

Etomidato. Alguns Efeitos Endócrinos e Metabólicos

M. G. Rocha Reis¹, D. Ramos¹, C. Maciel¹ & S. Massada²

Rocha Reis M G, Ramos D, Maciel C, Massada S — Endocrine and metabolic effects of etomidate.

The results of a 24hr study of the effects of 3-4hr of etomidate anaesthesia on some stress hormones and certain biochemical and clinical parameters in patients submitted to elective surgery were compared to those of a control group anaesthetized with thiopental and nitrous oxide. Controls showed the expected rise in ACTH, cortisol and aldosterone. In the etomidate group, the drop in these hormone levels (in spite of elevated ACTH), continued for more than 4hrs after the end of anaesthesia, disappearing 28hr later. In both groups, catecholamines rose during and after anaesthesia, more markedly during the peroperative period in the etomidate group and in the postoperative period in controls. Adrenocortical suppression in the etomidate group had no effect on blood pressure, peroperative diuresis, nor on the ionogramme and glicemia levels except in that these normalized more rapidly than in controls.

Key-Words: ANESTHETICS: intravenous, etomidate; HORMONES: ACTH, aldosterone, cortisol; HYPNOTICS: barbiturates, thiopental; METABOLISM: glicemia

O aumento da mortalidade de doentes submetidos a sedação prolongada com etomidato, em cuidados intensivos, foi atribuído à supressão, reversível e dependente da dose, da esteroidogênese suprarrenal¹⁻⁴. Do mesmo modo, uma dose de indução ou uma infusão de curta duração, pode, durante um tempo variável, diminuir a resposta normal do córtex suprarrenal ao estresse cirúrgico e à estimulação com ACTH exógeno, embora os níveis hormonais permaneçam dentro dos valores normais⁵⁻⁹. Esta ação parece exercer-se só na suprarrenal, sem influenciar outros hormônios de estresse¹⁰.

Durante a anestesia, os efeitos deste fenômeno são desconhecidos, pois ainda não foram descritas quaisquer repercussões clínicas, mas têm sido levantadas dúvidas quanto à segurança do uso

deste anestésico, sobretudo durante cirurgia prolongada e traumatizante^{7, 11}.

O objetivo deste trabalho foi estudar, durante a cirurgia e às 24h seguintes, a influência da supressão córtico-suprarrenal, produzida por uma infusão de etomidato de 3 a 4 h de duração, sobre os níveis sanguíneos de catecolaminas e sobre alguns parâmetros clínicos e bioquímicos com ela relacionados.

METODOLOGIA

Foram estudados 17 pacientes, onze do sexo masculino e seis do feminino, de idades compreendidas entre 21 e 57 anos, com estado físico de acordo com a classificação da ASA, I e II, sem anomalias endócrinas conhecidas. Todos os pacientes deram o seu consentimento esclarecido prévio para participarem neste estudo.

As intervenções (cirurgia plástica) começaram às 9h da manhã. Como medicação pré-anestésica foi usado diazepam (10-15 mg) per os, 60 min antes da cirurgia, ou por via venosa, cerca de 15 min antes. Quando necessário, associou-se 0,5 mg de atropina por via venosa, imediatamente antes da indução.

Os pacientes foram divididos, ao acaso, em dois grupos: Grupo Controle (n=8; três do sexo masculino e cinco do feminino) induzidos com

Trabalho realizado no Departamento de Anestesiologia do Hospital São João, Porto, Portugal.

1 *Especialista em Anestesiologia*

2 *Interno da Especialidade de Anestesiologia*

*Correspondência para Maria das Graças Rocha Reis
Rua do Relógio, 119 - 2D
4200 - Porto, Portugal*

Recebido em 17 de abril de 1986

Aceito para publicação em 28 de maio de 1986

© 1986, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

tiopental e outro Grupo (n = 9; três do sexo masculino e seis do feminino) em que o indutor foi o etomidato.

A anestesia foi induzida com 100 μg de fentanil e tiopental ($4\text{-}5\text{ mg.kg}^{-1}$) ou etomidato ($200\text{-}300\text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$), seguido de infusão gota a gota de uma solução a 0,1%, durante 10 min, a um ritmo de $100\text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Administrou-se relaxante muscular, alcurônio ($3\text{-}4\text{ mg.kg}^{-1}$), a seguir à perda do reflexo palpebral. A intubação traqueal foi precedida de instilação das cordas vocais com lidocaína a 10%. A manutenção da anestesia foi feita com óxido nitroso e oxigênio no grupo controle e com etomidato em perfusão ($10\text{-}20\text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) no outro grupo.

Neste, os doentes foram ventilados com uma mistura de oxigênio e ar. No decurso da cirurgia e em ambos os grupos, administrou-se doses fracionadas de fentanil e alcurônio, conforme as necessidades. Em relação à ventilação, manteve-se a PaCO_2 dentro dos valores normais, e a FiO_2 em ambos os grupos foi de 0,3.

Durante a intervenção foram administrados os seguintes: solução glicosada a 5% (500 ml), seguido de solução polielectrolítica glicosada (1000 ml) e quando necessário, solução salina. Quando se previa uma perda sangüínea igual ou superior a 20%, transfundiu-se sangue total.

Fizeram-se colheitas de amostras sangüíneas através uma veia do antebraço, para determinação do ACTH, cortisol, aldosterona, catecolaminas, glicose e doseamento de eletrólitos, cinco minutos antes da indução, no per-operatório, 2 h após a indução e no pós-operatório, 7 e 24 h após a indução (às 16 h do dia da cirurgia e às 9 h do dia seguinte).

Foi usado radioimunoanálise (RIA) para determinação de ACTH (Kit Diagnostic Products Corporation), para o cortisol sérico (Kit Amersham Laboratory) e para aldosterona (Kit Diagnostic Products Corporation). Todas as determinações foram feitas em triplicata. Os coeficientes de variação foram de 3,5% para o ACTH, 3,9% para o cortisol e 4,1% para a aldosterona. As catecolaminas plasmáticas foram determinadas por cromatografia líquida de alta pressão, com detecção eletroquímica (BAS Model 304). O coeficiente de variação foi inferior a 3%. A sensibilidade do método foi de 28 pg.ml^{-1} para a noradrenalina e 40 pg.ml^{-1} para a adrenalina e dopamina. A glicemia foi determinada pelo método enzimático, o sódio e o potássio por fotometria de chama e o cloro pelo método calorimétrico.

Durante o período pós-operatório e até às 9 h do dia seguinte, todos os doentes receberam a

mesma hidratação (2000-2500 ml de glicose a 5% em solução salina) e analgésicos (paracetamol retal 6/6 h e meperidina por via muscular em caso de necessidade).

Os resultados são apresentados sob a forma de médias \pm SD. A análise estatística dos dados foi feita sob a forma de Análise de Variância (teste F). $P < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

Em ambos os grupos os doentes foram idênticos no que se refere ao peso, idade, estado físico e tipo de cirurgia. Não houve diferenças significativas em relação à duração da anestesia, quantidade de fentanil utilizado, hidratação per-operatória, diurese e tempo decorrido entre o final da anestesia e a primeira determinação pós-operatória (Quadro I).

Antes da anestesia, os níveis plasmáticos de glicose, eletrólitos e hormônios em estudo foram semelhantes em ambos os grupos (Quadros II e III).

No decurso do per e pós-operatório, em nenhum dos grupos houve acidentes que pudessem ser atribuídos à anestesia.

Em quaisquer dos grupos os valores da pressão arterial pré-operatória eram idênticos, e no decurso da anestesia e cirurgia, não houve alterações significativas em relação aos valores iniciais de cada grupo, nem entre os dois grupos (Quadro IV). Não houve episódios de hipotensão arterial no pós-operatório (considerar-se-iam os casos em que houvesse uma baixa de pressão sistólica igual ou superior a 20% em relação ao valor inicial).

Quadro I – Dados demográficos e anestésicos

Variáveis	Controle (n = 8)	Etomidato (n = 9)
Idade	43,5 \pm 4,1	38,2 \pm 6,2
Peso (kg)	62,7 \pm 5,6	59,4 \pm 5,0
Duração da anestesia (min)	173 \pm 19	190 \pm 19
Intervalo entre o fim da anestesia e determinação às 4 h (min) p.m.	235 \pm 23	205 \pm 24
Etomidato total (mg.kg^{-1})	—	4,8 \pm 0,6
Fentanil total ($\mu\text{g.kg}^{-1}$)	6,4 \pm 0,8	8,2 \pm 1,2
Infusões per-operatórias ($\text{cm}^3.\text{kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$)	9,1 \pm 2,7	7,3 \pm 1,1
Diurese per-operatória ($\text{cm}^3.\text{kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$)	1,7 \pm 0,5	1,5 \pm 0,4

N.B. Não há diferenças significativas entre grupos para qualquer destas variáveis.

Quadro II – Níveis hormonais antes, durante e após anestesia com etomidato ou tiopental/N₂O

Tempo	ACTH Valor Normal – 2-54 pq/ml		Cortisol Valor Normal – 8-28 µg/100 ml		Aldosterona Valor Normal – 1-16 ng/100 ml	
	Controle	Etomidato	Controle	Etomidato	Controle	Etomidato
	Pré-operatório	25,0 ± 5,5	28,7 ± 8,1	24,5 ± 1,2	18,9 ± 3,7	7,7 ± 1,7
Per-operatório	133,9 ± 18,3*	137,3 ± 48,2*	36,6 ± 4,8* §	6,1 ± 1,2* §	25,6 ± 4,3* §	2,7 ± 0,4* §
7 h após indução	83,2 ± 19,3* §	271,3 ± 48,1* §	44,7 ± 3,7* §	7,1 ± 0,5* §	25,8 ± 7,3* §	5,3 ± 0,7 §
24 h após indução	19,2 ± 5,0	20,1 ± 6,5	22,2 ± 3,9	21,8 ± 1,8	10,4 ± 6,1	9,6 ± 1,4*

Tempo	Noradrenalina Valor Normal – 511-529 pg/ml		Adrenalina Valor Normal – 50-120 pg/ml		Dopamina Valor Normal – 22-102 pg/ml	
	Controle	Etomidato	Controle	Etomidato	Controle	Etomidato
	Pré-operatório	647 ± 96	583 ± 186	114 ± 37	122 ± 20	73 ± 12
Per-operatório	722 ± 119	908 ± 189	322 ± 169 §	608 ± 167* §	88 ± 6 §	138 ± 38 §
7 h após indução	1103 ± 281	877 ± 148	649 ± 164*	439 ± 86 *	81 ± 17	77 ± 18
24 h após indução	1129 ± 292*	772 ± 144	322 ± 124	159 ± 53	144 ± 37* §	90 ± 18 §

* $P < 0,05$ versus o mesmo fármaco pré-operatório

§ $p < 0,05$ versus o outro fármaco, no mesmo tempo

Quadro III – Glicose e eletrólitos sanguíneos antes, durante e após anestesia com etomidato ou tiopental/N₂O

Tempo	Glicose Valor Normal 4,5-6,7/ mmoles.l ⁻¹		Na ⁺ Valor Normal 135-145 mEq.l ⁻¹		K ⁺ Valor Normal 3,5-5,0 mEq.l ⁻¹		Cl ⁻ Valor Normal 98-105 mEq.l ⁻¹	
	Controle	Etomidato	Controle	Etomidato	Controle	Etomidato	Controle	Etomidato
	Pré-operatório	6,4 ± 0,5	5,4 ± 0,2	140,0 ± 1,0	139,2 ± 0,9	3,7 ± 0,2	3,8 ± 0,1	100,5 ± 0,8
Per-operatório	12,0 ± 1,1*	13,3 ± 1,6*	136,4 ± 1,6*	137,1 ± 0,5	3,5 ± 0,1	3,6 ± 0,1	98,9 ± 0,6	100,3 ± 0,5
7 h após indução	11,3 ± 0,9*	9,1 ± 1,3*	135,6 ± 4,0	138,1 ± 1,8	3,5 ± 0,1	3,6 ± 0,1	97,3 ± 2,9	100,3 ± 0,9
24 h após indução	10,6 ± 1,4* §	6,1 ± 0,7 §	137,4 ± 1,4	138,4 ± 1,4	4,0 ± 0,1	3,8 ± 0,2	8,8 ± 1,3	100,3 ± 0,9

* $P < 0,05$ versus o mesmo fármaco, pré-operatório

§ $P < 0,05$ versus o outro fármaco, no mesmo tempo

Quadro IV – Pressão arterial antes e durante a anestesia com etomidato ou tiopental/N₂O mm.Hg e kPa

Tempo	Controle		Etomidato	
	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica
	Pre-operatório kPa	133,8 ± 6,7	85,0 ± 4,5	127,5 ± 6,5
Per-operatório kPa	17,8 ± 0,89	11,3 ± 0,6	17 ± 0,86	10,1 ± 0,57
Per-operatório kPa	126,4 ± 6,4	83,8 ± 3,7	134,3 ± 7,0	80,8 ± 5,2
Per-operatório kPa	16,8 ± 0,85	11,1 ± 0,5	17,8 ± 0,91	10,74 ± 0,7

Não há diferenças significativas entre os dois grupos, nem entre os valores pré e per-operatórios, dentro de cada grupo.

Ao fim de 2 h de anestesia e cirurgia, verificou-se um aumento significativo do ACTH, cortisol e aldosterona no grupo controle. No grupo etomidato, houve elevação do ACTH semelhante à do controle, mas o cortisol desceu abaixo dos valores normais, os níveis de aldosterona baixaram em relação ao valor basal, mas permaneceram dentro dos limites normais (Quadro II).

Decorridas 7 h após a indução (3-4 h depois do fim da anestesia), os valores de ACTH, cortisol e aldosterona no grupo controle permaneceram elevados (embora os níveis de ACTH fossem inferiores aos verificados durante a cirurgia). No grupo do etomidato, o ACTH estava ainda mais elevado, os níveis de cortisol mostraram tendência para subir, embora ainda abaixo do normal e a aldosterona retomava o seu valor basal (Quadro II).

Os níveis plasmáticos das catecolaminas subiram em ambos os grupos, nas determinações feitas ao fim de 2 h de anestesia e cirurgia. Este aumento foi mais marcante no grupo do etomidato, onde a adrenalina era significativamente mais elevada que o valor inicial. Para a adrenalina e dopamina havia diferenças significativas entre os dois grupos. No grupo controle e durante o período pós-operatório, a adrenalina e noradrenalina aumentaram mais (a adrenalina aumentou

significativamente em relação ao pré-operatório). No grupo do etomidato estes valores, embora continuassem elevados, mostravam tendência para baixarem (Quadro II).

No dia seguinte os níveis hormonais eram semelhantes aos do período pré-operatório, exceto os da aldosterona no grupo do etomidato e a noradrenalina e dopamina no grupo controle, os quais se apresentavam significativamente elevados.

Durante a cirurgia e no período pós-operatório imediato, a glicemia elevou-se significativamente e de maneira semelhante nos dois grupos. No dia seguinte, no controle, a glicemia permanecia elevada, enquanto que no grupo do etomidato esse valor não diferia do pré-operatório, a diferença entre grupos era significativa (Quadro III).

No decurso deste estudo, não houve alteração no ionograma em relação aos valores iniciais, assim como não houve diferença entre grupos (Quadro III).

DISCUSSÃO

O etomidato administrado numa dose de indução ou em perfusão de curta duração bloqueia o aumento normal de cortisol e aldosterona, em resposta ao estímulo cirúrgico, a altas concentrações de ACTH plasmático e à estimulação exógena de ACTH, embora os níveis plasmáticos destes hormônios permaneçam dentro de valores normais⁶⁻⁹.

Neste estudo, confirmaram-se aqueles resultados, usando-se etomidato em perfusão durante um tempo relativamente prolongado (3-4 h).

No grupo controle e de acordo com a resposta normal ao estresse cirúrgico, houve o esperado aumento de ACTH, cortisol e aldosterona, ao fim de 2 h de anestesia e cirurgia e no pós-operatório imediato¹²⁻¹⁵. No grupo do etomidato, apesar do aumento do ACTH, o cortisol e aldosterona baixaram significativamente em relação ao valor basal. A perfusão mais prolongada e a dose mais elevada provocaram uma baixa de cortisol para valores infranormais o que pode ser explicado pela semivida do cortisol de 60-90 min.

Três a quatro horas depois de terminar a anestesia, os níveis de ACTH no grupo do etomidato estavam ainda mais elevados por falta do mecanismo de retroalimentação negativo do cortisol. É provável que nesta altura começasse a diminuir o bloqueio da esteroidogênese, já que o cortisol mostrava uma certa tendência para aumentar (embora os seus níveis estivessem ainda abaixo do limite inferior normal) enquanto a aldosterona retomava os valores iniciais.

No dia seguinte, os níveis hormonais normalizaram em ambos os grupos, exceto no que se refere à aldosterona. Esta sofreu um aumento discreto, mas significativo, em relação aos valores pré-operatórios, no grupo do etomidato. Não se conseguiu explicação para esta elevação, já que não se encontraram diferenças nos vários fatores que influenciam a sua liberação.

A perfusão do etomidato não alterou a resposta normal de catecolaminas à cirurgia^{13, 15-17}. Comparado com os valores basais, o pequeno aumento em ambos os grupos (significativo apenas para a adrenalina no grupo do etomidato) poderia ser explicado pelo menor estresse causado pela cirurgia de superfície, comparado com o que ocorre na cirurgia torácica e abdominal. Entre grupos, houve diferença significativa para os valores de adrenalina e dopamina, mais elevado no grupo do etomidato, explicável pela ausência de efeito analgésico do etomidato.

No período pós-operatório imediato não houve diferenças significativas entre os dois grupos. No grupo controle, houve um aumento de noradrenalina e adrenalina (estatisticamente significativo só para esta última), como ocorre em outros tipos de cirurgia^{13, 17}. Este aumento não apareceu no grupo do etomidato. Esta diferença entre os dois grupos seria conseqüência da prolongada sedação provocada pela associação do etomidato com o fentanil¹⁸, sobretudo após perfusão prolongada com altas doses. No entanto, esta diferença manteve-se no dia seguinte, quando os níveis de noradrenalina e dopamina eram significativamente elevados no grupo controle, mas normais no grupo do etomidato. O pequeno número de casos e o aumento heterogêneo das três aminas no grupo controle não nos permite concluir que normalização mais rápida pode ser devido a efeito do etomidato ou da supressão cortical que ele provoca, sobre o metabolismo ou liberação de catecolaminas, e tornado aparente após ter cessado o estímulo cirúrgico.

A baixa dos níveis plasmáticos de cortisol no pré e pós-operatório imediato não teve repercussões na resposta glicêmica, que foi semelhante nos dois grupos, o que está de acordo com a hipótese sobre o papel do cortisol na hiperglicemia durante a cirurgia, que é mais permissiva do que causal^{5, 15, 19}. Vinte e quatro horas depois da indução, ao contrário do que já foi observado¹⁰, verificou-se uma normalização da glicemia no grupo do etomidato, enquanto no controle ela continuou elevada. A diferença entre os dois grupos foi significativa. Um dos mecanismos possíveis da hiperglicemia pós-operatória é o

aumento da neoglicogênese, não bloqueado por altos níveis de glicose no sangue^{1,2, 15}. O cortisol é um fator importante de neoglicogênese, sendo a sua ação mais lenta a estabelecer-se do que a das catecolaminas e glucagina²⁰. A diminuição do cortisol, que se prolonga além de quatro horas depois do final da anestesia, poderá ser uma explicação para a mais rápida normalização da glicemia, no grupo do etomidato. A hiperatividade simpática pós-operatória no grupo controle é também de considerar. Contudo, a adrenalina que é a amina que mais se correlaciona com as alterações metabólicas de estresse¹⁵, no controle, não foi significativamente diferente do valor inicial, nem do valor do outro grupo.

A pequena diminuição de aldosterona com o etomidato não teve repercussões na diurese per-operatória, nem nos níveis de eletrólitos plasmá-

ticos, durante e após a cirurgia.

A supressão da suprarrenal também não influenciou a pressão sanguínea per e pós-operatória, o que está de acordo com o fato de que a pressão arterial não é primariamente dependente da suprarrenal, mas de outros fatores, como sistema renina-angiotensina e catecolaminas.

Em conclusão, podemos dizer que uma perfusão de etomidato, durante 3 a 4 h, provoca supressão corticossuprarrenal que normalizou em 20 h, mas manteve a resposta normal das catecolaminas à cirurgia. A supressão cortical não teve repercussões clínicas nem bioquímicas nos parâmetros estudados neste trabalho, exceto no que se refere à mais rápida normalização da glicemia no grupo etomidato, em relação ao grupo controle que foi anestesiado com tiopental e óxido nítrico.

Rocha Reis M G, Ramos D, Maciel C, Massada S — Etomidato. Alguns efeitos endócrinos e metabólicos.

Em doentes submetidos à cirurgia eletiva e durante um período de 24 h, estudaram-se os efeitos da anestesia com etomidato e com duração de 3-4 h sobre alguns hormônios de estresse e certos parâmetros clínicos e bioquímicos. Os resultados foram comparados com os obtidos num grupo controle anestesiado com tiopental e óxido nítrico.

No grupo controle, verificou-se o esperado aumento de ACTH, cortisol e aldosterona. No grupo etomidato, apesar do aumento do ACTH, houve diminuição do cortisol e aldosterona, efeito que se manteve para além de 4 h após o fim da anestesia, desaparecendo 20 h mais tarde. Em ambos os grupos, houve elevação das catecolaminas plasmáticas durante e após a anestesia, sendo esse aumento mais marcado no per-operatório no grupo etomidato, e no pós-operatório no grupo controle.

A supressão suprarrenal provocada pelo etomidato não teve repercussões sobre os valores da pressão arterial, diurese per-operatória e ionograma, nem sobre a resposta hiperglicêmica à cirurgia, a não ser que os níveis glicêmicos normalizaram mais rapidamente que no grupo controle.

Unitermos: ANESTÉSICOS: venoso, etomidato; HIPNÓTICOS: barbitúricos, tiopental; HORMÔNIOS: ACTH, aldosterona, cortisol; METABOLISMO: glicemia

Rocha Reis M G, Ramos D, Maciel C, Massada S — Etomidato. Algunos efectos endócrinos y metabólicos.

En enfermos sometidos a cirugía electiva y durante un periodo de 24 h, se estudiaron los efectos de la anestesia con etomidato y con duración de 3-4 h sobre algunos hormonios de stress y ciertos parámetros clínicos y bioquímicos. Los resultados fueron comparados con los obtenidos en un grupo de control anestesiado con tiopental y óxido nítrico.

Se verificó en el grupo control el esperado aumento de ACTH, cortisol y aldosterona. En el grupo etomidato, apesar del aumento del ACTH, hubo disminución del cortisol y aldosterona, efecto que se mantuvo para más allá de 4 después del final de la anestesia, desapareciendo 20 h más tarde. En ambos grupos, hubo elevación de las catecolaminas plasmáticas durante y después de la anestesia, siendo ese aumento más marcado en el preoperatorio en el grupo etomidato, y en el posoperatorio en el grupo control.

La supresión suprarrenal provocada por el etomidato no tuvo repercusiones sobre los valores de la presión arterial, diuresis preoperatoria y ionograma, tampoco sobre la respuesta hiperglicémica a la cirugía, a no ser que los niveles glicêmicos normalizaron más rápidamente que en el grupo control.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fellow I W, Bartow M D, Byrne A J, Allison S P – Adrenocortical suppression in multiple-injured patients: a complication of etomidate treatment. *Br Med J*, 1983; 287: 1835-1837.
2. Ledingham I M, Watt I – Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet*, 1983; 1: 1278.
3. Ledingham I M, Finlay W E I, Watt I, MacKee J I – Etomidate and adrenocortical function. *Lancet*, 1983; 1: 1434.
4. Wagner R L, White P F, Kan P B, Rosenthal M H, Feldman D – Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *New Engl J Med*, 1984; 310: 1415-1421.
5. Cooper G, Holdcroft A, Hall G M, Alaghband-Zedei J – Epidural analgesia and the metabolic response to surgery. *Canad Anaesth Soc J*, 1979; 26: 381-385.
6. Fragen R J, Shanks C A, Molteni A, Avran M J – Effects of etomidate on hormonal responses to surgical stress. *Anesthesiology*, 1984; 62: 652-656.
7. Sear J W, Allen M C, Gales M, McQuay H J, Kay N H, McKenzie P J, Moore R A – Suppression by etomidate of normal cortisol response to anaesthesia and surgery. *Lancet*, 1983; 11: 1028.
8. Sebel P S, Verghese C, Makin H L J – Effect in plasma cortisol concentrations of a single induction dose of etomidate or thiopentone. *Lancet*, 1983; 11: 625.
9. Wagner R L, White P F – Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients. *Anesthesiology*, 1984; 61: 647-651.
10. Moore R A, Allen M C, Wood P J, Rees L H, Sear J W – Perioperative endocrine effects of etomidate. *Anaesthesia*, 1985; 40: 124-130.
11. Longnecker D E – Spress free: to be or not to be. Editorial. *Anesthesiology*, 1984; 61: 643-644.
12. Albert K G M M, Thomas D J B – The management of the diabetes during surgery. *Br J Anaesth*, 1979; 51: 693-789.
13. Engquist A, Fog-Moller F, Christiansen C, Thode J, Verter-Andersen T, Nistrup-Madsen S – Influence of epidural analgesia on the catecholamine and cyclic AMP responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1980; 24: 17-21.
14. Oyama T – Influence of general anesthesia and surgical stress on endocrine function. In Brown B R Jr., ed. *Anaesthesia and the Patient with Endocrine Disease*. Philadelphia, FA Davis, 1980; 173-184.
15. Traynor C, Hall G M – Endocrine and metabolic changes during surgery: anaesthetic implications. *Br J Anaesth*, 1981; 53: 153-160.
16. Halter J B, Pflug A E, Porte D – Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. *J Clin Endocrinol Metabol*, 1977; 45: 936-944.
17. Nistrup Madsen S, Fog-Moller F, Christiansen C, Verter-Andersen T, Engquist A – Cyclic AMP, adrenaline and noradrenaline in plasma during surgery. *Br J Surg*, 1978; 65: 191-193.
18. Cooper G M – Recovery from anaesthesia. In Sear JM, ed *Intravenous Anaesthesiology*. London, WB Saunders, 1984; 145-162.
19. Traynor C, Paterson J L, Ward I D, Morgan N, Hall G M – Effects of extradural analgesia and vagal blockade on the metabolic and endocrine response to upper abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 1982; 54: 319-323.
20. Stanley J C – The regulation of glucose production. *Br J Anaesth*, 1981; 53: 137-146.

AGRADECIMENTOS: *Os autores agradecem aos Diretores e pessoal do Laboratório Nobre, ao Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, especialmente o Dr. C. Gonçalves e D. Branco, pelo seus trabalhos na determinação dos valores hormonais.*