-198.
20. Parker MM, Shelhamer J H, Bacharach S Let al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100:483-490.
21. Baker C H, Wimouth F R - Microvascular responses do E. coli endotoxin with altered adrenergic activity. *Cir Shock* 1984; 12: 161-176.
22. Coleman A J, Jordan C - Cardiovascular responses to anesthesia. *Anesthesia* 1980; 35:972-978.
23. Ponten J, Biber B, Henriksson A et al. - Long-term B-receptor blockade-adrenergic and metabolic response to surgery and neurolept anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 36:570-575.
24. Cooper B M, Patterson J L, Mashiter K - Beta-adrenergic blockade and the metabolic response to surgery. *Br J Anaesth* 1980; 52:1231-1236.
25. Hells-Hansen S, Fletcher R, Lundberg O et al. - Clonidine and the sympathetico-adrenal response to coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30:235-242.
26. Oyama T - Influence of anesthesia on the endocrine system. In: Stoeckel H; Oyama T. eds. *Endocrinology in anesthesia and surgery*. Berlin: Springer-Verlag 1980: 39-51.
27. Clarke R S, Johnston H, Sheridan B- The influence of anaesthesia and surgery on plasma cortisol, insulin and free fatty acids. *Br J Anaesth* 1970;42: 295-299.
28. Oyama T, Taniguchi K, Ishihara H et al. Effects of enflurane anaesthesia and surgery on endocrine function in man. *BrJ Anaesth* 1979; 51:141-148.
29. Trachez M M, Cheibub Z B - Curva de tolerância à glicose durante o ato anestésico cirúrgico. *Arq Bras Med* 1985; 59:327-331.
30. Oyama T, Shibata S, Matsumoto F et al. - Effects of halothane anesthesia and surgery on adrenocortical function in man. *Can Anaesth Soc J* 1968; 15: 258-266.
31. Frieling B, Brandt L - The Influence of inhalation anesthetics on human plasma cortisol without super imposed surgical stress (abstract). *Anesthesiology*, 1985; 63: A288.
32. Fragen R J, Shancks C A, Moltieri A et al. Effects of etomidate on hormonal responses to surgical stress. *Anesthesiology* 1984; 61:652-656.
33. Shapiro J M, White P F, Sladen R M et al. - Midazolam infusion in critically ill patients: effect on adrenal function. *Anesthesiology* 1985; 63: A149.
34. Noel G L, Suh H K, Stone J G, Frantz A G - Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. *J Clin Endocrinol Metabol* 1972;35:840-851.
35. Wrigh P D, Johnston J D A - The effect of surgical operation on growth hormone levels in plasma. *Surgery* 1975; 77: 479-486.
36. Russel R C G, Walker C J, Bloom S R - Hyperglucagonemia in the surgical patients. *Br Med J* 1975; 1:10-15.
37. Bloom S R, Edwards A V - The release of pancreatic glucagon and inhibition of insulin response to stimulation of the sympathetic innervation. *J Physiol (London)* 1975; 253:157-164.
38. Unger R H, Orci L- Glucagon and the A cell: Physiology and Pathophysiology. *N Engl J Med* 1981; 304:1518-1524.
39. Alberti K G M M, Thomas J B - The management of diabetes during surgery. *Br J Anaesth* 1979; 51:693-709.
40. Aärimaa M, Slati P, Jeglinsky B - Glucose tolerance and insulin response during and after elective skeletal surgery. *Ann Surg* 1974; 179: 926-929.
41. Giddings A E B, O'Connor K J, Rowlands B J et al. - The relationship of plasma glucagon to the hyperglycemia and hyperinsulinemia of surgical operation. *Br J Surg* 1976;63:612-616.
42. Soerjibroto WS, Heard C R C, James W PT et al. - Metabolic and hormonal changes after surgery: hyperinsulinemia during glucose infusion. *Eur J Clin Invest* 1977: 579-986.
43. Kiak C J, Rodrigues L M, Hems D A - The influence of vasopressin and related peptides on glycogen phosphorylase activity and phosphatidilinositol metabolism in hepatocytes. *Biochem J* 1979; 178:493-502.
44. Stanley T H, Philbin D M, Coggins C H - Fentanyl oxygen anesthesia for coronary artery surgery. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26: 168-172.
45. Robertson D, Michelakis A M - Effects of anesthesia and surgery on plasma renin activity in man. *J Clin Endocrinol Metabol* 1972; 34:831-836.
46. Douglas W W - Polypeptides-angiotensin, plasma kinins and others. In Goodman and Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics*. Edition 7. New York MacMillan Pub Co., 1985.
47. Herz A, Millan M J - Endogenous opioid peptides in the descending control of nociceptive responses of spinal dorsal horn neurons. *Brain Res* 1988; 77: 263-273.
48. Van Loon G R, Appel N M - b-endorphin-induced stimulation of central sympathetic outflow: b-endorphin increases plasma concentrations of epinephrine nor-epinephrine and dopamine in rats. *Endocrinology* 1981; 109:46-53.
49. Walsh J, Puig MM, Levitz M A et al.- Premeditation abolishes the increase in plasma beta-endorphin observed on the immediate per operative period. *Anesthesiology* 1987; 66:402-405.
50. Lehtinen A M, Hovorka J, Leppaduoto J et al. - Effects of intratracheal lignocaine, halothane and thipentone on changes in plasma beta-endorphin immunoreactivity in response to tracheal intubation. *Br J Anesth* 1984; 56:247-249.
51. Dubois M, Picker D, Cohen M et al. Plasma beta-endorphin immunoreactivity is raised by surgical stress, but not anesthetic induction (abstract). *Anesthesiology* 1981; 55: A244.
52. Dubois M, Picker D, Cohen M et al. - Effects of fentanyl on the response of plasma beta-endorphin immunoreactivity to surgery. *Anesthesiology* 1982;57:468-472.

53. Burr WA, Griffith R S, Balck E G et al.- Serum triiodothyronine and reverse triiodothyronine concentrations after surgical operation. *Lancet* 1975; 2: 1277-1279.
54. Cuartero M C D, Señaris J A A - Resposta endócrina al stress anestésico-quirúrgico. *Rev Esp Anest* 1980; 27:441-450.
55. Abdulla Y W, Gisecke A H, Tilman Hein H A et al. - A comparison of the activity of the sympathoadrenal and adrenocortical system under inhalation anesthesia techniques. *Acta Anaesth Belgica* 1983; 4:257-264.
56. Kehlet H - The modifying effect of general and regional anaesthesia on the endocrine metabolic response to surgery. *Reg Anaesth* 1982;7:538-548.
57. Engquist A, Brandt M R, Fernandes A et al. - The blocking effects of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycemic responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977; 21: 330-335.
58. Lund C, Selmai P, Hansen O B et al. - Effect of epidural bupivacaine on somato sensory evoked potential after dermatomed stimulation. *Anesth Analg* 1987; 66:34-39.
59. Bromage P R, Shibata H E, Willoughby H W - Influence of prolonged 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.
60. Asoh T, Tauji H, Shirasaka C et al. - Effect of epidural analgesia on metabolic response to major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Stand* 1983; 27:233-237.
61. Rutberg H, Hakanson E, Anderberg B et al. - Effects on the extradural administration of morfine or bupivacaine on the endocrine response to upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1987; 56:233-238.
62. Lund J, Stjernstrom H, Jorfetdt L et al. - Effects of extradural analgesia on glucose metabolism and glucogenesis. *Br J Anaesth* 1986; 58:851-857.
63. Lund J, Saudin R, Stjernstrom H et al. -The influence of epidural analgesia on the splanchnic exchange of amino acids during upper abdominal surgery. *ActaAnaesthesiol Scand* 1987; 31: 168-173.
64. Christensen P, Brandt M R, Rem J et al. - Influece of extradural morphine on the adrenocorticol and hyperglycemic responses to surgery. *Br J Anaest* 1962; 54:23-27.
65. Hjortso N C, Christensen N J, Andersen T et al. - Effects of 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.
66. Scott N B, Jehlet H - Regional anaesthesia and surgical morbidity. *Br J Surg* 1988; 75:299-304.