

Resposta Neuroendócrina

Anestesia e Cirurgia

Introdução

O stress define-se como um desafio ao equilíbrio homeostático por eventos físicos ou psicológicos (McEwen, 2003). Em resposta ao stress gera-se uma cascata de alterações hormonais e comportamentais dirigidas para o controlo dos eventos desencadeadores. A adaptação perante insultos envolve activação de mecanismos neuronais, neuroendócrinos e neuroimunes. Uma adaptação adequada implica que a resposta ao stress é eficientemente activada quando necessária e terminada logo após a exposição ao estímulo.

O componente central da resposta neuroendócrina ao stress é a activação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Sapolsky et al., 1986). Após um estímulo, neurónios neurosecretores do núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) segregam secretogogos da hormona adrenocorticotrófica (ACTH), os mais importantes sendo o factor libertador da corticoliberina (CRF) e a arginina-vasopressina (AVP). A ACTH, por sua vez, quando libertada na corrente sanguínea, leva à produção e libertação de corticosteróides pelas glândulas supra-renais (adrenal). Desta forma, ao integrar a informação proveniente de vários circuitros sensoriais, o PVN tem um papel central na regulação da resposta ao stress. De facto, eventos causadores de stress, como a agressão cirúrgica, podem activar o PVN através de circuitos neuronais distintos de acordo com a sua natureza. Estímulos como a hemorragia, o *distress* respiratório ou a inflamação sistémica representam uma ameaça séria ao equilíbrio homeostático do indivíduo, e são precepcionados por vias sensitivas somáticas e viscerais que activam directamente o PVN através dos circuitos excitatórios ascendentes do tronco cerebral. Esta activação leva a uma resposta neuroendócrina rápida e “reactiva”, que não sofre processamento em áreas corticais. Por outro lado, outros factores de stress activam o PVN na ausência de uma ameaça imediata à homeostasia do indivíduo. Este tipo de resposta é gerada a nível central e representa um esforço do indivíduo para mobilizar os recursos

energéticos , metabólicos e imunes em antecipação à perturbação equilíbrio homeostático. Os circuitos neuronais que levam à activação desta resposta “anticipatória” são complexos, envolvendo o sistema límbico e participando em vários tipos de comportamentos.

Os corticosteróides circulantes têm um papel fundamental na resposta adaptativa ao stress, modificando o metabolismo energético e diminuindo a intensidade das respostas inflamatória e imune. Uma resposta ao stress adequada implica que os corticosteróides actuem por um período curto para evitar uma amplificação da resposta inata. Pelo contrário, uma exposição a níveis elevados de corticosteróides leva a disfunção imune, desregulação endócrina e, por último, a neuropatologia. Os corticosteróides actuam através de dois subtipos diferentes de receptores que se ligam à mesma hormona (cortisol) com afinidades diferentes. Os receptores mineralocorticóides (MR) e glucocorticóides (GR) estão distribuídos ubiquamente pelo corpo, incluindo no cérebro, especialmente em circuitos neuronais responsáveis pela modulação da resposta ao stress. Os receptores MR têm uma alta afinidade para o cortisol e estão quase totalmente ocupados em condições basais, sendo responsáveis por muitas das acções dos corticosteróides no metabolismo basal. Por outro lado, os GR são activados durante a elevação dos corticosteróides mediando muitas das acções associadas à resposta ao stress.

A cirurgia e o stress

O procedimento anestésico-cirúrgico caracteriza-se por uma série de momentos intermitentes em que se exerce uma agressão à integridade do paciente e por consequência levam a uma resposta de stress. Sejam as manobras anestésicas como a intubação traqueal, sejam os momentos de maior agressão cirúrgica como a incisão cirúrgica, o organismo, ainda que sob o efeito da anestesia irá responder de forma adequada tentando repor a sua homeostasia. Esta resposta apresenta uma fase aguda caracterizada por manifestações cardiovasculares rápidas e que resulta da libertação de catecolaminas pela medula supra-renal. No entanto, de forma mais lenta a activação do córtex suprarenal e consequente libertação de corticosteróides produz uma resposta adaptativa à agressão que produz uma série

de efeitos metabólicos. Em resposta ao stress cirúrgico são vários os efeitos biológicos observados:

- Alterações cardiovasculares: aumento do débito cardíaco, da frequência cardíaca, hipertensão arterial, aumento da contractilidade miocárdica e aumento do consumo de O_2 .
- Volume de distribuição: ocorre vasoconstrição periférica e esplâncnica e vasodilatação coronária e cerebral.
- Alterações respiratórias: aumento da frequência respiratória.
- Alterações hidroelectrolíticas: retenção de sódio e água.
- Coagulação: hipercoaguabilidade e fibrinólise.
- Imunossupressão: podendo levar a cicatrização retardada e infecção de feridas.
- Alterações metabólicas: hiperglicemia.
- Alterações urinárias: diminuição do débito urinário.

Vários factores podem alterar a magnitude desta resposta como sejam o estado da volemia do paciente, os níveis de oxigénio e dióxido de carbono, o estado emocional prévio do doente, a dimensão da agressão cirúrgica, a dor e os procedimentos anestésicos. Prevenir os efeitos deletérios da resposta de stress é essencial para assegurar a homeostasia do paciente e melhorar as possibilidades de recuperação precoce das suas funções.

O papel da anestesia

A anestesia tem um papel essencial em obliterar a resposta fisiológica ao stress cirúrgico. Durante várias décadas, o papel da anestesia foi redutoramente visto como uma estratégia para manter o doente imóvel e alheado do ambiente que o rodeava. Mais tarde, com o desenvolvimento de fármacos mais seguros e com a consciencialização de que o stress associado à cirurgia podia agravar o prognóstico dos doentes, os anestesiólogos voltaram a sua atenção para este aspecto.



A anestesia geral pode limitar a percepção das sensações causadas pela ferida cirúrgica, mas não oblitera completamente a resposta de stress pois o hipotálamo reage aos estímulos nóxicos mesmo num plano anestésico profundo (p.e. elevação da frequência cardíaca ou pressão arterial durante a esternotomia). Todos os anestésicos intravenosos e inalatórios, em doses convencionais, têm uma influência menor nas funções metabólica e endócrina.

O bloqueio nervoso exercido pela anestesia regional com anestésicos locais têm uma influência directa sobre as respostas metabólica e endócrina. O mecanismo básico do bloqueio neurológico na resposta ao stress é a inibição total de os estímulos nociceptivos provenientes da área cirúrgica chegarem ao sistema nervoso central. O efeito inibitório do bloqueio neurológico sobre as respostas metabólica e endócrina envolve quer as vias aferentes como eferentes, embora com impacto diferente sobre a resposta endócrina. A via aferente está envolvida na libertação das hormonas pituitárias em resposta ao stress. A via eferente está envolvida na libertação de cortisol, renina, angiotensina e epinefrina. O bloqueio extenso de T4 - S5 durante cirurgias abdominais previne a libertação do cortisol. Observam-se fenómenos semelhantes quer nos níveis de glicemia quer de insulina sugerindo um papel relevante nos efeitos metabólicos.

Em conclusão, a escolha de um protocolo anestésico adequado pode contribuir significativamente para diminuir os efeitos deletérios do stress cirúrgico, sendo particularmente importante em pacientes com baixa reserva funcional em que estes efeitos podem agravar o prognóstico.

Referências

McEwen BS. Mood disorders and allostatic load. (2003) *Biol Psychiatry*; 54(3):200-7.

Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. (1986) *Endocr Rev*; 7(3):284-301.

Singh M. Stress response and anaesthesia (2003) *Indian J. Anaesth*; 47(6):427-434.