

A importância do controle glicêmico perioperatório

The importance of perioperative glucose control

Alexandre Almeida Guedes¹

RESUMO

A hiperglicemia perioperatória é uma condição prejudicial e bastante comum nos pacientes cirúrgicos. Apresenta diversas causas, sendo uma delas a resposta endócrino-metabólica ao estresse anestésico-cirúrgico, propiciando uma série de alterações orgânicas deletérias, como aumento da resposta inflamatória, aumento na susceptibilidade às infecções, à lesão e à disfunção múltipla de órgãos e sistemas. Desta forma, rígido controle glicêmico perioperatório foi inicialmente proposto porque poderia reduzir a morbimortalidade, mas as evidências recentes parecem não sugerir que isso realmente ocorra. Outras controvérsias ainda carecem de explicações: quando e como medir a glicemia intraoperatória? Qual é o melhor método de aferi-la? Qual o alvo ótimo de glicemia a ser atingido e qual o seu real impacto na evolução pós-operatória dos pacientes cirúrgicos?

Palavras-chave: Hiperglicemia/complicações; Hiperglicemia/fisiopatologia; Hiperglicemia/cirurgia; Complicações Intra-operatórias/prevenção & controle.

ABSTRACT

The perioperative hyperglycemia is a harmful and very frequent condition in surgical patients. It has many causes like metabolic stress and several deleterious effects are known: increased inflammation, vulnerability to infection and multi-organ system dysfunction. Thus, a tight glucose control in the perioperative period has received substantial considerations because it would improve the morbidity and mortality, but current data seem no confirm this evidence. Other controversies remain unanswered: how frequently to measure intraoperative glucose levels? What the measurement technique is the best one? What the optimal target of blood glucose should be achieved and its precise impact on postoperative outcomes?

Key words: *Hyperglycemia/complications; Hyperglycemia/physiopathology; Hyperglycemia/surgery; Intraoperative Complications/prevention & control.*

INTRODUÇÃO

Estima-se que, apenas nos EUA, 27 milhões de pacientes são submetidos a procedimentos anestésico-cirúrgicos anualmente.¹ Considerando-se que o diabetes está entre as mais prevalentes doenças na população em geral e o fato de que pacientes disglucêmicos requerem mais procedimentos hospitalares que os normoglicêmicos, como hospitalização e intervenções médicas diversas e de terapia intensiva, é possível inferir que a hiperglicemia seja um problema relativamente comum no período intraoperatório, com importante e superior morbimortalidade.^{2,3}

¹ Título Superior de Anestesiologia pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia TSA/SBA, Instrutor do CET-SBA do Hospital do IPSEMG, Professor de anestesiologia da Faculdade de Medicina de Barbacena, Anestesiologista do Hospital da Ascomcer e do HU-CAS-Universidade Federal de Juiz de Fora. Anestesiologista do Hospital Regional de Barbacena-FHEMIG, da Clínica São Francisco e do Centro de Restauração Plástica.

Instituição:
HU-CAS Universidade Federal de Juiz de Fora

Endereço para correspondência:
Rua Avelino Milagres, 215/401
Juiz de Fora, MG – Brasil
CEP: 36081-540
E-mail: alexguedesnest@yahoo.com.br

Em razão desse fato, e também em face das controvérsias relativas ao adequado manejo do paciente hiperglicêmico durante o procedimento anestésico-cirúrgico, o objetivo deste trabalho é apresentar uma atualização sobre as causas e consequências da hiperglicemia intraoperatória, assim como as tendências destacadas pela literatura atual acerca do manejo perioperatório desse grupo de pacientes.

FISIOPATOLOGIA DA HIPERGLICEMIA PERIOPERATÓRIA

Está bem estabelecida que a hiperglicemia (glicemia > 200 mg / dL) não é uma situação orgânica benéfica; porém, já se acreditou que ela poderia ser vantajosa, especialmente em pacientes criticamente enfermos, pelo fato de ser uma adaptação do organismo a fim de maximizar a oferta de energia aos tecidos.^{4,5}

Multifatores tais como o diabetes e as suas variadas formas de classificação, a resposta endócrino-metabólica (“hiperglicemia estresse-induzida”), a própria anestesia e a vigência de doenças críticas podem ocasionar hiperglicemia perioperatória (HPO). A resposta neuroendócrina e metabólica ao estresse cirúrgico inicia-se no pré-operatório, quando a ansiedade e o medo em relação à anestesia e à cirurgia provocam aumento das concentrações plasmáticas das catecolaminas. A indução anestésica seguida de intubação traqueal induz a liberação de grandes quantidades de catecolaminas na corrente sanguínea. A resposta imunológica (aumento da concentração plasmática de mediadores inflamatórios) pode ser responsável pela estimulação do eixo hipotálamo-hipofisário nessas situações, tanto sistemicamente, via sanguínea, como por via medular. Os mediadores mais estudados são determinadas interleucinas e o fator de necrose tumoral. A concentração das interleucinas aumenta significativamente após o início da cirurgia, ocorrendo amplificação da resposta inflamatória e ativação do eixo hipotálamo-hipofisário, com consequente ampliação da resposta hormonal ao estresse cirúrgico. Assim, grandes quantidades de catecolaminas são rapidamente liberadas na corrente sanguínea e mais lentamente ocorre aumento do ACTH, cortisol, glucagon, ADH, ocitocina, hormônio do crescimento, interleucinas e beta-endorfinas. Nessa mesma fase ocorre inibição da secreção de insulina, que provoca aumento da relação glucagon/

insulina⁶, aumento na resistência periférica à insulina, aumento na gliconeogênese hepática, via *up regulation*, e redução na utilização periférica de glicose⁷, cuja consequência é a hiperglicemia. Níveis elevados de catecolaminas plasmáticas, especialmente adrenalina, podem determinar hiperglicemia por complexas e variadas interações (agonismo) desse neurotransmissor em receptores alfa e beta-adrenérgicos em diversos órgãos e tecidos, como fígado, pâncreas, tecidos muscular e adiposo, tendo como resultado final aumento na produção de glicose e redução na sua utilização.⁸

A magnitude dessas respostas está fortemente associada ao porte do procedimento cirúrgico, de modo que cirurgias de pequeno porte induzem respostas menores que as de médio e de grande porte⁹, como nas cirurgias cardiovasculares com circulação extracorpórea (CEC).

As consequências desses eventos são variadas: prejuízo à síntese endotelial do óxido nítrico, com redução da capacidade vasodilatadora, redução da atividade do sistema complemento, aumento na expressão de leucócitos e moléculas de adesão endotelial, prejuízo à quimiotaxia de neutrófilos e à fagocitose, aumento dos níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias (tais como fator de necrose tumoral alfa, interleucinas 1-beta e 8). Portanto, aumento na resposta inflamatória, aumento na susceptibilidade às infecções, lesão em certos órgãos (mais possivelmente em rins e pulmões) e disfunção múltipla de órgãos e sistemas são citados como possíveis contribuições da HPO.^{7,10}

Diversos estudos corroboram os efeitos deletérios da HPO, especialmente em cirurgias cardíacas, contribuindo para a ocorrência de eventos adversos renais e pulmonares, aumento na incidência de fibrilação atrial, aumento na incidência de infecções na ferida cirúrgica e aumento no tempo de internação. Está também associada à pior evolução clínica em pacientes com injúrias neurológicas.^{11,12}

CONTROLE GLICÊMICO INTRAOPERATÓRIO

A prática de se realizar rigoroso controle dos níveis de glicose sanguínea durante o período intraoperatório (PIO) vem recebendo substancial atenção nos últimos 10 anos, especialmente após as publicações de Van Der Berghe *et al.*¹³, sugerindo importante redução na morbimortalidade em pacientes criticamente

enfermos, internados em UTI, que foram submetidos ao controle rigoroso dos níveis glicêmicos (glicemia-alvo: 80-110 mg/dL, por meio de infusão venosa de insulina), comparados com aqueles pacientes nos quais a glicemia-alvo situava-se em níveis mais altos (180-200 mg/dL).^{11,13}

A partir de então, a maioria dos estudos pertinentes ao tema destinou-se aos pacientes criticamente enfermos, internados em UTI; porém, a segurança e a eficácia do controle glicêmico intensivo também têm sido avaliadas durante o PIO, visto que é difícil afirmar que os resultados dos estudos realizados nos pacientes criticamente enfermos podem ser extrapolados para os pacientes cirúrgicos. O interesse inicial neste tema focou basicamente os pacientes submetidos a cirurgias cardíacas.^{4,14-18} Infelizmente, dados relativos ao controle glicêmico durante o PIO em pacientes não cardíacos ainda são poucos.

Entretanto, uma série de pesquisas vem mudando a concepção de que o rigoroso controle glicêmico (RCG) durante o PIO poderia reduzir substancialmente a mortalidade dos pacientes cirúrgicos, comparados com aqueles em que esse controle é mais liberal ou “convencional”. As evidências recentes não sugerem, de fato, que isso aconteça.

Além disso, o RCG pode ocasionar inaceitável alta incidência de hipoglicemia grave (< 40 mg/dL)¹¹, especialmente em pacientes anestesiados (já que sinais e sintomas de hipoglicemia podem ser mascarados, devido à administração de agentes anestésicos)¹⁹ e cujos efeitos deletérios são bem conhecidos.

Ghandy *et al.*²⁰, em estudo com 400 pacientes - diabéticos e não diabéticos, submetidos à cirurgia cardíaca -, enfatizou acentuada tendência à mortalidade e também aumento estatisticamente significativo de isquemia cerebral justamente no grupo em que se empregou RCG.

MONITORIZAÇÃO DA GLICEMIA PERIOPERATÓRIA

Como se não bastasse, há ainda uma outra controvérsia em curso: como e quando medir a glicemia? Uma variedade de métodos de aferição dos níveis de glicose sanguínea está disponível atualmente e não está claro se há equivalência entre elas.⁷

A mais popular delas é a glicemia capilar, em que pequena amostra de sangue capilar é colhida no dedo do paciente e analisada num glicosímetro, que

determina a glicemia por método de reação eletroquímica ou fotorreflexometria.¹⁹

Kanji *et al.*²¹ examinaram a acurácia da glicemia medida por três diferentes métodos: glicosimetria de sangue capilar e de sangue não capilar (central), comparando-as com o método padrão-ouro, a análise laboratorial clássica de amostra não capilar. Os autores notaram que havia discrepâncias nas medidas, fato confirmado por outros autores, em outro estudo.²⁰

Uma série de fatores, é bom que se diga, pode contribuir para a ocorrência dessas discordâncias, tais como hipotermia, hipoperfusão periférica, uso de certos fármacos, níveis elevados de bilirrubina e ácido úrico^{7,19}, que podem ocorrer muitas vezes em pacientes cirúrgicos. Além disso, a glicemia pode sofrer variações ao longo do dia, em razão do próprio ritmo circadiano.²²

Por todos esses pontos aqui considerados, Finkelman *et al.*²³ concluíram que tais métodos de medida da glicemia à beira do leito fornecem estimativa não confiável da glicemia plasmática.

CONCLUSÕES

Baseado nas evidências atualmente disponíveis na literatura^{7,11,19}, podem-se delinear algumas conclusões:

Glicemia intraoperatória superior a 200 mg/dL está francamente associada à evolução pós-operatória adversa e deveria ser evitada. Entretanto, qual o alvo ótimo de glicemia a ser atingido e mantido no PIO ainda não está determinado.

Alvo de glicemia entre 140-180 mg/dL parece ser razoável e prudente, uma vez que esse alvo pode ser alcançado com baixos riscos de ocorrência tanto de hiperglicemia exagerada como de hipoglicemia pronunciada. É importante ressaltar que estudos adicionais deverão ser realizados para que se determinem com mais exatidão os níveis glicêmicos adequados. Para outros, a glicemia sérica-alvo deveria ser inferior a 150 mg/dL, evitando-se, paralelamente, grandes flutuações nesses valores durante o PIO, o que seria medida segura e efetiva.

Infusão venosa contínua de insulina é o método preferencial para o controle da hiperglicemia durante o PIO.

É provável, embora ainda não comprovado, que as justificativas de RCG sejam benéficas para o PIO

de pacientes diabéticos e não diabéticos. Porém, certos pacientes podem requerer doses mais altas de insulina que outros, para que se obtenha o mesmo alvo de glicemia intraoperatória:

Pacientes diabéticos não insulino-dependentes (caracterizados por resistência periférica à insulina), em detrimento dos diabéticos insulino-dependentes (caracterizados por deficiência na secreção pancreática de insulina).

Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca podem apresentar relativa “resistência à insulina”, decorrente da adsorção da insulina na superfície dos circuitos e reservatório dos componentes do sistema de circulação extracorpórea (CEC); à resposta endócrino-metabólica à cirurgia; e a CEC e a própria reperfusão cardíaca podem aumentar a resistência à insulina.

Trata-se de assunto controverso e ainda restam outras questões a serem respondidas: todos os pacientes hiperglicêmicos apresentam o mesmo grau de risco de morbimortalidade? Qual a incidência e o grau de morbidade quando RCG é universalmente aplicado?

REFERÊNCIAS

1. Fleisher LA, Eagle KA. Lowering cardiac risk in noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2001; 345:1677-82.
2. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Engelgau MM, Saydah SH, Williams DE, Geiss LS, Gregg EW. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S population: National health and nutrition examination survey 1999-2002. *Diabetes Care.* 2006; 29(6):1263-8.
3. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in the surgical intensive care unit. *N Engl J Med.* 2001; 345:1359-67.
4. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Flothen HS, Starr A. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125:1007-21.
5. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79:992-1000.
6. Stocche RM, Garcia LV, Klamt JG. Anestesia e resposta neuroendócrina e humoral ao estresse cirúrgico. *Rev Bras Anesthesiol.* 2001; 51:59-69.
7. Lipshutz AKM, Gropper MA. Perioperative glucose control: An evidence based review. *Anesthesiology.* 2009; 110:408-21.
8. Philip E. Cryer. Glucose hemostasis and hypoglycemia. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p.1503-28.
9. Chernow WR, Alexander R, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D, Fink MP, Lake CR, Fletcher JR. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med.* 1987; 147:1273-8.
10. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: Clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med.* 2005; 33:1624-33.
11. O'Connor CJ. Glycemic control during cardiac surgery: a moving target? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010; 23:47-8.
12. Gentile NT, Siren K. Glycemic control and the injured brain. *Emerg Med Clin North Am.* 2009; 27(1):151-69.
13. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006; 345(5):449-61.
14. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146:233-43.
15. Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K, Zechner C, Maganti M, Rao V, Borger MA. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 130:1144.e1-1144.e8.
16. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, et al. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80:862-6.
17. Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y, Landi M, Jacqueminet S, Platonov I, et al. Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology.* 2005; 103:687-94.
18. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation.* 2004; 109:1497-502.
19. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Perioperative glucose control: What is enough? *Anesthesiology.* 2009; 110:204-6.
20. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery. *Ann Intern Med.* 2007; 146:233-43.
21. Kanji S, Buff J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2005; 33:2778-85.
22. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G, Stow P. Circadian rhythm of blood glucose values in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2007; 35:416-21.
23. Finkelman JD, Oyen LJ, Afessa B. Agreement between bedside blood and plasma glucose measurement in the ICU setting. *Chest.* 2005; 127:1749-51.