

RESPOSTA METABÓLICA AO TRAUMA CIRÚRGICO

(Metabolic response to surgical trauma)

Sabrina Marin RODIGHIERI¹; Felipe Noleto de PAIVA^{2*}; Andriago Barboza DE NARDI²

¹Universidade Positivo (UP), Rua Professor Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300, Campo Comprido, Curitiba/PR. CEP: 81.280-330; ²Universidade Estadual Paulista (UNESP).

*E-mail: n-paiva@hotmail.com

RESUMO

Os efeitos do trauma cirúrgico no organismo, os quais são amplamente estudados pela medicina humana e veterinária, resultam em uma complexa resposta neuroendócrina e imunológica, desencadeadas para restabelecer a homeostase e preservar a vida. A resposta metabólica ao trauma é caracterizada pelo aumento da secreção de hormônios hipofisários, ativação do sistema nervoso simpático e secreção de citocinas pró-inflamatórias. Essa resposta tem por objetivo manter a perfusão tecidual, controlar a proliferação de microrganismos e mobilizar substratos para garantir a integridade das funções celulares e promover reparação tecidual. Diferentes fatores podem influenciar a intensidade da resposta do organismo ao trauma, incluindo magnitude e duração dos estímulos, enfermidades ou eventos traumáticos pré-existentes, protocolos anestésicos e técnicas cirúrgicas utilizadas. Respostas metabólicas exacerbadas ocasionam complicações pós-operatórias, tempo prolongado de recuperação dos pacientes e óbito. Através da identificação dos principais eventos relacionados à resposta metabólica ao trauma cirúrgico, é possível atuar de forma a reduzir os danos associados, melhorando a qualidade e minimizando os riscos do período pós-operatório. Sendo assim, este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão descrevendo a fisiopatologia e as consequências da resposta metabólica ao trauma cirúrgico, em suas diferentes formas e origens, no período perioperatório.

Palavras-chave: Cirurgia, metabolismo, resposta inflamatória, estresse cirúrgico.

ABSTRACT

The effects of surgical trauma on the organism, which are widely studied by human and veterinary medicine, result in a complex neuroendocrine and immune responses triggered to restore homeostasis and preserve life. The metabolic response to trauma is characterized by increased secretion of hypophyseal hormones, activation of the sympathetic nervous system, and secretion of pro-inflammatory cytokines. This response aims to maintain tissue perfusion, control the proliferation of microorganisms, and mobilize substrates to ensure the integrity of cellular functions and promote tissue repair. Different factors can influence the intensity of the organism's response to trauma, including magnitude and duration of stimuli, pre-existing infirmities or traumas, anaesthetic protocols, and surgical techniques applied. Exacerbated metabolic responses can cause post-operative complications, prolonged recovery time, and death. By identifying the main events related to the metabolic response to surgical trauma, it is possible to act to reduce the associated damages, improving quality and minimizing the risks of the postoperative period. Thus, the present paper aims to present a review describing the physiopathology and the consequences of the metabolic response to surgical trauma, in its different forms and origins, in the perioperative period.

Keywords: Surgery, metabolism, inflammatory response, surgical stress.

INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, os cirurgiões têm se dedicado intensamente ao treinamento e refinamento de diferentes técnicas cirúrgicas, entretanto, ainda existe a necessidade de maior compreensão a respeito das alterações orgânicas induzidas pelas cirurgias realizadas em animais. Os procedimentos cirúrgicos se configuram como lesões traumáticas resultantes de agressões variadas, induzidas no pré-operatório (jejum, manipulação do paciente, injeções, cateterismo e tricotomia), na anestesia (intubação traqueal, fármacos anestésicos e

equipamentos de monitoração invasiva), no ato cirúrgico (posicionamento demorado na mesa cirúrgica, diéreses, mobilização de vísceras, perdas de sangue ou plasma, cauterizações, reconstituições e suturas) e no pós-operatório (injeções, sondagens, transfusões sanguíneas e imobilidade no leito) (BOGOSSIAN e BOGOSSIAN, 2000; DOBSON, 2020).

Em resposta ao trauma mecânico, físico ou químico, o organismo reage com a finalidade de manter a homeostase e preservar a vida (WILMORE, 2002). A resposta metabólica ao trauma (RMT), também denominada resposta de estresse ou reação de fase aguda do trauma, caracteriza-se por alterações neuroendócrinas e imunológicas, desencadeadas após a injúria. Essa resposta tem por objetivo manter a perfusão tecidual, controlar a proliferação de microrganismos, fornecer substrato energético para garantir a integridade das funções celulares, e promover a reparação dos tecidos lesionados (DESBOROUGH, 2000; STOCHE *et al.*, 2001; BURTON *et al.*, 2004).

Avanços na compreensão da fisiopatologia da RMT têm demonstrado que múltiplos fatores contribuem com a morbidade pós-operatória e o tempo de hospitalização dos pacientes, sendo necessárias diferentes intervenções no período perioperatório para otimizar a eficácia das cirurgias. Assim, o objetivo desta revisão foi descrever os aspectos fisiopatológicos e as consequências da resposta metabólica ao trauma cirúrgico no período perioperatório.

DESENVOLVIMENTO

Fisiopatologia da resposta metabólica ao trauma cirúrgico

Em 1932, David Cuthbertson estabeleceu que a RMT apresenta duas fases distintas: “ebb phase” e “flow phase”. A primeira se inicia imediatamente após a injúria e tem por objetivo restaurar a volemia e restabelecer a perfusão tecidual. Caracteriza-se por metabolismo hipodinâmico e redução do dispêndio energético, tendo duração de 24 a 48 horas. Nesta fase, o paciente apresenta mucosas hipocoradas, hipotensão, hipotermia e taquicardia. A fase hipodinâmica pode ser imperceptível, em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos pouco invasivos, ou prolongada, em pacientes com hemorragia trans ou pós-operatória (HILL *et al.*, 1993; ŞİMSEK *et al.*, 2014).

A segunda fase (“flow phase”), também denominada hiperdinâmica, é caracterizada pelo aumento do metabolismo, com intensa mobilização de energia e substratos proteicos, para garantir a reparação tecidual e as funções orgânicas críticas. O início da fase hiperdinâmica é marcado por catabolismo proteico, balanço nitrogenado negativo, lipólise e resistência insulínica. Nesta fase, o paciente pode apresentar febre, taquicardia, taquipneia e congestão de membranas mucosas. O final da fase hiperdinâmica é caracterizado pelo anabolismo, ocorrendo a restauração gradual das reservas de proteína e gordura corporal, e a recuperação do balanço nitrogenado positivo. O tempo de duração da fase hiperdinâmica depende da gravidade do trauma, podendo variar de dias a meses (STOCHE *et al.*, 2001; GIANNOUDIS *et al.*, 2006; ŞİMSEK *et al.*, 2014).

As lesões teciduais resultam em acúmulo de mediadores químicos e celulares, no local da injúria, e em estímulos nociceptivos, que deflagram impulsos neuronais aferentes, ambos são responsáveis pela ativação do sistema nervoso simpático, aumento da secreção de

hormônios hipofisários e produção de citocinas pró-inflamatórias (BURTON *et al.*, 2004; TOFF e TONNESEN, 2008).

As mudanças na secreção de hormônios e mediadores humorais, em resposta à injúria, geram alterações secundárias na secreção de outros mediadores em órgãos-alvo, como adrenais, pâncreas, rins e fígado, podendo ocorrer falha nos mecanismos de *feedback* fisiológicos que regulam a secreção hormonal (DESBOROUGH, 2000).

Na presença de hemorragia ou formação de terceiro espaço, a perda da resistência vascular, decorrente da redução do volume circulante, é identificada por barorreceptores, presentes no arco aórtico e seio carotídeo, e por receptores de estiramento, presentes nos átrios. A ativação desses receptores estimula o sistema nervoso simpático e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (GANN e FOSTER, 1996; BURTON *et al.*, 2004).

A participação do sistema nervoso simpático na RMT foi inicialmente documentada por Walter Cannon, em 1935. Suas pesquisas identificaram a manifestação de uma reação de “luta ou fuga”, caracterizada por alterações comportamentais, aumento da frequência cardíaca e aumento da pressão arterial em pessoas expostas a agressões externas ou internas (CANNON, 1935). A estimulação do sistema nervoso simpático resulta no aumento da secreção de adrenalina, na região medular da adrenal, e da noradrenalina, nas terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares (DESBOROUGH, 2000). As catecolaminas induzem vasoconstrição arteriolar, inotropismo e cronotropismo, além da inibição de captação de glicose e estímulo à glicogenólise, lipólise e proteólise. A estimulação pancreática, por ação das catecolaminas, provoca redução da secreção de insulina e aumento de glucagon, gerando hiperglicemia (BOGOSSIAN e BOGOSSIAN, 2000; BURTON *et al.*, 2004).

O envolvimento da atividade adrenocortical, em resposta à injúria, foi documentado por Selye, em 1950. A ativação hipotalâmica estimula a liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e de hormônio do crescimento (GH) pela hipófise anterior, assim como de vasopressina pela hipófise posterior (WEISSMAN, 1990; DESBOROUGH, 2000). O GH exerce diferentes ações no metabolismo, incluindo síntese de proteínas, degradação das reservas lipídicas e de carboidratos, e inibição da ação da insulina. A vasopressina, por sua vez, possui ação vasoconstritora, além de atuação na homeostase hidroeletrolítica (BOGOSSIAN e BOGOSSIAN, 2000; STOCHE *et al.*, 2001).

Estudos realizados por Hume (1953) demonstraram que lesões traumáticas, em extremidades enervadas, provocam aumento significativo dos níveis circulantes de ACTH, enquanto que, em extremidades denervadas, a liberação de ACTH é menos intensa. Os resultados revelaram, também, que os impulsos nervosos, desencadeados na região traumatizada, são essenciais para o controle hipotalâmico da liberação de ACTH na hipófise anterior.

O ACTH estimula a produção de cortisol, pela zona fasciculada do córtex da adrenal, e de aldosterona, pelas células da zona glomerulosa. A aldosterona também é liberada mediante a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e na presença de concentrações séricas elevadas de potássio. A sua liberação promove retenção de sódio e água, visando a manutenção da volemia (GANN e FOSTER, 1996; BOGOSSIAN e BOGOSSIAN, 2000).

A secreção de cortisol aumenta rapidamente após o trauma cirúrgico. Concentrações séricas elevadas podem ser observadas desde as primeiras horas até semanas após a cirurgia, dependendo da intensidade do trauma (FINNERTY *et al.*, 2013). O desequilíbrio nos

mecanismos de *feedback* faz com que sejam detectados elevados níveis séricos de ACTH e cortisol no pós-operatório de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos (FURUYA *et al.*, 1993).

Os glicocorticoides influenciam no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, exercendo funções de catabolismo proteico, indução da gliconeogênese hepática, lipólise e inibição celular da utilização de glicose. O cortisol atua também como supressor da resposta imunológica e inflamatória, inibindo prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (WEISSMAN, 1990; BURTON *et al.*, 2004).

As concentrações plasmáticas de glicose aumentam após procedimentos cirúrgicos, principalmente devido à resistência insulínica e ao aumento da gliconeogênese e glicogenólise. A intensidade da resposta hiperglicêmica reflete a severidade da injúria (BURTON *et al.*, 2004).

Mediadores humorais, presentes nos tecidos lesionados pelo trauma cirúrgico, promovem aumento da permeabilidade capilar, edema tecidual e infiltração de células do sistema imune no local da injúria (LUKEWICH *et al.*, 2014). Os neutrófilos são as primeiras células mobilizadas para os tecidos lesionados, podendo estar aumentados na circulação em traumas severos ou na presença de infecção (BROCHNER e TOFT, 2009).

Monócitos e células endoteliais, ativadas após o trauma tecidual, secretam citocinas pró-inflamatórias responsáveis pela nocicepção, pelo controle da infecção e pela reparação tecidual (CLARK *et al.*, 2007). As primeiras citocinas secretadas após o trauma são a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), as quais estimulam a secreção de interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e outros mediadores humorais (STOCCHÉ *et al.*, 2001; BROCHNER e TOFT, 2009).

As citocinas representam um grupo heterogêneo de proteínas de baixo peso molecular que se ligam a receptores específicos em diferentes células-alvo. Seus efeitos influenciam na regulação da hematopoiese, no controle da proliferação e na diferenciação celular e modulação da resposta imune celular e humoral, promovendo ampliação ou atenuação da resposta inflamatória (LIN *et al.*, 2000; CLARK *et al.*, 2007). Exercem efeitos localizados, através da modulação da resposta inflamatória no local da lesão, e efeitos sistêmicos, mediante a promoção da reação de fase aguda (DESBOROUGH, 2000).

Mesmo apresentando meia vida inferior a 20 minutos, o TNF- α pode induzir profundas alterações metabólicas e hemodinâmicas, influenciando no catabolismo muscular, na ativação da cascata de coagulação e na liberação de moléculas de adesão. A IL-1 pode atenuar a percepção de dor, mediante a liberação de beta-endorfinas pela hipófise anterior, e induzir episódios febris, devido ao estímulo das prostaglandinas. A meia vida da IL-1 é de aproximadamente seis minutos, o que torna difícil a sua detecção na reação de fase aguda do trauma (LIN *et al.*, 2000).

A IL-6 estimula a reprogramação da expressão gênica hepática, com consequente produção de proteínas de fase aguda positivas e supressão de proteínas de fase aguda negativas (GRUYS *et al.*, 2005). Embora a IL-6 atue como citocina pró-inflamatória nas primeiras horas após o trauma, também pode exercer efeitos anti-inflamatórios, mediante estímulo para liberação de citocinas anti-inflamatórias (TOFF e TONNESEN, 2008).

Alterações nos níveis séricos de citocinas e proteínas de fase aguda refletem na presença e na intensidade do processo inflamatório após o trauma, auxiliando no estabelecimento do prognóstico de pacientes submetidos a diferentes tipos de intervenções

cirúrgicas (DESBOROUGH, 2000). Em condições fisiológicas, as concentrações das citocinas são extremamente baixas, podendo ser indetectáveis. Alterações nos níveis plasmáticos de citocinas podem ocorrer de duas a quatro horas após o início da cirurgia, podendo persistir por vários dias, de acordo com a extensão do trauma (SHEERAN e HALL, 1997; GRUYS *et al.*, 2005).

Diferentes estudos, realizados em humanos e animais, evidenciaram as alterações neuroendócrinas e imunológicas associadas ao trauma induzido por procedimentos cirúrgicos (FURUYA *et al.*, 1993; KAMISKA *et al.*, 2000; HAKANSON *et al.*, 2008; HUBER-LANG *et al.*, 2018).

Fox *et al.* (1994) avaliaram as concentrações plasmáticas de cortisol em seis cães submetidos à manipulação pré-operatória, analgesia, anestesia e ovariohisterectomia, em diferentes momentos, com intervalos de três a seis semanas. Após os tratamentos, os cães apresentaram aumento transitório das concentrações plasmáticas de cortisol, sendo a cirurgia responsável pelos níveis mais elevados e duradouros.

Em um estudo realizado com cães submetidos à laparotomia, toracotomia e cirurgias ortopédicas foi constatado aumento dos níveis séricos de cortisol no pós-operatório imediato. Em todos os animais, as concentrações séricas de cortisol retornaram aos níveis basais 24 horas após as cirurgias (CHURCH *et al.*, 1994).

Aumento significativo dos níveis séricos de ACTH, hormônio tireotrópico, cortisol e tiroxina foi observado em cavalos submetidos à celiotomia mediana seguida de enterectomia, em um outro estudo (DINEV e GEORGIEV, 2003).

Em cadelas submetidas à ovariohisterectomia, foi constatado aumento significativo de frequência cardíaca, pressão arterial e concentração plasmática de vasopressina, principalmente durante a remoção dos ovários. Adicionalmente, foi constatado aumento da relação adrenalina/creatinina urinária, durante a remoção dos ovários, e síntese da parede abdominal (HOGLUND *et al.*, 2014).

A intensidade da RMT pode ser influenciada por diferentes fatores, como magnitude, natureza e duração dos estímulos, enfermidades ou eventos traumáticos pré-existentes, protocolo anestésico e técnica cirúrgica utilizada (GIANNOUDIS *et al.*, 2006). Cirurgias de pequeno porte comumente induzem respostas menores que cirurgias de médio e grande porte. Laparotomias e toracotomias provocam reações neuroendócrinas e imunológicas mais exacerbadas do que laparoscopias e toracoscopias (CHO *et al.*, 1994; CRAIG *et al.*, 2001; WANG *et al.*, 2010).

Cães, utilizados como modelo experimental para avaliação da resposta metabólica associada à nefrectomia realizada por laparotomia ou laparoscopia, apresentaram aumento significativo dos níveis séricos de cortisol após a síntese da pele, com declínio gradual de valores basais 24 horas após a cirurgia. Não foram observadas alterações na glicemia em ambos os procedimentos. Porém, constatou-se que os animais submetidos à laparoscopia apresentaram níveis de cortisol sérico significativamente menores quatro e oito horas após a cirurgia, possivelmente devido ao menor estresse induzido pela cirurgia (MARCOVICH *et al.*, 2001).

Em um estudo realizado com cães submetidos à ovariohisterectomia, foi observado que as concentrações séricas de glicose e cortisol foram mais elevadas no pós-operatório imediato dos animais submetidos à laparotomia em comparação à laparoscopia, demonstrando

que os procedimentos minimamente invasivos, em cães, induzem respostas de estresse cirúrgico menos intensas (DEVITT *et al.*, 2005).

Em suínos submetidos à adrenalectomia unilateral, constatou-se que as concentrações plasmáticas de cortisol, adrenalina e noradrenalina foram significativamente menores nos animais submetidos à laparoscopia em comparação à laparotomia, no período transoperatório. Nos animais submetidos à laparotomia, as incisões de pele apresentavam entre 20 e 25 centímetros e, nos animais submetidos à laparoscopia, as incisões apresentavam dois centímetros (KRIKRI *et al.*, 2013).

Nesse mesmo estudo, em suínos submetidos à colecistectomia por laparotomia e laparoscopia, foram observados maiores níveis séricos de catecolaminas nos animais submetidos à laparotomia. Entretanto, não foram constatadas diferenças significativas nos níveis séricos de cortisol entre os dois grupos. Constatou-se também que, nos animais submetidos à laparotomia, as incisões de pele apresentavam entre cinco e sete centímetros e, nos animais submetidos à laparoscopia, as incisões apresentavam dois centímetros. Os autores concluíram que o estresse cirúrgico relacionado a pequenas incisões realizadas na laparotomia pode ser semelhante ao estresse cirúrgico relacionado ao pneumoperitônio e às incisões da laparoscopia (KRIKRI *et al.*, 2013).

Horta *et al.* (2015) avaliaram a intensidade da resposta neuroendócrina em cadelas submetidas à mastectomia regional e à mastectomia unilateral. Neste estudo, não foram observadas alterações nos níveis séricos de glicose e cortisol antes da indução anestésica ou após a intubação orotraqueal, revelando que o estresse ambiental, a manipulação dos animais, a aplicação de medicações e a intubação orotraqueal não interferiram significativamente na resposta neuroendócrina em cães. Entretanto, duas horas após o procedimento cirúrgico, constatou-se aumento significativo das concentrações séricas de glicose e cortisol nos animais submetidos à mastectomia unilateral, demonstrando que lesões teciduais mais extensas e procedimentos cirúrgicos mais duradouros podem induzir respostas orgânicas mais intensas.

Enfermidades pré-existentes, como doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes *mellitus*, câncer e, insuficiência renal ou hepática, podem influenciar na resposta orgânica ao trauma, comprometendo os mecanismos homeostáticos compensatórios (GIANNOUDIS *et al.*, 2006; CARLI, 2015). Além disso, procedimentos cirúrgicos, realizados em pacientes politraumatizados, configuram-se como insultos secundários que potencializam a resposta orgânica, aumentando os riscos de complicações pós-operatórias (WAYDHAS *et al.*, 1996).

Complicações associadas à resposta metabólica ao trauma cirúrgico

Embora a resposta orgânica seja essencial para garantir a homeostase após o trauma cirúrgico, reações exacerbadas podem levar a complicações pós-operatórias, tempo prolongado de recuperação e óbito, especialmente em pacientes debilitados por trauma anterior ou enfermidades pré-existentes (WAYDHAS *et al.*, 1996).

A perpetuação de níveis excessivos de catecolaminas pode causar aumento da frequência e contratilidade cardíaca, gerando maior consumo de oxigênio pelo miocárdio. As catecolaminas também induzem lipólise intensa, com conseqüente hiperlipidemia e embolia gordurosa. A vasoconstrição persistente promove hipóxia celular e acidose metabólica (GANN e FOSTER, 1996).

O excesso de cortisol induz catabolismo intenso e supressão do sistema imune, levando à infecção pós-operatória e ao atraso na cicatrização da ferida cirúrgica (STOCHE *et al.*, 2001). Quanto maior a injúria tecidual, mais intenso e duradouro o catabolismo, sendo este responsável pela ocorrência de perda de peso, redução da massa muscular e fadiga pós-operatória (HILL *et al.*, 1993; ŞİMSEK *et al.*, 2014; CARLI, 2015).

Concentrações elevadas de glicose no período perioperatório prejudicam a cicatrização da ferida cirúrgica, induzem diurese osmótica, reduzem a função leucocitária e aumentam os índices de infecção pós-operatória (BURTON *et al.*, 2004). O acúmulo de glicose estimula a glicólise, com consequente produção de radicais livres e subsequente inflamação (CARLI, 2015).

Elevadas concentrações de citocinas pró-inflamatórias se correlacionam com o aumento de complicações pós-operatórias, incluindo febre, catabolismo muscular, distúrbios tromboembólicos e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). A SRIS representa um estágio preliminar do desenvolvimento de síndrome de disfunção e falência de múltiplos órgãos (TOFF e TONNESEN, 2008).

Pacientes que passam por traumas sucessivos ou apresentam comorbidades podem apresentar imunoparalisia devido à resposta anti-inflamatória compensatória persistente, com riscos elevados de infecção e sepse. O estresse cirúrgico é associado à imunossupressão temporária, atribuída a alterações qualitativas e quantitativas em células do sistema imune humoral e celular (ANGELE e FAIST, 2002). Estudos em humanos revelaram menores respostas proliferativas de linfócitos e monócitos, além de prejuízo à função de neutrófilos após procedimentos cirúrgicos, incluindo quimiotaxia, atividade bactericida e geração de radicais livres (SHEERAN e HALL, 1997; TONNESEN *et al.*, 1987). Além da resposta metabólica ao trauma, diferentes fatores podem contribuir com a imunossupressão pós-operatória, como fármacos anestésicos e analgésicos, dor, hipotermia e transfusões sanguíneas (SHAKHAR e BEN-ELIYAHU, 2003; NEEMAN e BEN-ELIYAHU, 2013).

Em pacientes portadores de neoplasias malignas, a ressecção cirúrgica de tumores sólidos é uma das principais estratégias terapêuticas para controlar a progressão da doença e aumentar as chances de cura. Entretanto, muitos pacientes evoluem para óbito após a ressecção dos tumores primários, em decorrência de recidivas tumorais ou metástases. Pesquisas têm revelado que o trauma cirúrgico pode acelerar a progressão da neoplasia (BEN-ELIYAHU, 2003; KADOSAWA e WATABE, 2015; PRETZSCH *et al.*, 2021).

A imunovigilância e os mecanismos antiangiogênicos são fundamentais para o controle da progressão de tumores. Os procedimentos cirúrgicos podem induzir a liberação de células tumorais na circulação, promover a secreção de fatores de crescimento pró-angiogênicos e reduzir a imunidade mediada por células, favorecendo a progressão da doença mínima residual e de micrometástases pré-existentes (GOLDFARB e BEN-ELIYAHU, 2006; GOTTSCHALK *et al.*, 2010; KADOSAWA e WATABE, 2015).

A depressão do sistema imune ocorre em poucas horas após a cirurgia e pode persistir por semanas, dependendo da extensão do trauma cirúrgico. O aumento das concentrações de cortisol, catecolaminas e prostaglandinas após o trauma cirúrgico, em combinação com a redução dos níveis de interleucina-2 e interferon-gama, promove profunda supressão das células natural killer (NK), tornando o paciente suscetível a metástases (GOLDFARB e BEN-ELIYAHU, 2006; GOTTSCHALK *et al.*, 2010). Estudos em humanos têm demonstrado que a

redução da atividade das células NK no pós-operatório está associada a maiores índices de morbidade e mortalidade em mulheres com câncer de mama (GOLDFARB e BEN-ELIYAHU, 2006).

Modulação da resposta metabólica ao trauma cirúrgico

Pesquisas recentes realizadas em humanos e animais têm demonstrado que a modulação da resposta metabólica ao trauma cirúrgico é fundamental para minimizar complicações pós-operatórias e garantir a adequada recuperação dos pacientes. Embora a maioria dos estudos seja relacionada a intervenções terapêuticas unimodais, principalmente direcionadas a protocolos anestésicos, acredita-se que estratégias multimodais são necessárias devido à patogênese multifatorial das complicações associadas à resposta metabólica ao trauma cirúrgico (KEHLET, 2000).

Programas estabelecidos, visando rápida recuperação pós-operatória de pacientes submetidos a cirurgias eletivas, combinam o uso de anestesia regional, técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, adequado controle da dor, suporte nutricional e ambulância precoce (WILMORE e KEHLET, 2001; CARLI, 2015). Em pacientes oncológicos, preconiza-se evitar protocolos anestésicos imunossupressores, hipotermia inadvertida, transfusões sanguíneas excessivas e dor perioperatória. Além disso, orienta-se que, sempre que possível, deve-se optar por técnicas cirúrgicas minimamente invasivas (SHAKHAR e BEN-ELIYAHU, 2003).

Protocolos utilizando anestesia regional reduzem significativamente a RMT quando comparados a protocolos de anestesia geral inalatória (MILOSAVLJEVIC *et al.*, 2014). Um estudo realizado por Sibanda *et al.* (2006), revelou que a anestesia extradural com bupivacaína e morfina reduziu significativamente a RMT em cães submetidos a cirurgias ortopédicas para correção de ruptura de ligamento cruzado cranial e luxação patelar.

De modo geral, protocolos com anestesia inalatória aparentam acompanhar pior prognóstico em pacientes com câncer quando comparados a protocolos que utilizam bloqueios anestésicos locorreionais ou anestesia total intravenosa (SANTAMARIA *et al.*, 2010; NEEMAN e BEN-ELIYAHU, 2013). Kahveci *et al.* (2013), avaliaram os efeitos associados à anestesia epidural e geral e, em termos de resposta ao estresse relacionada ao trauma cirúrgico, não foram observadas diferenças.

O uso de altas doses de analgésicos opioides auxilia na redução da resposta endócrina ao trauma no período transoperatório (DESBOROUGH e HALL, 1989), embora existam diferenças observadas entre os diferentes opioides utilizados, conforme descrito por Draskovic *et al.* (2014) que sugeriram maior efeito supressor na resposta ao estresse à intervenção cirúrgica em crianças utilizando o remifentanil quando comparado a outros opioides.

Pesquisas em humanos e animais de laboratório têm sugerido que os analgésicos opioides, incluindo morfina e fentanil, intensificam a supressão da imunidade celular induzida pela cirurgia, podendo facilitar a progressão da doença mínima residual e de micrometástases em pacientes oncológicos (SANTAMARIA *et al.*, 2010). Estudos realizados com cloridrato de tramadol têm indicado redução da imunossupressão pós-operatória (SACERDOTE *et al.*, 2000; LIU *et al.*, 2008).

A redução do tempo de jejum pré-operatório e a introdução precoce de nutrição enteral no período pós-operatório minimiza o catabolismo intenso e a translocação bacteriana pós-operatória (HILL *et al.*, 1993; ŞİMSEK *et al.*, 2014; CARLI, 2015). Carvalho *et al.* (2020)

sugeriram a administração de bebidas contendo carboidratos duas horas antes do procedimento, com objetivo de otimizar a resposta metabólica e inflamatória perioperatória em cirurgias pediátricas humanas.

Para a reintrodução alimentar, nas primeiras 24 a 48 horas do período pós-operatório preconiza-se a introdução precoce de suporte nutricional enteral para garantir a função do sistema gastrointestinal e minimizar translocação bacteriana. A partir do terceiro dia é necessária suplementação calórica para minimizar o catabolismo. Sugere-se que o suporte nutricional com arginina, glutamina, taurina, ômega-3 e prebióticos pode reduzir o tempo de recuperação de cães e gatos submetidos a cirurgias (CORBEE e KERKHOVEN, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um conhecimento profundo acerca da fisiopatologia da resposta metabólica ao trauma cirúrgico é necessário para a identificação precoce de complicações pós-operatórias. Além disso, a instituição de medidas terapêuticas, que minimizam a resposta neuroendócrina e imunológica ao trauma cirúrgico, deve ser considerada para otimizar a recuperação precoce dos pacientes, minimizar os índices de óbito pós-operatório e reduzir a incidência de recidivas locais e metástases após cirurgias oncológicas.

REFERÊNCIAS

- ANGELE, M.K.; FAIST, E. Clinical review: Immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Critical Care*, v.6, n.4, p.298-305, 2002.
- BEN-ELIYAHU, S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: Immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. *Brain, Behavior, and Immunity*, v.17, n.1, p.27-36, 2003.
- BOGOSSIAN, A.T.; BOGOSSIAN, L. Resposta orgânica ao trauma. In: VIEIRA, O.M.; CHAVES, C.P.; MANSO, J.E.F.; EULÁLIO, J.M.R. *Clínica Cirúrgica – Fundamentos teóricos e práticos*. 1ª ed., São Paulo: Editora Atheneu, p.49-58, 2000.
- BROCHNER, A.C.; TOFT, P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, v.17, n.43, p.1-10, 2009.
- BURTON, D.; NICHOLSON, G.; HALL, G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Continuing education in anaesthesia, critical care & pain*, v.4, n.5, p.144-147, 2004.
- CARLI, F. Physiologic considerations of enhanced recovery after surgery (ERAS) programs: implications of the stress response. *Canadian Journal of Anesthesia*, v.62, n.2, p.110-119, 2015.
- CANNON, W.B. Stresses and strains of homeostasis. *The American Journal of the Medical Sciences*, v.189, p.1-14, 1935.
- CARVALHO, C.A.L.B.; CARVALHO, A.A.; PREZA, A.O.G.; NOGUEIRA, P.L.B.; MENDES, K.B.V.; DOCK-NASCIMENTO, D.B.; AGUILAR-NASCIMENTO, J.E.

Metabolic and Inflammatory Benefits of Reducing Preoperative Fasting Time in Pediatric Surgery. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v.47, p.1-10, 2020.

CHO, J.M.; LAPORTA, A.J.; CLARK, J.R.; SCHOFIELD, M.J.; HAMMOND, S.L.; MALLORY, P.L. Response of serum cytokines in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy*, v.8, n.12, p.1380-1384, 1994.

CHURCH, D.B.; NICHOLSON, A.I.; ILKIW, J.E.; EMSLIE, D.R. Effect of non-adrenal illness, anaesthesia and surgery on plasma cortisol concentrations in dogs. *Research in Veterinary Science*, v.56, n.1, p.129-131, 1994.

CLARK, J.D.; SHI, X.; LI, X.; QIAO, Y.; LIANG, D.Y.; ANGST, M.S.; YEOMANS, D.C. Morphine reduces local cytokine expression and neutrophil infiltration after incision. *Molecular Pain: SAGE Journals*, v.3, n.28, p.1-12, 2007.

CORBEE, R.J.; KERKHOVEN, W.J.S. Nutritional support of dogs and cats after surgery or illness. *Open Journal of Veterinary Medicine*, v.4, n.4, p.44-57, 2014.

CRAIG, S.R.; LEAVER, H.A.; YAP, P.L.; PUGH, G.C.; WALKER, W.S. Acute phase responses following minimal access and conventional thoracic surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, v.20, n.3, p.455-463, 2001.

DESBOROUGH, J.P.; HALL, G.M. Modification of the hormonal and metabolic response to surgery by narcotics and general anaesthesia. *Baillire's Clinical Anaesthesiology*, v.3, n.2, p.317-334, 1989.

DESBOROUGH, J.P. The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia*, v.85, n.1, p.109-117, 2000.

DEVITT, C.M.; COX, R.E.; HAILEY, J.J. Duration, complications, stress, and pain^[1] of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.227, n.6, p.921-927, 2005.

DINEV, D.; GEORGIEV, P. Influence of halothane anaesthesia in horses with abdominal surgery upon some endocrine parameters. *Trakia Journal of Sciences*, v.1, n.3, p.26-31, 2003.

DOBSON, G.P. Trauma of major surgery: a global problem that is not going Away. *International Journal of Surgery*, v.81, p.47-54, 2020.

DRASKOVIC, B.; STANIC, D.; URAM-BENKA, A.; FABRI, I. Stress indicators during general anesthesia with opioid analgesics in children. *Turkish Journal of Medical Sciences*, v.44, n.6, p.1095-1102, 2014.

FINNERTY, C.C.; MABVUURE, N.T.; ALI, A.; KOZAR, R.A.; HERDON, D.N. The surgically induced stress response. *Journal of parenteral and Enteral Nutrition*, v.37, n.5, p.21-29, 2013.

FOX, S.M.; MELLOR, D.J.; FIRTH, E.C.; HODGE, H.; LAWOKO, C.R.O. Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. *Research in Veterinary Science*, v.57, n.1, p.110-118, 1994.

- FURUYA, K.; SHIMIZU, R.; HIRABAYASHI, Y.; ISHII, R.; FUKUDA, H. Stress hormone responses to major intra-abdominal surgery during and immediately after sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia in elderly patients. *Canadian Journal of Anaesthesiology*, v.40, n.5, p.435-439, 1993.
- GANN, D.S.; FOSTER, A.H. Respostas endócrinas e metabólicas à injúria. In: SCHWARTZ, S.I. *Princípios de Cirurgia*. 6ª ed., Rio de Janeiro: McGraw-Hill, p.4-43, 1996.
- GIANNOUDIS, P.V.; DINOPOULOSA, H.; CHALIDISA, B.; HALL, G.M. Surgical stress response. *International Journal of the Care of the Injured*, v.37, n.5, p.3-9, 2006.
- GOLDFARB, Y.; BEN-ELIYAHU, S. Surgery as a risk factor for breast cancer recurrence and metastasis: mediating mechanisms and clinical prophylactic approaches. *Breast Disease*, v.26, n.1, p.99-114, 2006.
- GOTTSCHALK, A.; SHARMA, S.; FORD, J.; DURIEUX, M.E.; TIOURIRINE, M. The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesthesia & Analgesia*, v.110, n.6, p.1636-1643, 2010.
- GRUYS, E.; TOUSSAINT, M.J.M.; NIEWOLD, T.A.; KOOPMANS, S.J. Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University Science*, v.6, n.11, p.1045-1056, 2005.
- HAKANSON, E.; RUTBERG, H.; JORFELDT, L.; WIKLUND, L. Endocrine and metabolic responses after standardized moderate surgical trauma: influence of age and sex. *Clinical Physiology*, v.4, n.6, p.461-473, 2008.
- HILL, G.L.; DOUGLAS, R.G.; SCHROEDER, D. Metabolic basis for the management of patients undergoing major surgery. *World Journal of Surgery*, v.17, p.146-153, 1993.
- HOGLUND, O.D.; HAGMAN, R.; OLSSON, K.; OLSSON, U.; LAGERSTEDT, A.S. Intraoperative changes in blood pressure, heart rate, plasma vasopressin and urinary noradrenalin during elective ovariohysterectomy in dogs: repeatability at removal of the 1st and 2nd ovary. *Veterinary Surgery*, v.43, n.7, p.852-859, 2014.
- HORTA, R.S.; LAVALLE, G.E.; CUNHA, R.M.C.; MOURA, L.L.; ARAÚJO, R.B.; CASSALI, G.D. Influence of surgical technique on overall survival, disease free interval and new lesion development interval in dogs with mammary tumors. *Advances in Breast Cancer Research*, v.3, n.2, p.38-46, 2014.
- HUME, D.M. The neuro-endocrine response to injury: present status of the problem. *Annals of Surgery*, v.138, n.4, p.548-557, 1953.
- HUBER-LANG, M.; LAMBRIS, J.D.; WARD, P.A. Innate immune responses to trauma. *Nature immunology*, v.19, n.4, p.327-341, 2018.
- KADOSAWA, T.; WATABE, A. The effects of surgery-induced immunosuppression and angiogenesis on tumour growth. *The Veterinary Journal*, v.205, n.2, p.175-179, 2015.
- KAHVECI, K.; ORNEK, D.; DOGER, C.; AYDIN, G.B.; AKSOY, M.; EMRE, C.; DEVECI, A.; BOZKURT, M.; ÖZGÜN, G. The effect of anesthesia type on stress hormone response:

Comparison of general versus epidural anesthesia. Nigerian journal of clinical practice, v.17, n.4, p.523-527, 2013.

KAMISKA, J.; KOWALSKA, M.M.; NOWACKI, M.P.; CHWALISKI, M.G.; RYSISKA, A.; FUKSIEWICZ, M. CRP, TNF α , IL-1ra, IL-6, IL-8 and IL-10 in blood serum of colorectal cancer patients. Pathology & Oncology Research, v.6, n.1, p.38-41, 2000.

KEHLET, H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice. World Journal of Surgery, v.24, n.6, p.690-695, 2000.

KRIKRI, A.; ALEXOPOULOS, V.; ZOUMAKIS, E.; KATSARONIS, P.; BALAFAS, E.; KOURAKLIS, G.; KARAYANNACOS, P.E.; CHOUSOS, G.P.; SKALKEAS, G. Laparoscopic vs. open abdominal surgery in male pigs: Marked differences in cortisol and catecholamine response depending on the size of surgical incision. Hormones, v.12, n.2, p.283-291, 2013.

LIN, E.; CALVANO, S.E.; LOWRY, S.F. Surgical research review: Inflammatory cytokines and cell response in surgery. Surgery, v.127, n.2, p.117-126, 2000.

LIU, Y.; ZHU, S.; WANG, K.; FENG, Z.; CHEN, Q. Effect of tramadol on immune responses and nociceptive thresholds in a rat model of incisional pain. Journal of Zhejiang University Science B, v.9, n.11, p.895-902, 2008.

LUKEWICH, M.K.; ROGERS, R.C.; LOMAX, A.E. Divergent neuroendocrine responses to localized and systemic inflammation. Seminars in Immunology, v.26, n.5, p.402-408, 2014.

MARCOVICH, R.; WILLIAMS, A.L.; SEIFMAN, B.D.; WOLF, J.S. A canine model to assess the biochemical stress response to laparoscopic and open surgery. Journal of Endourology, v.15, n.10, p.1005-1008, 2001.

MILOSAVLJEVIC, S.B.; PAVLOVIC, A.P.; TRPKOVIC, S.V.; ILIC, A.N.; SEKULIC, A.D. Influence of spinal and general anesthesia on the metabolic, hormonal, and hemodynamic response in elective surgical patients. Medical Science Monitor, v.20, p.1833-1840, 2014.

NEEMAN, E.; BEN-ELIYAHU, S. Surgery and stress promote cancer metastasis: New outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement. Brain, Behavior, and Immunity, v.30, n.15, p.32-40, 2013.

PRETZSCH, E.; BOSCH, F.; RENZ, B.; WERNER, J.; ANGELE, M.; CHAUDRY, I.H. Operative trauma and blood loss - impact on tumor growth and recurrence. Shock, v.55, n.4, p.455-464, 2021.

SACERDOTE, P.; BIANCHI, M.; GASPANI, L.; MANFREDI, B.; MAUCIONE, A.; TERNO, G.; AMMATUNA, M.; PANERAI, A.E. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. Anesthesia & Analgesia, v.90, n.6, p.1411-1414, 2000.

SANTAMARIA, L.B.; SCHIFILLITI, D.; LA TORRE, D.; FODALE, V. Drugs of anaesthesia and cancer. Surgical Oncology, v.19, n.2, p.63-81, 2010.

SHAKHAR, G.; BEN-ELIYAHU, S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Annals of Surgical Oncology*, v.10, n.8, p.972-992, 2003.

SHEERAN, P.; HALL, G.M. Cytokines in anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, v.78, n.2, p.201-219, 1997.

SIBANDA, S.; HUGHES, J.M.L.; PAWSON, P.E.; KELLY, G.; BELLENGER, C.R. The effects of preoperative extradural bupivacaine and morphine on the stress response in dogs undergoing femoro-tibial joint surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.33, n.2, p.246-257, 2006.

ŞİMSEK, T.; SIMSEK, H.U.; CANTURK, N.Z. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. *Turkish Journal of Surgery*, v.30, n.3, p.153-159, 2014.

STOCHE, R.M.; GARCIA, L.V.; KLAMT, J.G. Anestesia e resposta neuroendócrina e humoral ao estresse cirúrgico. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.51, n.1, p.59-69, 2001.

TOFF, P.; TONNESEN, E. The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery. *Current Anaesthesia & Critical Care*, v.19, n.5/6, p.349-353, 2008.

TONNESEN, E.; BRINKLOV, M.M.; CHRISTENSEN, N.J.; OLESEN, A.S.; MADSEN, T. Natural killer cell activity and lymphocyte function during and after coronary artery bypass grafting in relation to the endocrine stress response. *Anesthesiology*, v.67, n.4, p.526-533, 1987.

WANG, S.; CHEN, Y.; LIN, H.; CHEN, L. Comparison of surgical stress response to laparoscopic and open radical cystectomy. *World Journal of Urology*, v.28, n.4, p.451-455, 2010.

WAYDHAS, C.; NAST-KOLB, D.; TRUPKA, A.; ZETTL, R.; KICKI, M.; WIESHOLLER, J.; SCHWEIBERER, L.; JOCHUM, M. Posttraumatic inflammatory response, secondary operations, and late multiple organ failure. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, v.40, n.4, p.624-631, 1996.

WEISSMAN, C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology*, v.73, n.2, p.308-327, 1990.

WILMORE, D.; KEHLET, K. Management of patients in fast track surgery. *British Medical Journal*, v.322, n.7284, p.473-476, 2001.

WILMORE, D.W. From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. *Annals of Surgery*, v.236, n.5, p.643-648, 2002.