

Rolul analgeziei multimodale în diminuarea răspunsului postoperator la stressul chirurgical în chirurgia toraco-abdominală neoplazică majoră

D. Pavelescu¹, L. Mirea¹, M. Păduraru², M. Beuran³, Al. Chiotoroiu³, I. Grințescu¹

¹Clinica ATI, Spitalul Clinic de Urgență "Floreasca", București, România

²Clinica chirurgie generală, Spitalul "Profesor dr. C. Angelescu", București, România

³Clinica de chirurgie generală, Spitalul Clinic de Urgență "Floreasca", București, România

Rezumat

O problemă majoră a echipei anestezico-chirurgicale o reprezintă răspunsul la stressul chirurgical, cu disfuncțiile de organ asociate, precum și durerea postoperatorie, cu consecințele fiziopatologice, psihologice și socio-economice asociate terapiei inadecvate a acesteia. În cadrul metodologiei "fast-track" analgezia multimodală ocupă un rol central, alături de procedurile minim invazive. Asocierea de opioizi și anestezic local în administrarea pe cateter epidural toracic a devenit "golden-standardul" anestezic în chirurgia toraco-abdominală majoră. Co-administrarea de antiinflamatorii nesteroidiene i.v. scade considerabil răspunsul inflamator la stressul chirurgical, permițând o recuperare rapidă, reinserție socială precoce și scăderea morbidității și mortalității asociate chirurgiei neoplazice majore.

Cuvinte cheie: răspunsul la stressul chirurgical, analgezie multimodală, analgezia epidurală toracică, chirurgie "fast-track"

stress response, with its organ disfunctions, and the postoperative pain with consequences regarding the physiopathologic and socio-economical impact associated with its inadequate therapy. According to the "fast-track" approach, multimodal analgesia has a central place, together with minimal invasive procedures. Opioid-local anesthetic association via thoracic epidural catheter, has become the "anesthetic golden standard", in major thoraco-abdominal surgery. Co-administration of i.v. non-steroid anti-inflammatory drugs, seriously decreases the inflammatory response to the surgical stress, allowing a faster recovery, an early social rehabilitation, and a decrease in morbidity and mortality associated with major neoplastic surgery.

Key words: surgical stress response, multimodal analgesia, epidural thoracic analgesia, fast track surgery

Abstract

The role of multimodal analgesia in the decrease of postoperative surgical stress response in major neoplastic thoraco-abdominal surgery

A major issue of the surgical anesthetic team is the surgical

Introducere

Una din întrebările majore ale echipei anestezico-chirurgicale rămâne: "De ce nu putem face operații mari în ambulator? Ce factori sunt responsabili de șederea prelungită în spital după o operație majoră și ce nu putem controla?"

Cercetări recente în domeniul fiziopatologiei perioperatorii au evidențiat factori multipli ce contribuie la creșterea morbidității postoperatorii și a duratei de spitalizare.

Dintre aceștia, un rol central îl ocupă răspunsul la stressul chirurgical, cu disfuncțiile de organ asociate, precum și durerea postoperatorie, cu consecințele fiziopatologice, psihologice și socio-economice asociate terapiei inadecvate a acesteia.

Numeroase studii au subliniat impactul terapiei eficiente

Correspondență: Dr. Daniela Pavelescu
Spitalul Clinic de Urgență "Floreasca" București
Calea Floreasca nr. 8, sector 1, București, România
E-mail: danapavelescu@hotmail.com

a durerii postoperatorii în diminuarea răspunsului la stressul chirurgical, abordarea multimodală fiind net superioară metodelor standard de terapie a durerii postoperatorii la pacienții neoplazici, putând scădea chiar rata recidivelor tumorale. (1)

Răspunsul la stressul chirurgical: definiție, generalități

Definiție

Răspunsul la stressul chirurgical cuprinde totalitatea modificărilor în răspunsul hemodinamic, metabolic și imun, precum și modificările hormonale ce urmează după agresiunea chirurgicală sau traumă. (2)

Răspunsul la stressul chirurgical reprezintă o parte a reacției sistemice la agresiune, fiind un răspuns dinamic, ce urmează un pattern specific definit pe baza observațiilor clinice și experimentale. Corpul reacționează la stimuli externi, de la insulte minore la cele majore, printr-un răspuns local și general.

Răspunsul general:

- cuprinde reacții biochimice, metabolice și endocrine cu răspândire largă în tot corpul.
- magnitudinea răspunsului este înalt dependentă de severitatea, intensitatea și durata stimulului.
- pentru declanșarea acestui răspuns reflex, prezentând o interacțiune complexă de substanțe, axa hipotalamo-hipofizară, sistemul hormonal neuro-endocrin clasic și sistemul nervos autonom intră în acțiune, declanșând "reacția de alarmă".

Răspunsul local:

- de mare importanță pentru vindecare și apărare contra agresiunii și infecției,
- implică mediatori și produși celulari din endoteliul vascular și produși intracelulari ai unor celule specifice.

Răspunsul la stressul chirurgical este divizat în 2 etape:

- a) faza de reflux sau de șoc - faza inițială, de șoc, de scurtă durată, caracterizată prin status hipodinamic, reducerea ratei metabolice și depresia celor mai multe mecanisme fiziologice;
 - b) faza de flux - faza hiperdinamică, de flux, ce poate dura de la câteva zile la câteva săptămâni, depinzând de magnitudinea insultei chirurgicale sau de prezența complicațiilor. (3)
- faza de flux corespunde perioadei compensatoare, cu creșterea ratei metabolice, modularea enzimatică direcționată spre producția de glucoză și restaurarea volumului sanguin, precum și stimularea răspunsului imun.

Efectul net al răspunsului la stressul chirurgical = "efluxul neuro-endocrin", ce cuprinde:

1. modificări cardio-vasculare, creșterea debitului cardiac, a frecvenței cardiace, creșterea tensiunii arteriale, a contractilității și a consumului/cererii de oxigen.
2. distribuția volumului sanguin, vasoconstricție periferică și splanhnică, vasodilatație coronariană și cerebrală.
3. modificări respiratorii, cu creșterea ratei respiratorii

4. modificări în volumul hidro-electrolitic, cu retenția de sodiu și apă.
5. modificări ale echilibrului fluido-coagulant, hipercoagulabilitate și fibrinoliză.
6. modificări ale sistemului imun, răspuns proinflamator inițial, urmat de un mecanism compensator, fenotip imunosupresiv, cu predispoziție crescută la infecții.
7. modificări metabolice, mobilizare de substrat, hiperglicemie.
8. modificări urinare, debit urinar redus.

Mecanismele răspunsului sistemic la agresiunea chirurgicală

1. Răspunsul autocrin: autonom, simpato-adrenal;
2. Răspunsul endocrin: activarea axului endocrin hipotalamo-hipofizar;
3. Răspunsul paracrin:
 - a) răspunsul de faza acută;
 - b) alterări microcirculatorii și de permeabilitate intestinală;
 - c) răspuns contrainflamator.

Răspunsul autocrin

Răspunsul autocrin, autonom – cuprinde activarea hipotalamică a sistemului nervos simpatic autonom, cu creșterea secundară a secreției de catecolamine din medulosuprarenală și eliberarea norepinefrinei din terminațiile nervoase simpatice. (4)

Catecolaminele plasmatice cresc imediat după leziune și au un vârf de concentrație la 24-48 de ore, depinzând de severitatea leziunii. Acestea exercită acțiuni hemodinamice, metabolice și de modulare hormonală.

Creșterea activității simpatice determină efecte cardio-vasculare și respiratorii, tahicardie și hipertensiune arterială, creșterea contractilității cardiace și a frecvenței respiratorii.

În aditie, funcția anumitor organe viscereale, incluzând ficatul, pancreasul și rinichii, este modificată prin stimularea simpatică eferentă și/sau catecolaminele circulante.

Epinefrina - determină glicogenoliza hepatică, gluconeogeneza, lipoliză în țesutul adipos, cetogeneza, rezistența crescută la insulină și previne captarea glucozei de către celule.

Glucagonul - crește trecător după chirurgia majoră; împreună cu catecolaminele și cortisolul, promovează gluconeogeneza din aminoacizi și ficat și are acțiune lipolitică.

Insulina – hormon anabolic cheie, inhibă catabolismul proteic și lipoliza; concentrația plasmatică pe parcursul stressului este bifazică, scade după inducția anesteziei și pe parcursul chirurgiei, realizând un răspuns catabolic și hiperglicemic. În aditie, există un eșec al răspunsului celular la insulină, "rezistența insulinică" în perioada perioperatorie.

Răspunsul endocrin

Cuprinde activarea axului hipotalamo-hipofizar, cu secreția consecutivă de hormoni pituitari, tiroidieni și suprarenalieni.

Hipofiza anterioară:

- secretă ACTH, β -endorfină, precursor N-terminal, STH și prolactină.

ACTH - stimulează secreția corticosuprarenală a gluco-corticoizilor, determinând creșterea cortisolului circulant. Chirurgia este unul dintre cei mai potenți activatori ai secreției de ACTH și cortisol.

STH - secreție crescută ca răspuns la chirurgie și traumă, în relație cu severitatea leziunii; promovează sinteza proteică și gluconeogeneza hepatică.

β -endorfina - creșterea concentrației în circulație după chirurgie, reflectă creșterea secreției hormonilor hipofizari.

Prolactina - secreție crescută ca o parte a răspunsului de stress la chirurgie, dar cu activitate metabolică redusă.

Hipofiza posterioară:

AVP - arginin-vasopresina – secreția este crescută după trauma majoră, hemoragie, sepsis, durere. Prezervă reducerea de apă și sodiu în volumul circulant, ca mecanism compensator.

Corticosuprarenală:

Cortisolul – de la valoarea de bază de 400 nmoli/l, concentrația de cortisol plasmatic crește la un maximum la aproape 4-6 ore preoperator și poate atinge peste 1500 nmol/l.

Mecanismul de feed-back al secreției de cortisol este inefficient după chirurgie, astfel încât concentrația de ACTH și cortisol rămân crescute după chirurgie; tehnica anestezică poate influența răspunsul secreției de cortisol. (5)

Cortisolul are efecte metabolice complexe pe metabolismul carbohidraților, lipidelor și proteinelor. Realizează catabolism proteic și gluconeogeneza în ficat, inhibă utilizarea glucozei de către celule, stimulează lipoliza; inhibă acumularea de macrofage și neutrofile în aria de inflamație, interferează cu sinteza de mediatori inflamatori, prostaglandine.

Aldosteronul - ACTH și angiotensina stimulează secreția de aldosteron după leziune; secreția primară de aldosteron este legată de reabsorbția de sodiu și apă din tubii distali și convoluți.

Renina-angiotensina - scăderea volumului circulant, ACTH, AVP, glucagonul, K, Mg, Ca, influențează secreția de renină; angiotensina II înregistrează o secreție crescută în condiții de stress; este un vasoconstrictor potent, stimulează frecvența cardiacă, contractilitatea miocardică și crește permeabilitatea vasculară.

Hormonii tiroidieni:

Tiroxina (T4) și triiodotironina (T3) - stimulează consumul de oxigen în cele mai multe țesuturi, cresc rata metabolică și producția de căldură, cresc absorbția intestinală de carbohidrați, stimulează sistemul nervos central și periferic.

Concentrația T3 total și liber scade după chirurgie și revine la normal după câteva zile.

Efectele metabolice ale stimulării neuro-endocrine:

Efectul net al răspunsului endocrin la chirurgie este o secreție crescută de hormoni catabolici. În practica curentă anestezică și chirurgicală, se pune întrebarea dacă răspunsul la stress este necesar și benefic pentru organism. (6)

- Metabolismul carbohidraților - concentrația de glucoză sanguină este legată de intensitatea leziunii chirurgicale; modificările urmează strâns creșterea catecolaminelor. Concentrația de glucoză sanguină crește după debutul chirurgiei, cortisolul și catecolaminele facilitează producția de glucoză ca rezultat al glicogenolizei și gluconeogenezei hepatice.
- Metabolismul proteic - catabolismul proteic este stimulat de concentrații crescute de cortisol. Aminoacizii rezultați din catabolismul mușchilor scheletici sunt utilizați în ficat pentru a forma proteinele de fază acută. Catabolismul proteic determină pierderea în greutate și a masei musculare după leziunea chirurgicală și traumatică majoră.
- Metabolismul lipidic - activitatea lipolitică este stimulată de cortisol, catecolamine și hormonul de creștere și este inhibată în prezența insulinei; există o mobilizare crescută de trigliceride.
- Metabolismul apei și electrolitilor - AVP, renina, angiotensina, realizează retenția de apă și producția de urină concentrată.

Răspunsul paracrin cuprinde:

- răspunsul de fază acută, umoral, metabolic;
- alterări microcirculatorii și de permeabilitate intestinală;
- răspuns contrainflamator.

a) răspunsul de fază acută

Cuprinde producția de citokine proinflamatorii în perioada intraoperatorie și postoperatorie imediată inițiate de macrofage și monocite la locul inițial al leziunii. Citokinele acționează pe receptori de suprafață ai multor celule țintă, exercitându-și efectele prin influențarea sintezei proteice în aceste celule; au un rol major în medierea imunității și a inflamației.

Aceste citokine includ:

- IL-6 – ce reglează primar componenta hepatică a proteinelor de fază acută;
- TNF- α , IL-1 β - responsabile pentru manifestările non-hepatice ale răspunsului de fază acută;
- Eicosanoizii, serotonina, histamina, kalikrein-kininele, mediatori potenți, cu efecte larg răspândite pe vaso-reglarea locală, pulmonară și sistemică, cu efecte pe neurotransmisia centrală și periferică, determinând agregarea plachetară și creșterea permeabilității vasculare.

b) alterări microcirculatorii și de permeabilitate intestinală

Hipoperfuzia prelungită activează sistemul nervos simpatic, cu vasoconstricția arteriolelor și venulelor, scăderea fluxului sanguin capilar și creșterea presiunii hidrostatice. Răspunsul inflamator amplificat de manipularea manuală a țesuturilor

determină acumulare excesivă leucocitară și aderența la stratul endotelial vascular, cu creșterea permeabilității vasculare și întreruperea integrității endoteliale.

Eliberarea cytokinelor proinflamatorii și creșterea producției de oxid nitric, combinate cu interacțiunea moleculelor de adeziune determină un contact celular stabil, cu atașarea PMNL (sticking of PMNLs), determinând obstrucție și eșecul schimburilor transcapilare.

Acest micromediu endotelial alterat produce disfuncție severă, cu leziune celulară și tisulară, ce determină hipoxie celulară și acumularea de metaboliți.

Hiperpermeabilitatea generalizată determină translocație bacteriană, SIRS, MODS.

c) Răspunsul contrainflamator

Faza proinflamatorie inițială este urmată de producția de cytokine antiinflamatorii de către LT helper2 la aproximativ 10 zile după operație.

Prin rolul său central în răspunsul de fază acută, IL-6 stimulează macrofagele să elibereze PG E2, un imunosupresant potent endogen; de asemenea, IL-6 își exercită efectele antiinflamatorii atenuând activitatea TNF- α și IL-1 β . PG-E2 stimulează sinteza IL-10, antiinflamator potent endogen.

Transfuzia sanguină, chirurgia majoră, exacerbează acest dezechilibru dramatic în producția de cytokine, ce se numește "sindromul de răspuns antiinflamator compensator", asociat cu imunosupresie generalizată.

Cauze primare de declanșare a răspunsului la stresul chirurgical

- a) durerea postoperatorie;
- b) amploarea/tipul intervenției chirurgicale;
- c) tipul, profunzimea anesteziei;
- d) hipoxemia, hipercapnia, acidoza;
- e) anxietatea;
- f) hipotermia;
- g) semistarvarea.

Cauzele durerii postoperatorii la pacienții neoplazici

Durerea neoplazică

Este prezentă la 30% din pacienți în momentul diagnosticării și la 65-85% din pacienți în stadiile avansate. Aproximativ 48-50% din pacienții cu cancer de sân, ovar, prostată, colon și rect au durere ca simptom precoce. (7)

Cauzele durerii neoplazice:

- a) prezența și progresia tumorii propriu-zise: invadarea osului, obstrucția unui viscer și compresia nervoasă;
- b) efecte indirecte: dezechilibre metabolice, infecții, obstrucție venoasă sau limfatică;
- c) consecințele tratamentelor antineoplazice: chimioterapie, radioterapie, chirurgie;

d) mecanisme independente: migrene, durere miofascială (8).
Componentele durerii neoplazice:

- senzoriale:
 - durerea nociceptivă: - somatică - bine localizată, ascuțită;
 - viscerală - difuză, cu o calitate de rău general în ea;
 - durerea neuropatică - dată de modificări în proprietățile de stimulare a neuronilor datorită invaziei, compresiei sau leziunilor determinate de diferitele modalități de terapie a cancerului.
- afective – durerea persistentă este o suferință emoțională complexă, ce determină neajutorare, deznădejde și epuizarea speranței.
- psihologice - 25% din pacienții neoplazici au sindroame depresive majore, cu o prevalență totală de 53% la pacienții spitalizați.

Durerea legată de actul chirurgical propriu-zis

Procedurile chirurgicale nu sunt posibile fără lezarea țesuturilor nervoase ce devin apoi sensibilizate prin eliberarea de mediatorii inflamatori, care determină durere severă ("tipătul nervilor lezați").

Acest tip de durere este caracterizat de sensibilizare periferică și centrală.

Sensibilizarea periferică – țesuturile lezate evocă un răspuns inflamator tipic. Eliberarea de mediatorii inflamatori ca cytokine, leucotriene, factori de creștere nervoasă, histamină, serotonină, kalikreină, prostaglandine, cresc sensibilitatea receptorilor.

Sensibilizarea centrală – se realizează la nivel spinal prin mecanisme intracelulare la nivelul neuronului secundar și mecanisme corticale și subcorticele ce amplifică, exacerbează percepția durerii.

Principiile metodologiei "fast-track"

Cuprind intervențiile necesare pentru scăderea stresului chirurgical și pentru o reabilitare postoperatorie precoce.

În ciuda dovezilor științifice care subliniază avantajele aplicării conceptului de "fast track recovery" și ameliorarea viitorului pacientului, incluzând beneficii socio-economice, este general recunoscut că, translația în practica clinică rămâne lentă în multe țări.

Preoperator:

- informare, reorganizare, instruirea pacientului și a personalului;
- optimizarea funcției de organ, planuri de terapie specifice;
- terapia anxietății;
- abținerea de la alcool, fumat;
- renunțarea la pregătirea agresivă a colonului. (9)
- algoritmi moderni de starvare (gustare lichidă dulce cu 1-2 ore preoperator).

Intraoperator:

- optimizare fluidică;
- anestezie regională (bazată pe evidență);
- chirurgie minim-invazivă.

Postoperator:

- abordare multimodală a terapiei postoperatorii;
- optimizare fluidică (evită hipovolemia, excesul de cristaloizi);
- analgezie multimodală, cu evitarea opioizilor sistemici (10);
- mobilizare și nutriție precoce, de preferat utilizarea precoce a rutei enterale;
- utilizare revizuită, restrânsă de tuburi, drenuri, catetere;
- profilaxia greșurilor și vărsăturilor postoperatorii;
- psihoterapie;
- ameliorarea oboselii perioperatorii;
- externare precoce.

Conceptul de analgezie multimodală

Deoarece răspunsul la stressul chirurgical este înalt dependent de tipul analgeziei, iar durerea postoperatorie are o etiologie extrem de complexă, o abordare multimodală este recomandată.

Analgezia multimodală cuprinde combinații de analgetice cu diferite moduri de acțiune sau cu diverse căi de administrare, ce realizează o analgezie superioară prin mecanisme sinergice sau aditive.

Asocierea de medicamente cu mecanisme farmacologice distincte de modularea a transmiterii impulsului nervos către SNC, permite o analgezie eficientă pe parcursul întregii perioade postoperatorii, minimizând efectele adverse, în particular, depresia respiratorie.

Analgezia multimodală are o importanță deosebită în cadrul conceptului de reabilitare postoperatorie, influențând:

1. reducerea stressului chirurgical, cu scăderea mortalității și a morbidității;
2. terapia eficientă a durerii, cu mobilizare precoce;
3. nutriție enterală precoce;
4. accelerarea recuperării;
5. reinserție socială rapidă.

O abordare multimodală presupune:

1. rute diferite: i.m., i.v., s.c., oral, rectal, transdermal, infuzie continuă opioid/NSAID, infuzie continuă/intermitentă de opioid/anestezic local epidural/intratecal;
2. coadministrare:
 - a) opioizi;
 - b) non-opioizi;
 - c) anestezic local (11).

Există studii despre efectele analgeziei postoperatorii asupra răspunsului la stressul chirurgical:

- PCA opioid ↓;
- Epidurală opioid ↓;
- Epidurală AL lombară ↓ ↓;

- Epidurală AL toracică ↓ ↓ ↓;
- Epidurală clonidină ↓;
- NSAID ↓;
- Regimuri multimodale??? (12).

Utilizarea analgeziei pe cateter epidural toracic a devenit actual standardul analgeziei pentru chirurgia toraco-abdominală majoră, (13) și, în absența contraindicațiilor, toți pacienții supuși intervențiilor chirurgicale neoplazice toraco-abdominale majore, ar trebui să aibă cateter epidural preoperator! (14)

Avantajele analgeziei epidurale toracice:

1. tranziție confortabilă peroperator/postoperator imediat;
2. efecte durabile de îndepărtare a durerii;
3. efect simpatolitic toracic, cu efecte protectoare cardiace, pulmonare și gastro-intestinale, în aditie la efectele pozitive imunologice și pe coagulare.
4. ameliorarea funcției pulmonare, tuse eficientă, mobilizare precoce, kinetoterapie respiratorie eficientă.
5. reducerea ratei infarctului miocardic postoperator și a tahiaritmiilor supraventriculare, mecanism de cardio-protecție prin simpaticoliză toracică. (15)
6. diminuarea răspunsului adreno-cortical și glicemic la chirurgie, prin blocarea dermatoamelor T5-S1 preoperator (blocarea impulsurilor aferente de la nivelul plăgii operatorii la SNC și axa hipotalamo-hipofizară, blocarea căilor eferente)
7. reducerea dozei de anestezic local (vs. epidurala lombară), cu efecte adverse reduse la echianalgezie și recuperare postoperatorie superioară.
8. reducerea blocului motor al extremităților inferioare cu mobilizare precoce.(16)
9. scăderea ratei recurenței tumorale locale;
10. reducerea incidenței greșurilor și vărsăturilor postoperatorii. (17)

Tipul medicamentelor anestezice asociate

Alegerea medicamentelor anestezice poate influența eficacitatea și profilul de siguranță al analgeziei epidurale toracice.

Controlul postoperator eficient al durerii poate fi obținut cu:

- a) opioid (fentanyl, sufentanyl, morfină, etc.);
- b) anestezic local (bupivacaină, ropivacaină, levobupivacaină);
- c) opioid + anestezic local.

Combinația este standardul, deoarece sinergia dintre opioizi și agenții anestezici locali permite o balanță analgetică adecvată pentru a minimiza blocul motor al membrelor inferioare și consecințele dinamice ale simpaticolizei. (18)

Deoarece în chirurgia toraco-abdominală majoră analgezia epidurală nu poate să prevină complet răspunsul la stressul chirurgical, asocierea i.v. a unui antiinflamator nesteroidian ce inhibă enzimele din familia ciclooxigenazei (COX 1, COX 2), exercită un efect aditiv de diminuare a răspunsului de stress prin scăderea sintezei de prostaglandine proinflamatorii, precum și prin efectele antihistaminice, antiserotonice, anti-

coagulante și imunosupresoare. (19)

Au fost propuse multe ipoteze pentru a explica eșecul de a aboli complet răspunsul la stressul chirurgical. Majoritatea sunt centrate în jurul blocadei inadecvate sau incomplete a aferențelor somatice și a blocadei neuronale simpatică, ce permite activarea hipofizară și secreția de cortisol din suprarenale. (20)

Până în prezent, abordarea analgetică multimodală rămâne "golden-standardul" terapiei durerii postoperatorii în cadrul conceptului de "fast-track surgery".

Bibliografie

1. Myles PS, Peyton P, Silbert B, Hunt J, Rigg JR, Sessler DI, et al. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ*. 2011;342:d1491. doi: 10.1136/bmj.d1491.
2. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000;85(1):109-17.
3. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Chalidis B, Hall GM. Hall Surgical stress response. *Injury*. 2006;37 Suppl 5:S3-9.
4. Florescu A. Surgical stress response and central neural blockade: something to talk about! *Chirurgia (Bucur)*. 2008;103(2):139-41.
5. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Continuing Education In Anaesthesia , Critical Care & Pain*. 2004;4(5):144-7.
6. Kehlet H. The surgical stress response: should it be prevented? *Can J Surg*. 1991;34(6):565-7.
7. Foley KM. Acute and chronic cancer pain syndromes; Oxford Textbook of Palliative Medicine, Third Edition. New York: Oxford University Press; 2004. p. 298-316.
8. Davar G, Honore P. What causes cancer pain. *Pain Clinical Updates*. 2002;X(2).
9. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet*. 1999 May 15;353(9165):1695-700.
10. Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ*. 2001;322(7284):473-6.
11. Sessler DI. Does regional analgesia reduce the risk of cancer recurrence? A hypothesis. *Eur J Cancer Prev*. 2008;17(3):269-72.
12. Nicolau AE, Merlan V, Grecu I, Nicolau M, Micu B. Multimodal analgesia in elective laparoscopic cholecystectomy. A double-blind randomized controlled trial. *Chirurgia (Bucur)*. 2008 Sep-Oct;103(5):547-51. [Article in Romanian]
13. Malenković V, Baricević I, Jones DR, Nedić O, Bilanović D. Enhanced suppression of hormonal and metabolic responses to stress by application of combined spinal-epidural and general anaesthesia compared with combined spinal general anaesthesia during colorectal surgery. *Chirurgia (Bucur)*. 2008;103(2):205-10.
14. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Ann Surg*. 2003; 238(5):663-73.
15. Waurick R, Van Aken H. Update in thoracic epidural anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005;19(2):201-13.
16. Hahnenkamp K, Herroeder S, Hollmann MW. Regional anaesthesia, local anaesthetics and the surgical stress response. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2004;18(3):509-27.
17. Florescu A. Nausea and vomiting: "the big little postoperative problem" of the surgical patient. *Chirurgia (Bucur)*. 2009; 104(2):127-9. [Article in Romanian]
18. Plante GE, VanItallie TB. Opioids for cancer pain: the challenge of optimizing treatment. *Metabolism*. 2010;59 Suppl 1:S47-52.
19. Cherny NI, Foley KM. Non-opioid and opioid analgesic pharmacotherapy of cancer pain. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10(1):79-102.
20. Yokoyama M, Itano Y, Katayama H, Morimatsu H, Takeda Y, Takahashi T, et al. The effects of continuous epidural anesthesia and analgesia on stress response and immune function in patients undergoing radical esophagectomy. *Anesth Analg*. 2005;101(5):1521-7.