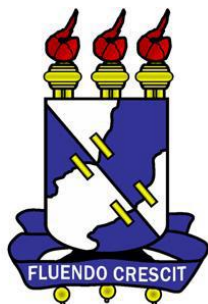


UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



João Paulo Cerqueira Vieira

HIPERGLICEMIA NO PÓS OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA
PEDIÁTRICA: DEVEMOS NOS PREOCUPAR?

ARACAJU

2014

João Paulo Cerqueira Vieira

**HIPERGLICEMIA NO PÓS OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA
PEDIÁTRICA: DEVEMOS NOS PREOCUPAR?**

Monografia apresentada ao colegiado do curso de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe como
requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em
Medicina

Orientador: Prof. Dr. Marcos Alves Pavione

ARACAJU

2014

João Paulo Cerqueira Vieira

**HIPERGLICEMIA NO PÓS OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA
PEDIÁTRICA: DEVEMOS NOS PREOCUPAR?**

Monografia apresentada ao colegiado do curso de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe como
requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em
Medicina

Autor (a): João Paulo Cerqueira Vieira

Orientador: Prof. Dr. Marcos Alves Pavione

João Paulo Cerqueira Vieira

**HIPERGLICEMIA NO PÓS OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA
PEDIÁTRICA: DEVEMOS NOS PREOCUPAR?**

Monografia apresentada ao colegiado do curso de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe como
requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em
Medicina

Orientador: Prof. Dr. Marcos Alves Pavione

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades, me conduzindo por um caminho de luz divina.

Um muito obrigado à Universidade Federal de Sergipe e ao seu corpo docente que me oportunizaram a janela em que hoje vislumbro um horizonte superior.

Ao professor Dr. Marcos pavione, meu orientador, que me guiou durante este projeto com ensinamentos, atenção, paciência, respeito. Incentivou-me quando precisava, foi incisivo quando devia, reconheceu quando alcancei. Obrigado mestre!

Ao Professor Dr. Enaldo Vieira, que me acolheu quando precisei e me passou ensinamentos valiosos para a condução deste projeto.

A todos do Hospital do Coração, pela excelente recepção durante o desenvolvimento da pesquisa. Ao Professor Dr. Teles, grande incentivador da produção científica, que não hesitou em aprovar a participação da instituição nesta pesquisa. A Saulo, do setor de prontuários do hospital, pelo empenho dedicado ao meu projeto

Agradeço aos meus pais, que estão sempre presentes em minhas ações, apoiando, vibrando, torcendo. São, para mim, fonte de inspiração, o meu lastro. Também às minhas irmãs, cujo amor fraternal conforta e incentiva, me fazendo buscar os objetivos desejados. Foram todos decisivos no caminho que trilhei.

Aos avós, tios e primos, meus agradecimentos. Foram fundamentais até aqui, tornando os meus dias melhores, passando ensinamentos, me acolhendo, enfim, sendo uma família.

À minha namorada Camilla, pela parceira que é, pelo incentivo dado em todos os momentos, pelas palavras de carinho que me confortaram nas horas mais difíceis e desanimadoras. Uma grande mulher!

Aos meus amigos, pelo apoio, e pela compreensão dos momentos de ausência entre eles para que pudesse me dedicar à vida acadêmica. Obrigado também pelos bons momentos nas horas em que fugi da rotina.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte desta jornada.

LISTA DE TABELAS

Artigo Científico:

Tabela 1: Dados clínicos e epidemiológicos da amostra.....29

Tabela 2: Perfil glicêmico dos grupos com e sem complicação.....31

Tabela 3: Dados clínicos e epidemiológicos dos grupos A e B.....33

Tabela 4: Ocorrência de complicações entre os grupos A e B.....35

LISTA DE FIGURAS

Artigo Científico:

Gráfico 1: Perfil glicêmico da amostra ao longo do tempo.....	30
Gráfico 2: Perfil de glicemias grupos: complicação x sem complicação dos grupos com e sem complicação.....	31
Gráfico 3: Percentual de pacientes hiperglicêmicos ao longo do tempo.....	32
Gráfico 4: Perfil da TIG dos grupos A e B.....	34

SUMÁRIO

I-REVISÃO DA LITERATURA.....	9
1. INTRODUÇÃO	9
2. HIPERGLICEMIA NA CIRURGIA DE CARDIOPATIA CONGÊNITA	11
3. HIPERGLICEMIA E MORBIMORTALIDADE	12
4. CONTROLE ESTRITO DA GLICEMIA	13
5. HIPOGLICEMIA E MORBIMORTALIDADE.....	15
6. NOVAS ESTRATÉGIAS PARA O CONTROLE GLICÊMICO.....	16
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18
II- ARTIGO CIENTÍFICO	22
RESUMO.....	23
INTRODUÇÃO	24
MÉTODOS	26
RESULTADOS	29
DISCUSSÃO	35
CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS.....	39

I-REVISÃO DA LITERATURA

1. Introdução

Cardiopatias congênitas (CC) é definida como anormalidade estrutural do coração ou dos vasos intratorácicos, nas diferentes formas anatômicas, e representa uma das anomalias congênitas mais frequentes ao nascimento (ROSA et al., 2013).

A prevalência das CC's está entre oito a dez crianças por 1000 nascidos vivos. Assim, estima-se o surgimento de cerca de 397 novos casos de cardiopatias congênitas no estado de Sergipe por ano (JUNIOR et al., 2004).

As anomalias cardíacas podem se apresentar isoladamente (80 a 85% dos casos) ou fazer parte de síndromes cromossômicas (5 a 10%) e gênicas (3 a 5%). Fatores ambientais, infecciosos ou não, influenciam no desenvolvimento das cardiopatias. Estas, quando isoladas, na maioria das vezes, têm herança multifatorial ou poligênica. Centenas de genes já foram propostos como predisponentes ao desenvolvimento de diversos tipos de cardiopatias (AMORIM et al., 2008).

Em países industrializados, à medida que os óbitos por doenças infecciosas diminuem, as anomalias congênitas e, conseqüentemente, as cardiopatias congênitas passam a fazer parte das principais causas de mortalidade infantil. No Brasil, desde o ano 2000, as malformações congênitas são a segunda causa de morte em menores de 1 ano, correspondendo a 11,4% do total (NETO et al., 2012).

Em 2008, as anomalias congênitas passaram a ser responsáveis por 19% da mortalidade infantil, sendo as cardiopatias congênitas as malformações de maior impacto na morbimortalidade das crianças e nos custos com serviços de saúde (ROSA et al., 2013).

O tratamento precoce das cardiopatias congênitas modifica a sua história natural, evitando a morte precoce, diminuindo as internações sequenciadas por complicações da doença, proporcionando melhor qualidade de vida. Sabe-se que em torno de 80% dos pacientes portadores de alguma CC necessitarão de cirurgia corretiva, e que 50% deverão ser operados ainda no primeiro ano de vida (CANELO et al., 2012).

Algumas patologias devem receber tratamento imediato, devido à dependência do canal arterial pérvio para sobrevivência do recém-nascido. A síndrome do coração esquerdo hipoplásico, as anomalias do arco aórtico, a estenose aórtica grave, a transposição dos grandes vasos da base, a síndrome do coração direito hipoplásico, tetralogia de Fallot e outras

patologias com atresia pulmonar são algumas das que necessitam de conduta imediata (SANTOS et al., 2012).

No estado de Sergipe, desde 2005, as crianças são operadas numa única instituição: o Hospital do Coração, situado na cidade de Aracaju, capital estadual, onde são realizadas cerca de 120 cirurgias ao ano. A mortalidade cirúrgica (até 30º dia pós-operatório), de acordo com dados não publicados da instituição, foi 16% em 2011. Os elevados índices de mortalidade suscitam a necessidade de identificar as possíveis causas para estas taxas e propor estratégias para reduzi-las.

É nesse contexto que diversas publicações nos últimos anos têm demonstrado a importância das alterações endocrinológicas em crianças internadas em estado crítico de saúde. Estas alterações, além de muito frequentes, podem ser responsáveis por desfechos desfavoráveis aos pacientes (FILHO et al., 2009).

A hiperglicemia está entre as mais importantes das alterações endocrinológicas, sendo altamente prevalente no pós-operatório de cardiopatia congênita, chegando a atingir 90% entre aqueles pacientes que necessitam de circulação extracorpórea (CEC) durante o ato cirúrgico (AGUS et al., 2012).

Até meados do ano 2000 a elevação dos níveis glicêmicos não era considerada patologia que precisasse tratamento, sendo considerada apenas uma alteração transitória e adaptativa do metabolismo como resposta ao estresse cirúrgico ou à doença grave (ALVES et al, 2011). Desde então, alguns estudos tentam estabelecer a relação entre glicemia elevada e morbimortalidade no pós operatório de cirurgia cardíaca congênita.

O primeiro trabalho a relatar a associação entre hiperglicemia e mortalidade foi realizado com pacientes adultos críticos, predominando cardiopatas em pós-operatório (75% dos pacientes). O trabalho foi publicado em 2001, mostrando que o controle estrito da glicemia (80-110 mg/dl) reduziu a mortalidade em 42%, estimulando novos estudos subsequentes (VAN DEN BERGUE et al., 2001). Até hoje, o controle da glicemia continua a ser terapia padrão em pacientes adultos internados em unidade de terapia intensiva (UTI) (ULATE et al, 2012).

Em crianças, o primeiro ensaio clínico randomizado comparando pacientes sob controle estrito da glicemia com aqueles sob controle convencional, mostrou benefícios para o grupo estrito (redução do tempo de internação, menor uso de drogas vasoativas, menor intensidade da reação inflamatória e das infecções). A redução da mortalidade em 50% foi evidenciada no

grupo como um todo, mas não se repetiu ao se comparar apenas os pacientes cardiopatas, que correspondiam a 75% da amostra (VLASSELAERS et al., 2009).

Estes trabalhos iniciais estimularam e orientaram um controle mais rigoroso e agressivo da glicemia, porém tal conduta não foi muito bem aceita entre os grupos de terapia intensiva pediátrica, de forma que poucos grupos alegam ter um protocolo escrito para rastreo e controle da glicemia. Este receio se deve principalmente às elevadas taxas de hipoglicemia durante o uso da insulina em bomba de infusão contínua, gerando danos neurológicos importantes pela imaturidade cerebral das crianças. (ULATE et al, 2012).

2. Hiperglicemia na Cirurgia de Cardiopatia Congênita

O perioperatório da cirurgia para correção de cardiopatias congênitas representa um momento crucial na história destas doenças e está diretamente relacionado à evolução clínica destas crianças. Nesse período, os pacientes são submetidos a variações significativas na volemia, temperatura corporal, composição plasmática e fluxo sanguíneo tecidual, com consequências fisiopatológicas importantes. Estratégias utilizadas, como a CEC e a parada circulatória total, contribuem para agravar ainda mais o desarranjo metabólico no intraoperatório (ALVES et al., 2011).

A resposta metabólica ao estresse cirúrgico induz a produção de hormônios contrarregulatórios como catecolaminas, glucagon, cortisol e hormônio do crescimento provocando o aumento da oferta de glicose sanguínea, devido ao aumento da gliconeogênese e glicogenólise (VERHOEVEN et al, 2010).

As citocinas inflamatórias, liberadas em reação ao estresse decorrente da cirurgia, são também importantes fatores no mecanismo de desenvolvimento da hiperglicemia pós operatória. Através de lesão direta das células-beta pancreáticas, diminuem a produção de insulina, o que aumenta os níveis de glicose circulante (PREISSIG; RIGBY, 2009).

Em adição a isto, os mediadores pró-inflamatórios e estresse oxidativo prejudicam a sinalização do receptor de insulina, provocando resistência insulínica periférica, que tem sido apontada como fator determinante para o desenvolvimento da hiperglicemia no pós operatório de cirurgia cardíaca pediátrica (PREISSIG; RIGBY, 2009).

Além da resposta inflamatória, o uso de corticóide no intraoperatório está relacionado com a elevação dos níveis glicêmicos no final da cirurgia, sendo o principal fator associado. Há, por isso, uma discussão sobre os efeitos positivos do uso de esteróides durante a CEC em

pacientes pediátricos e se estes superam os potenciais efeitos adversos, tais como hiperglicemia. (VERHOEVEN et al., 2010).

Por fim, as altas taxas de infusão de glicose (TIG) também corroboram para o desenvolvimento de hiperglicemia iatrogênica, o que leva a proposição de mecanismos de redução de infusão do carboidrato (SCOBY et al., 2011).

3. Hiperglicemia e Morbimortalidade

A ocorrência da hiperglicemia após cirurgia cardíaca tem sido bem documentada e associada com desfechos negativos. A intensidade e a duração da hiperglicemia foram associadas com aumento de morbidade e mortalidade em lactentes submetidos à cirurgia para correção de defeitos cardíacos congênitos. A hiperglicemia prolongada foi associada com aumento da permanência hospitalar e incremento no tempo de internação em UTI. Além disso também aumentou a duração da ventilação mecânica (YATES et al., 2006).

A elevação da glicemia no período pós-operatório também foi relacionada com o aumento das taxas de eventos adversos como: insuficiência renal, disfunção hepática, hemorragia, acidente vascular cerebral, convulsões, colapso cardiovascular, requerendo suporte de vida extracorpórea, e infecções hospitalares. Mortalidade e morbidade foram significativamente correlacionadas com a duração de hiperglicemia (ULATE et al., 2008).

Outro fator, comum em crianças criticamente doentes, que também está associado com aumento da mortalidade é a variabilidade glicêmica. Alterações iniciais da glicose no sangue podem representar um processo fisiológico e transitório, no entanto, flutuações tardias da glicemia representam uma alteração de autoregulação com resultante de maior mortalidade (RAKE et al., 2010).

Esta variação, mais do que a hiperglicemia sustentada, mostrou-se responsável por conduzir a um maior estresse oxidativo, resultando em dano celular direto e apoptose de diversas células como: cardiomiócitos, timócitos, células renais e neuronais (ULATE et al., 2012).

A maior produção de espécies reativas de oxigênio, tais como o peroxinitrito e superóxido, é postulada como o maior mecanismo para injúria vascular induzida por glicose. A produção destes, no endotélio, consome rapidamente óxido nítrico (NO) e leva à disfunção endotelial. (WINTERGERST et al., 2006).

Dessa forma pode-se notar que a grande flutuação da glicemia desempenha um papel maior do que se acreditava nas alterações fisiológicas agudas que ocorrem entre os pacientes criticamente enfermos.

Altos valores de glicose sanguínea interferem de diversas maneiras nos mais variados órgãos. São capazes de modular negativamente as vias de transdução de sinais cardioprotetores, tanto as endógenas quanto as farmacologicamente induzidas (KERSTEN et al., 2000), além da capacidade de aumentar tamanho do infarto do miocárdio e afetar negativamente a regulação da microcirculação coronária (GU et al., 2003).

Já a nível renal, a hiperglicemia tem demonstrado contribuir para apoptose de células mesangiais, aumentando o risco de lesão renal aguda após a cirurgia cardíaca (KANG et al., 2003).

Outro aspecto importante é o fato de a hiperglicemia contribuir para danos cerebrais. Ela aumenta a permeabilidade da barreira hematoencefálica, provocando edema cerebral, e promove liberação de mediadores inflamatórios. Um mecanismo adicional de lesão inclui isquemia mediada por vasoconstrição e trombose da microcirculação (GODOY et al., 2011).

Também tem sido atribuído à hiperglicemia o aumento do risco de infecção. A hiperglicemia pode impedir a migração de neutrófilos e macrófagos para um foco infeccioso e prejudicar a fixação do complemento e ligação à superfície microbiana para opsonização. (TURINA et al., 2005)

Com todo o exposto, a hiperglicemia tem o potencial de interferir não só com a recuperação miocárdica e integridade vascular após a cirurgia, mas também pode aumentar a probabilidade de complicações do sistema nervoso central, renais e infecciosas.

4. Controle Estrito da Glicemia

Devido aos potenciais danos causados pela hiperglicemia, já descritos na literatura, surgiu a necessidade de se provar os reais benefícios do controle estrito, isto é, mais rigoroso da glicemia na população pediátrica, visto que a maioria dos trabalhos eram realizados com pacientes adultos.

O controle estrito buscava a manutenção de níveis glicêmicos entre 50 e 80 mg/dl, para pacientes menores do que 1 ano, e entre 70 e 100 mg/dl para maiores de 1 ano, valores estes, próximos à glicemia de jejum desta faixa etária. Já o controle convencional visava atingir metas entre 180 e 215 mg/dl de glicemia (VLASSELAERS et al., 2009).

Este primeiro ensaio clínico randomizado com crianças comparando pacientes sob controle estrito da glicemia com aqueles sob controle convencional, mostrou benefícios para o grupo estrito: redução do tempo de internação, menor uso de drogas vasoativas, menor intensidade da reação inflamatória e das infecções. Redução da mortalidade em 50% foi evidenciada no grupo como um todo, mas não se repetiu ao se comparar apenas os pacientes cardiopatas, que correspondiam a 75% da amostra (VLASSELAERS et al., 2009).

No estudo, ocorreu 25% de hipoglicemia no grupo estrito contra apenas 1% no convencional. No entanto, não foi associado com a mortalidade após o ajuste para a duração da permanência na UTI. Uma avaliação posterior da função neurocognitiva dos pacientes do estudo está programada. Isto irá adicionar informação importante para os efeitos neurológicos a longo prazo do controle glicêmico especificamente em crianças com hipoglicemia induzida por insulina (VLASSELAERS et al., 2009).

Um novo estudo randomizado foi então conduzido, obtendo resultados diferentes do primeiro. Este estudo não mostrou benefícios do controle glicêmico estrito, em comparação com o convencional. Não alterou a taxa de infecções relacionadas à assistência à saúde, mortalidade, o tempo de permanência na UTI, ou vários desfechos de órgãos específicos. (AGUS et al., 2012).

O controle de glicose foi alcançado de forma mais rápida pelo grupo estrito (em 6 horas contra 16 horas no grupo controle). No entanto, todas as crianças do grupo de tratamento convencional atingiram a euglicemia nas primeiras 48 horas após a cirurgia sem insulino terapia. No grupo de controle rigoroso, houve 9,5% de hipoglicemia, sendo 1,5% grave (nível sérico < 40 mg/dl), taxas menores quando comparadas com resultados do estudo anterior (AGUS et al., 2012).

O estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado CHIP estudou os efeitos do controle estrito da glicemia (72-126 mg/dl) comparado com o controle convencional (< 216 mg/dl). O trabalho concluiu que os pacientes sob controle rigoroso não apresentaram maior tempo livre de ventilação mecânica. Houve um incremento significativo de hipoglicemia severa no grupo sob controle estrito em comparação ao de controle convencional: 7.3% contra 1.5% (MACRAE et al., 2014).

Devido ao aumento da incidência de hipoglicemia e de benefícios controversos, o controle estrito ainda não se tornou terapia padrão nas UTI's pediátricas. Ainda não se conhece a real meta glicêmica para essa faixa etária.

5. Hipoglicemia e Morbimortalidade

Embora hiperglicemia nas suas três dimensões (intensidade, duração e variabilidade) seja responsável por eventos desfavoráveis, a hipoglicemia, que é bastante prevalente nas UTI's pediátricas (18,6%), também se constitui um fator de pior prognóstico, associado ao aumento de permanência hospitalar e de taxas de mortalidade (WINTERGERST et al., 2006).

Maior frequência de hipoglicemia leve, moderada e grave foi observada em crianças gravemente doentes. Pacientes com insuficiência respiratória grave e/ou disfunção cardiovascular, que necessitaram de ventilação mecânica e/ou drogas vasoativas, bem como aqueles que receberam insulina para tratar hiperglicemia tiveram maior ocorrência do evento (RIGBY, 2010).

Atualmente, para definir hipoglicemia, sugere-se um ponto de corte de <40 mg/dl em recém-nascidos e <60 mg/dl em crianças. Nestas, glicemias <40 mg/dl são consideradas gravemente baixas. Até o momento, ainda não está claro se os mesmos valores de referência acima devem ser usados para a hipoglicemia induzida por insulina (FAUSTINO et al., 2012).

Os efeitos deletérios da hipoglicemia são bem descritos e incluem disfunção celular a curto prazo e retardo cognitivo a longo prazo. (HEBSON et al., 2013).

Quando se trata de neonatos, o receio é ainda maior, visto que estes são mais suscetíveis à hipoglicemia, devido a baixos estoques de glicogênio e a resposta contrarregulatória imatura, além do que são mais dependentes de glicose para o metabolismo (FAUSTINO et al., 2012).

Em adição aos riscos citados, o pós-operatório de cirurgia de cardiopatia congênita intensifica o problema, quando os pacientes estão em restrição volêmica, o que pode limitar as taxas de infusão de glicose (HEBSON et al., 2013).

Hipoglicemia espontânea está associada a piores resultados, tanto em recém-nascidos criticamente doentes como em crianças. Em recém-nascidos sob estado crítico, valores de glicose sérica <40-45 mg/dl estão associados à disfunção neurológica e mortalidade (STENNINGER et al., 1998). Hiperecogenicidade difusa nos gânglios basais ou tálamo, sugestiva de lesão neuronal em neonatos foi encontrada nesses pacientes. Entretanto, ainda não foi estabelecida uma correlação precisa entre estes achados e desfechos clínicos (SOGHIER et al., 2006).

No estudo de pacientes recém-nascidos prematuros que apresentaram hipoglicemia assintomática (<45 mg/dl), foram relatadas reduções significativas nos escores mentais e desenvolvimento motor aos 18 meses de seguimento. A magnitude e incidência de comprometimento do desenvolvimento foram fortemente relacionadas com a frequência de hipoglicemia. A incidência de atraso, paralisia ou comprometimento do desenvolvimento cerebral foi 3,5 vezes maior quando a hipoglicemia foi registrada em 5 ou mais dias separados (LUCAS et al., 2006).

Em crianças gravemente doentes, hipoglicemia também está associada com permanência prolongada na UTI. Em comparação com pacientes euglicêmicos, as crianças com hipoglicemia permanecem na UTI por um período de 7,5 dias a mais (WINTERGERST et al., 2006).

As crianças com mais de um episódio de hipoglicemia (BG <60 mg / dl) têm piores resultados em comparação com as crianças com um único episódio de hipoglicemia (FAUSTINO; BOGUE, 2010).

Em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca, relato de hipoglicemia intra-operatória está associado ao aumento no desfecho composto de mortalidade e infecção (POLITO et al., 2008).

Em uma coorte de crianças que receberam insulina por via intravenosa, a hipoglicemia, glicose sérica <40 mg/dl, foi associada com disfunção de múltiplos órgãos, mas não com mortalidade (KYLE et al., 2010).

A literatura diverge em alguns aspectos sobre os desfechos nos pacientes que tiveram hipoglicemia. Na ausência de dados definitivos sobre uma estreita correlação causa-efeito da hipoglicemia, é prudente instituir medidas para evitá-la. Pacientes com risco elevado devem ser cuidadosamente monitorizados.

6. Novas estratégias Para Controle Glicêmico

Com as divergências sobre os reais benefícios do controle estrito da glicose sérica, somando-se a elevada incidência de hipoglicemia e as incertezas dos efeitos desta no organismo da criança, alguns autores têm criticado o controle rigoroso da glicemia e buscado novas estratégias para manutenção de níveis glicêmicos adequados.

Recentemente, foi proposto um protocolo de insulinoterapia venosa contínua para neonatos, faixa etária mais suscetível a hipoglicemia e que, por isso, preocupa os intensivistas

pediátricos. O estudo foi motivado pela tentativa de estabelecer um protocolo seguro para esta faixa de idade. Metas glicêmicas mais permissivas, quando comparadas ao controle estrito, foram estabelecidas (80-140 mg/dl). A incidência de hipoglicemia moderada assintomática foi 4,5%, não havendo casos de queda severa da glicemia (HEBSON et al., 2013).

Neste trabalho, as glicemias iniciais foram de 252 ± 45 mg/dl e o tempo médio para glicemias < 140 mg/dl foi de $6,1 \pm 3,9$ horas. Apesar de uma celeridade na queda da glicemia e da segurança do protocolo, a insulinoterapia contínua, quando comparada à intermitente, não reduziu tempo de internação em UTI ou mortalidade. (HEBSON et al., 2013).

Outro estudo avaliou possíveis vantagens de um controle glicêmico permissivo, que foi definido por glicemias entre 90 e 140 mg/dl. Em sua análise, o trabalho concluiu haver benefícios para o intervalo de valores estudado, demonstrando que aqueles pacientes com glicemias > 180 mg/dl tiveram maior morbidade. Já a mortalidade foi maior quando os valores excederam os 140 mg/dl de glicose. Não houve diferença de morbimortalidade entre o grupo euglicêmico (60-126 mg/dl) e o grupo permissivo (90-140 mg/dl). Entretanto, houve diferença significativa de hipoglicemia entre os grupos: 31,8% no primeiro contra 17% no segundo (ULATE et al., 2008).

Outro aspecto a ser considerado no pós-operatório para correção de cardiopatia congênita é a TIG. A taxa infusão de glicose habitualmente utilizada (5 mg/kg/min) agrava a hiperglicemia pós-operatória. Uma redução na infusão para 2,5 mg/kg/min é capaz de reduzir os valores de glicose sérica sem causar hipoglicemia ou ativar o catabolismo protéico (BETUE et al., 2012).

Enquanto isso, outros recomendam a infusão de soluções isentas de glicose durante o intraoperatório de cardiopatia congênita. A estratégia demonstrou ser eficaz e segura no controle da glicemia. Ocorreu apenas 5,8% de hiperglicemia (> 180 mg/dl) ao final da cirurgia, e somente 0,5% de hipoglicemia (< 60 mg/dl) (SCOHY et al., 2011).

Embora estratégias de intervenção sejam propostas pelos estudos ao longo do tempo, dois outros trabalhos descreveram que a glicemia se eleva no pós-operatório através um mecanismo de estresse endocrino-metabólico transitório, e que normaliza espontaneamente em torno de 24 horas em quase todos os pacientes estudados. (ROSSANO et al., 2008; VERHOEVEN et al., 2011).

Em resumo, são diversos os aspectos a serem considerados quando se avalia hiperglicemia no pós-operatório de cardiopatias congênitas. Enquanto uns são taxativos ao responsabilizar os altos níveis da glicemia por maior morbimortalidade, outros discordam, mostrando que não existe correlação significativa.

Há aqueles que defendem um controle glicêmico estrito, estratégia combatida por correntes mais permissivas aos valores séricos da glicose. Também combatem o controle rigoroso os que dizem ser apenas uma alteração transitória e adaptativa da glicemia, mostrando queda significativa dos valores séricos da glicose sem administração de insulina no pós-operatório.

As incertezas do reais benefícios do controle glicêmico e o receio de hipoglicemia iatrogênica são questões que ainda não foram bem elucidadas. Novos estudos se fazem necessários para explicar melhor as correlações e tentar estabelecer um protocolo seguro e eficaz para a faixa etária pediátrica.

7. Referências Bibliográficas

1. Agus MS, Steil GM, Wypij D, Costello JM, Laussen PC, Langer M, Alexander JL, Scoppettuolo LA, Pigula FA, Charpie JR, Ohye RG, Gaies MG; SPECS Study Investigators. Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1208-19.
2. Alves RL, Cerqueira MP, Kraychete N C de C, Campos GO, Martins MJ, Módolo NSP. Glicemia perioperatória e complicações pós-operatórias em cirurgia cardíaca pediátrica. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(5):372-9.
3. Amorim LF, Pires CA, Lana AM, Campos AS, Aguiar RA, Tibúrcio JD, Siqueira AL, Mota CC, Aguiar MJ. Presentation of congenital heart disease diagnosed at birth: analysis of 29,770 newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2008 Jan-Feb;84(1):83-90.
4. Betue CT, Verbruggen SC, Schierbeek H, Chacko SK, Bogers AJ, van Goudoever JB, Joosten KF. Does a reduced glucose intake prevent hyperglycemia in children early after cardiac surgery? a randomized controlled crossover study. *Crit Care*. 2012;16(5):R176.
5. Caneo LF, Jatene MB, Yatsuda N, Gomes WJ. A reflection on the performance of pediatric cardiac surgery in the State of São Paulo. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(3):457-62.
6. Faustino EV, Bogue CW. Relationship between hypoglycemia and mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(6):690-8.

7. Faustino EV, Hirshberg EL, Bogue CW. Hypoglycemia in critically ill children. *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Jan 1;6(1):48-57.
8. Filho EM, Carvalho WB, Troster EJ. hIperGlICeMia e MorbIMortalIDaDe eM CrIanças Graves - análIse CrítICa baseaDa eM revIsão sIsteMátICa. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(4): 475-83
9. Godoy DA, Videtta CSW, Fuenzalida LC, Paranhos J, Costilla M, Piñero G, Jibaja M, Leonardo Jardim Vaz de Melo. Hyperglycemia in nondiabetic patients during the acute phase of stroke. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70(2):134-139.
10. Gu W, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. Modifying cardiovascular risk in diabetes mellitus. *Anesthesiology*. 2003;98(3):774–9.
11. Hebson CL, Chanani NK, Rigby MR, Wolf MJ, Deshpande SR, Montegna LM, Maher KO. Safe and effective use of a glycemic control protocol for neonates in a cardiac ICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(3):284-9.
12. Júnior VCP, Daher CV, Sallum FS, Jatene MB, Croti UA. Situação das cirurgias cardíacas congênitas no Brasil. Artigo Especial. *Soc. Bras. de Cir. Cardiovasc*. 200
13. Kersten JR, Toller WG, Gross ER, Pagel PS, Warltier DC. Diabetes abolishes ischemic preconditioning: role of glucose, insulin, and osmolality. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(4):H1218–24.
14. Kyle UG, Coss Bu JA, Kennedy CE, Jefferson LS: Organ dysfunction is associated with hyperglycemia in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2010;36(2):312–20.
15. Kang BP, Frencher S, Reddy V, Kessler A, Malhotra A, Meggs LG. High glucose promotes mesangial cell apoptosis by oxidant-dependent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;284(3):F455–66.
16. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *Bmj*. 1988;297(6659):1304–8.
17. Macrae D, Grieve R, Allen E, Sadique Z, Morris K, Pappachan J, Parslow R, Tasker RC, Elbourne D; CHiP Investigators. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *N Engl J Med*. 2014;370(2):107-18.
18. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. Estatísticas Vitais. Mortalidade infantil por anomalias congênitas. Disponível na Internet: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/inf10uf.def>. Acesso em 3 de março 2014..

19. Neto PS, Zhang L, Nicoletti D, Barth FM. Mortalidade infantil por malformações congênitas no Brasil, 1996-2008. *Revista da AMRIGS* 2012;56 (2): 129-132.
20. Polito - Polito A, Thiagarajan RR, Laussen PC, Gauvreau K, Agus MS, Scheurer MA, Pigula FA, Costello JM. Association between intraoperative and early postoperative glucose levels and adverse outcomes after complex congenital heart surgery. *Circulation*. 2008;118(22):2235–42.
21. Preissig CM, Rigby MR, Maher KO. Glycemic control for postoperative pediatric cardiac patients. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(8):1098-104
22. Rake AJ, Srinivasan V, Nadkarni V, Kaptan R, Newth CJ. Glucose variability and survival in critically ill children: allostasis or harm? *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(6):707-12.
23. Rigby MR. Hypoglycemia in pediatric intensive care units: it's already here. *Pediatr Crit Care Med*. 2010 Nov;11(6):752-4.
24. Rosa RC, Rosa RF, Zen PR, Paskulin GA. Congenital heart defects and extracardiac malformations. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(2):243-51.
25. Rossano JW, Taylor MD, Smith EO, Fraser CD Jr, McKenzie ED, Price JF, Dickerson HA, Nelson DP, Mott AR. Glycemic profile in infants who have undergone the arterial switch operation: hyperglycemia is not associated with adverse events. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(4):739-45.
26. Santos BGM, Moraes NS, Ibrahim MAR, Santos IM, Santos SC. *Insuf Card* 2012; (7) 4:184-189.
27. Scohy TV, Golab HD, Egal M, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Intraoperative glycemic control without insulin infusion during pediatric cardiac surgery for congenital heart disease. *Paediatr Anaesth*. 2011 Aug;21(8):872-9.
28. Soghier LM, Vega M, Aref K, Reinersman GT, Koenigsberg M, Kogan M, Bello J, Romano J, Hoffman T, Brion LP. Diffuse basal ganglia or thalamus hyperechogenicity in preterm infants. *J Perinatol*. 2006;26(4):230–6.
29. Stenninger E, Flink R, Eriksson B, Sahlen C. Long-term neurological dysfunction and neonatal hypoglycaemia after diabetic pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79(3):F174–9.
30. Turina M, Fry DE, Polk HC, Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med*. 2005;33(7):1624–33.

31. Ulate KP, Lima Falcao GC, Bielefeld MR, Morales JM, Rotta AT. Strict glycemic targets need not be so strict: a more permissive glycemic range for critically ill children. *Pediatrics*. 2008;122(4):e898-904.
32. Ulate KP, Raj S, Rotta AT. Critical illness hyperglycemia in pediatric cardiac surgery. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(1):29-36.
33. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
34. Verhoeven JJ, Hokken-Koelega AC, den Brinker M, Hop WC, van Thiel RJ, Bogers AJ, Helbing WA, Joosten KF. Disturbance of glucose homeostasis after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(2):131-8.
35. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, Mesotten D, Casaer MP, Meyfroidt G, Ingels C, Muller J, Van Cromphaut S, Schetz M, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet*. 2009;373(9663):547-56
36. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics*. 2006;118(1):173-9.
37. Yates AR, Dyke PC, Taeed R, Hoffman TM, Hayes J, Feltes TF, Cua CL. Hyperglycemia is a marker for poor outcome in the postoperative pediatric cardiac patient. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7(4):351-5.

HIPERGLICEMIA NO PÓS OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA PEDIÁTRICA: DEVEMOS NOS PREOCUPAR?

Hiperglycemia in the post-operative period of congenital heart disease surgery: should we worry?

Autores: João Paulo Cerqueira Vieira¹, Marcos Alves Pavione²,

1. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Aracaju-Sergipe

2. Marcos Alves Pavione – Professor substituto da disciplina pediatria da Universidade Federal de Sergipe. Mestre em medicina, área de concentração Medicina da Criança e do Adolescente pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Possui residência e título de especialista em Pediatria com área de atuação em Cardiologia e Medicina Intensiva Pediátrica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Graduado em medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora - MG (UFJF).

Endereço do autor:

João Paulo Cerqueira Vieira

Av. Pedro Calazans, 1146, B. Getúlio Vargas, CEP. 49055-520

Aracaju – Sergipe - Brasil

Telefone: (79) 9921-0305

Email: jp_csl@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a associação de hiperglicemia e morbimortalidade em crianças submetidas a cirurgia de cardiopatia congênita. **Métodos:** Estudamos, de forma retrospectiva, 45 pacientes admitidos durante o ano de 2013, em pós-operatório de cardiopatia congênita. Foram excluídos pacientes: com glicemias pré-operatórias alteradas, prematuros e os que fizeram uso prévio de corticóide. Foram registradas glicemias destes pacientes ao longo das primeiras 40 horas na UTI. Os pacientes foram agrupados pela média glicêmica: grupo A (≤ 140 mg/dl) e grupo B (> 140 mg/dl). Avaliamos a correlação entre hiperglicemia e morbimortalidade. Para estatística, utilizamos T-student, teste U de Mann-Whitney e o qui-quadrado. **Resultados:** Houve queda importante (6mg/dL/hora) durante as primeiras 16 horas em relação à glicemia de chegada na UTI ($p < 0,001$). Neste período, o número de pacientes hiperglicêmicos reduziu de 96% para 9% ($p < 0,001$). A TIG média foi $1,3 \pm 0,7$ mg/kg/min, não havendo diferença entre os grupos A e B. Não houve relação entre hiperglicemia e: mortalidade ($p = 0,34$), complicações cardíacas ($p = 0,43$) ou não-cardíacas ($p = 0,82$), tempo de internação em UTI ($p = 0,84$) ou em hospital ($p = 0,19$), tempo de ventilação mecânica ($p = 0,94$), necessidade drogas vasoativas ($p = 0,34$). Hiperglicemia e hiperlactatemia foram associadas ($p = 0,004$), sem associação entre hiperlactatemia e complicação ($p = 0,45$). Ocorreu 1% de hipoglicemia moderada, mas nenhuma severa. **Conclusão:** Hiperglicemia foi frequente, entretanto os níveis caíram espontaneamente, sem representar correlação com morbimortalidade. A meta glicêmica para crianças graves ainda não foi definida.

Descritores: Hiperglicemia, pós-operatório, cardiopatia, complicações, morbimortalidade.

1. INTRODUÇÃO

Cardiopatía congênita (CC) é definida como anormalidade estrutural do coração ou dos vasos intratorácicos, nas diferentes formas anatômicas, e representa uma das anomalias congênitas mais frequentes ao nascimento.⁽¹⁾

A prevalência das CC's está entre oito a dez crianças por 1000 nascidos vivos. Assim, estima-se o surgimento de cerca de 397 novos casos de cardiopatias congênitas, em Sergipe, por ano.⁽²⁾

No Brasil, anomalias congênitas são a segunda causa de morte em menores de 1 ano. Em 2011, corresponderam a 20% do total; sendo 6,9% devido às cardiopatias congênitas.⁽³⁾

Sabe-se que em torno de 80% dos pacientes portadores de alguma CC necessitam de cirurgia corretiva,⁽²⁾ devendo ocorrer ainda no primeiro ano de vida em 50% dos pacientes.⁽⁴⁾

No estado de Sergipe, desde 2005 as crianças são operadas numa única instituição (Hospital do Coração), com cerca de 120 cirurgias realizadas por ano. De acordo com dados não publicados da instituição, a mortalidade cirúrgica (até o 30º dia pós-operatório) atingiu 16% em 2011.

Devido aos elevados índices de mortalidade, várias estratégias têm sido propostas na literatura para aumentar a sobrevida no pós-operatório de cardiopatía congênita, sendo uma das mais recentes o controle glicêmico, buscando atingir a euglicemia.

A hiperglicemia está relacionada com as alterações que ocorrem no organismo em resposta ao estresse cirúrgico. Durante o procedimento, ocorrem variações significativas na volemia, temperatura corporal, composição plasmática e fluxo sanguíneo tecidual, com consequências importantes. Estratégias utilizadas, como a circulação extracorpórea (CEC) e a parada circulatória total, contribuem para agravar ainda mais o desarranjo metabólico no intraoperatório.⁽⁵⁾

A resposta endócrino-metabólica ao estresse cirúrgico induz a produção de hormônios contrarregulatórios como catecolaminas, glucagon, cortisol e hormônio do crescimento. São também liberadas citocinas inflamatórias que prejudicam o transporte adequado de glicose no organismo, aumentando os níveis de glicose na corrente sanguínea.⁽⁶⁾

O uso de corticóide e alta taxa de infusão de glicose (TIG) no intraoperatório também contribuem para a elevação da glicemia no perioperatório.^(6,7)

A hiperglicemia é, portanto, muito frequente no pós-operatório de cardiopatia congênita, chegando a 90% entre aqueles pacientes que necessitam de CEC durante o ato cirúrgico.⁽⁸⁾ Estes valores glicêmicos elevados foram, por muito tempo, considerados como alterações fisiológicas adaptativas do organismo. Todavia, recentemente, alguns estudos tentam estabelecer a relação entre glicemia elevada e morbimortalidade no pós-operatório de cirurgia de cardiopatia congênita.^(8,9,10,11,12,13)

O primeiro estudo a relatar a associação entre hiperglicemia e mortalidade foi realizado com pacientes adultos críticos, predominando cardiopatas em pós-operatório (75% dos pacientes). O trabalho foi publicado em 2001, mostrando que o controle estrito da glicemia (80-110 mg/dl) reduziu a mortalidade em 42%, estimulando novos estudos subsequentes.⁽¹⁴⁾

Em crianças, o primeiro ensaio clínico randomizado, comparando pacientes sob controle estrito da glicemia com aqueles sob controle convencional, mostrou benefícios para o grupo estrito (redução do tempo de internação, menor uso de drogas vasoativas, menor intensidade da reação inflamatória e das infecções). A redução da mortalidade em 50% foi evidenciada no grupo como um todo, mas não se repetiu ao se comparar apenas os pacientes cardiopatas, que correspondiam a 75% da amostra.⁽⁹⁾

Após estes estudos iniciais correlacionando morbimortalidade com hiperglicemia, a discussão sobre o tema foi aprofundada com autores defendendo o controle estrito da glicemia.⁽⁹⁾ Por outro lado, alguns pesquisadores não conseguiram correlacionar o evento hiperglicemia com morbimortalidade,^(12,13) o que nos instiga a investigar esta associação em nosso estudo.

2. MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo, longitudinal e analítico em pacientes de 0 a 18 anos incompletos submetidos à cirurgia para correção de cardiopatia congênita que necessitaram de circulação extra-corpórea no Hospital do Coração, localizado em Aracaju/SE, no período de de janeiro a dezembro de 2013.

A amostra foi obtida por conveniência e os pacientes selecionados de forma consecutiva. Foram excluídos do estudo os pacientes: **a)** cujos prontuários não foram localizados ou não apresentaram dados suficientes, **b)** que receberam alta hospitalar ou morreram antes de 40 horas de pós-operatório, **c)** prematuros, **d)** com diabetes mellitus já diagnosticado, **e)** com distúrbio de glicemias no pré-operatório (pré-diabetes) **f)** que fizeram uso de corticóide previamente à cirurgia.

Os dados foram coletados através de informações contidas em prontuário médico. As variáveis analisadas foram: idade, gênero, peso, cor, diagnóstico cirúrgico, cirurgia realizada, RACHS1 (*risk assessment of congenital heart disease score*), tempo cirúrgico, tempo de CEC, tempo de clampeamento aórtico, tempo de parada circulatória total, corticóide utilizado no procedimento cirúrgico, uréia, creatinina, escore inotrópico, tempo de ventilação mecânica, de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) e no hospital, frequência de complicações pós-operatórias e de óbito.

O escore inotrópico traduz a necessidade de infusão de drogas vasoativas e foi calculado pela fórmula: dose de dopamina + dose de dobutamina + dose de milrinona x 10 + dose de epinefrina x 100 + dose de norepinefrina x 100.⁽¹⁵⁾

Todas as crianças receberam bolus de metilprednisolona (30 mg/kg) no intraoperatório, exceto duas que receberam dexametasona (1mg/kg). Apenas um paciente recebeu insulina (0,3 UI/kg) neste trabalho.

A mensuração da glicemia foi obtida através de gasometrias arteriais para as primeiras 40 horas do pós-operatório. Foram resgatados nos tempos médios: T0 = 0 hora (na chegada do paciente na UTI), T4 = 4 horas, T16 = 16 horas, T 28 = 28 horas e T 40 = 40 horas de pós-operatório. Ao total foram registradas 225 medidas da glicemia no pós-operatório nos tempos já especificados. Lactato e taxa de infusão de glicose, assim como os valores glicêmicos, foram mensurados neste período.

Hiperglicemia foi definida por valores acima de 140 mg/dl.⁽¹⁶⁾ A partir deste conceito os pacientes foram agrupados segundo a média glicêmica durante o período estudado (grupo A $\leq$ 140 mg/dl e grupo B $>$ 140 mg/dl). Foram também correlacionadas as médias das glicemias entre os pacientes que apresentaram complicações e os que não apresentaram.

Valores de glicemia $<$ 60 mg/dl foram considerados hipoglicemia moderada, enquanto os valores $<$ 40mg/dl foram considerados hipoglicemia severa.⁽¹⁷⁾ Na ocorrência de hipoglicemia, foram avaliadas possíveis repercussões clínicas atribuídas a tal evento (convulsões, instabilidade da temperatura, apnéia, mudança no padrão ventilatório, ou aumento no uso de drogas vasoativas).

Foram avaliadas complicações pós-operatórias cardíacas (arritmia, síndrome de baixo débito) e não cardíacas (infecção, convulsão, acidente vascular cerebral, lesão renal aguda e

sangramento). As complicações foram definidas de acordo com relatos de prontuários e resultados de exames complementares.

A ocorrência de lesão renal aguda foi definida como uma alteração aguda da função renal, identificada pelo AKIN. Este critério foi utilizado por ser específico, sendo capaz de identificar a maioria dos pacientes de alto risco em todas as idades. O critério se baseia na elevação dos níveis de creatinina sérica superior a 50% dos valores basais da criança, redução da diurese abaixo de 0,5 ml/kg/h por mais de 6 horas.⁽¹⁸⁾

Foram considerados os sangramentos importantes que necessitaram de infusão de hemoderivados.

Estatística

Os dados foram armazenados em planilha eletrônica (Microsoft Office Excel 2010) e analisados com o auxílio do programa IBM SPSS Statistics 21, permitindo a comparação dos dados.

Foram realizadas comparações entre os grupos utilizando o teste T-student não pareado para variáveis paramétricas, o teste U de Mann-Whitney para as variáveis não-paramétricas e o teste qui-quadrado para os parâmetros categóricos.

Para avaliação dos níveis de glicemia entre os grupos com e sem complicação ao longo do tempo, utilizou-se modelo linear geral com medidas repetidas (glicemias nos tempos T0, T4, T16, T28, T40); como fatores, foram utilizados os grupos com complicação e sem complicação e sexo masculino e feminino, com ajuste para a idade.

Este mesmo método estatístico foi utilizado para avaliação das TIG's ao longo do tempo, entretanto foram utilizados os grupos A e B como fatores no lugar do grupo complicação. Foram mantidos os sexos masculino e feminino como fatores, bom como o ajuste para idade.

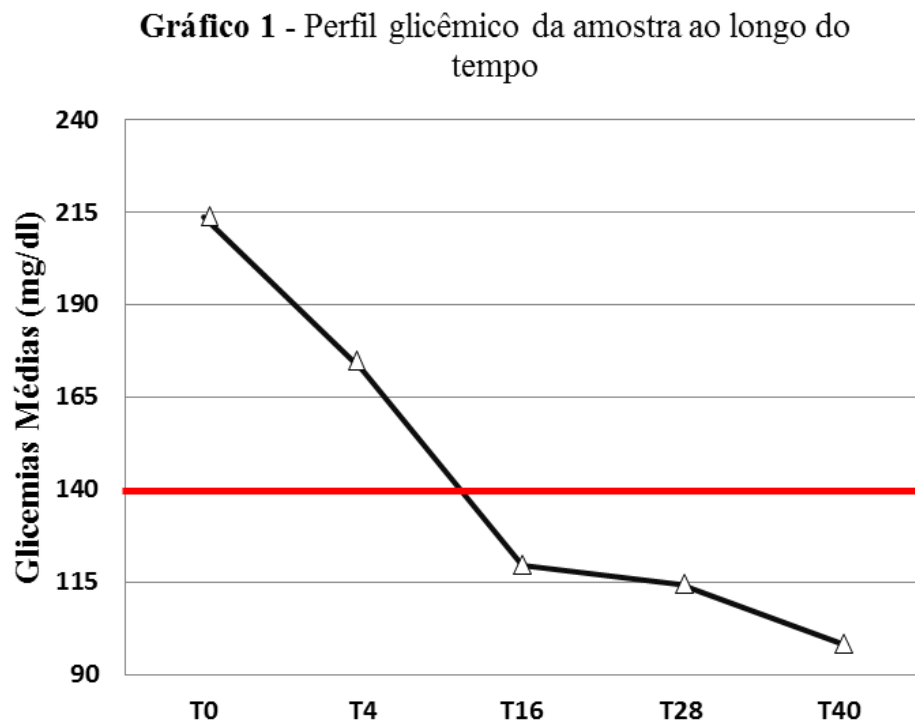
Foram incluídos no estudo 45 pacientes de 0 a 18 anos. Os dados clínicos e epidemiológicos que descrevem a amostra, estão especificados na tabela 1 (acima).

3. RESULTADOS

Tabela 1 – Dados clínicos e epidemiológicos da amostra	n = 45
Sexo Masculino, n (%)	24 (53)
Cor Branca, n(%)	24 (53)
Idade, mediana (IQR), meses	19 (11,5 – 43)
Peso, mediana (IQR), kg	9,7 (7 – 14,5)
Aspectos Cirúrgicos	
RACHS1, mediana (IQR)	2 (2 – 3)
Tempo Cirurgia, mediana (IQR), min	220 (190– 242)
Tempo de CEC, mediana (IQR),min	80 (67 – 95)
Tempo de Clampeamento Aórtico, mediana (IQR), min	55 (45 – 70)
Tempo de Parada Circulatória Total, mediana (IQR), min*	14
Metilprednisolona, n (%)	43 (95,6)
Aspectos pós-operatórios	
Taxa de Infusão de Glicose, mediana (IQR), mg/kg/min	1,3 ± 0,7
Escore Inotrópico, mediana (IQR), mcg/kg/min	8,2 ± 6,5
Tempo de Ventilação Mecânica, mediana (IQR), horas	10,49 ± 40,3
Tempo de Internação Hospitalar, mediana (IQR), dias	7,58 ± 3,6
Tempo de UTI, mediana (IQR), dias	3,5 ± 4,9

* Apenas um paciente necessitou de parada circulatória total; **RACHS1** – *risk assessment of congenital heart disease score*; **CEC** – circulação extra-corpórea; **min** – minutos; **IQR** – interquartis (25 – 75)

Ao estudarmos a evolução das glicemias no decorrer do tempo, detectamos um queda importante (6mg/dL/hora) durante as primeiras 16 horas em relação à glicemia de chegada na UTI ($p<0,001$), com estabilização na medida posterior (28 horas) ($p=1,0$). O gráfico 1 demonstra a evolução destes valores ao longo do tempo



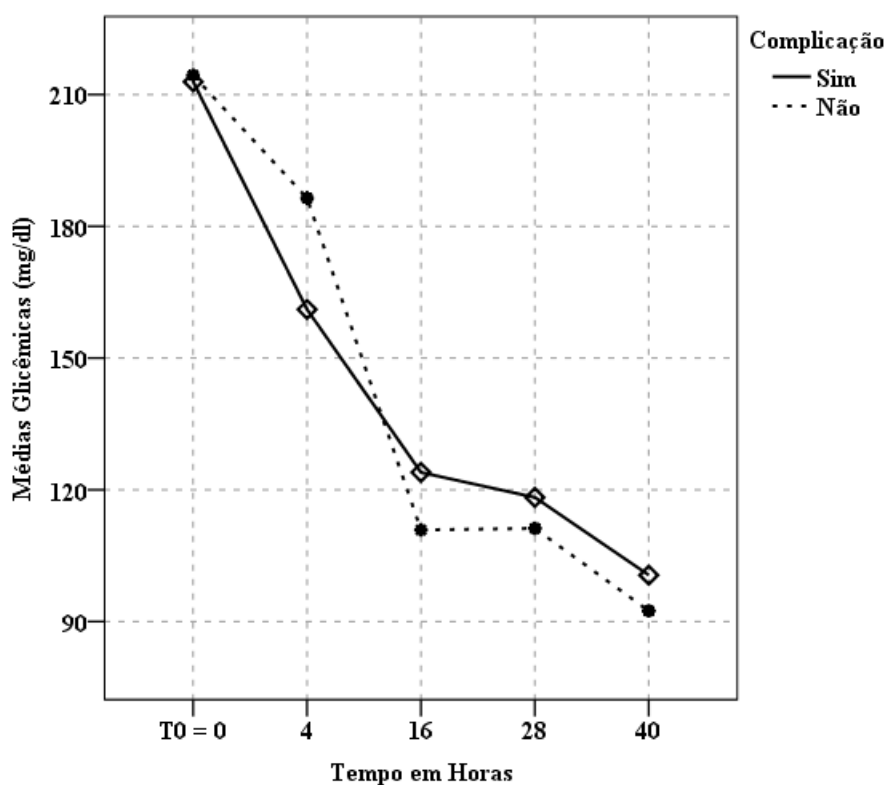
Também houve uma redução significativa ($p<0,001$) da glicemia nas primeiras 16 horas nos grupos com e sem complicação, quando comparamos com a glicemia de chegada na UTI. Entretanto não houve diferença ($p=0,34$) entre perfis glicêmicos destes dois grupos. Do mesmo modo não foram verificadas diferenças no perfil glicêmico entre os gêneros masculino e feminino ($p=0,84$), nem houve influência da idade ($p=0,75$). A tabela 2 e o gráfico 2 representam os perfis glicêmicos dos grupos com complicação e sem complicação.

Tabela 2 – Perfil glicêmico dos grupos com e sem complicação em 40 horas de evolução

	Complicação	Sem complicação
T0 = 0	212,90 + 13,71	214,39 + 11,82
4 Horas	161,05 + 13,84	186,42 + 11,93
16 Horas	123,96 + 5,25	110,86 + 4,52
28 Horas	118,26 + 4,54	111,21 + 3,92
40 Horas	100,56 + 4,32	92,43 + 3,72

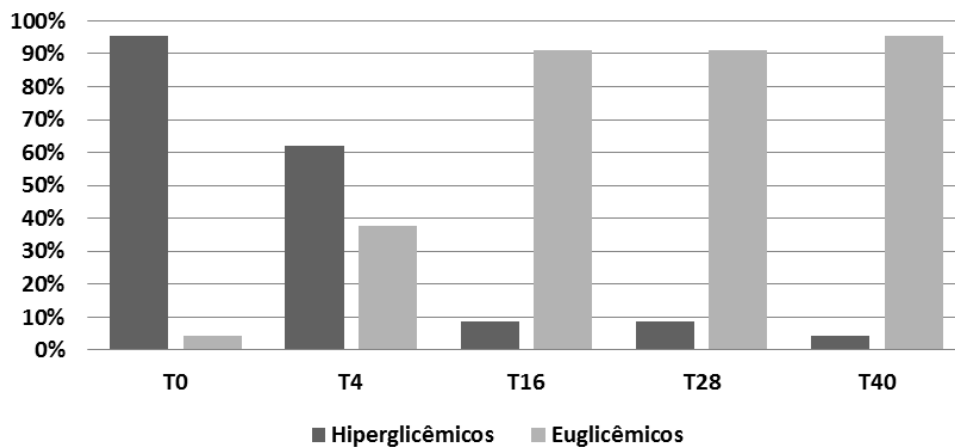
Gráfico 2 - Perfil de glicemias grupo com complicação x sem complicação

$p = 0,34$



Foi analisada a incidência de hiperglicemia ao longo dos tempos do trabalho (T0, T4, T16, T28, T40). Na chegada à UTI (T0), 96 % dos pacientes estavam hiperglicêmicos, já no T16, este percentual reduziu para 9% ($p < 0,001$), chegando a 4% no T40. As incidências estão representadas no gráfico 3.

Gráfico 3 - Percentual de pacientes hiperglicêmicos ao longo do tempo



Ocorreu hipoglicemia assintomática moderada em 2 pacientes do estudo (4%), porém sem registro de repercussões devidas a este evento. Não foram registrados casos de hipoglicemia severa.

Um dos pacientes que apresentaram hipoglicemia havia sido tratado com bolus intravenoso de insulina regular (0,3 UI/kg) 3 horas antes devido a uma glicemia de 241 mg/dl, o que fez cair a mensuração da glicose sérica para 53 mg/dl.

Após o registro da hipoglicemia foi administrada glicose intravenosa (0,5 g/kg), sendo reestabelecidos valores acima de 60 mg/dl. Este paciente apresentou sangramento importante (50% da volemia) e anemia grave, com difícil controle, devido aos impedimentos religiosos em receber transfusão de hemoderivados. O paciente não foi a óbito.

O outro paciente teve um registro de hipoglicemia (54 mg/dl) no tempo T40 sem administração de insulina previamente a este valor. Nenhuma repercussão foi registrada para este paciente após o evento. O paciente não apresentou complicações ou qualquer evolução desfavorável durante a internação.

A tabela 4 correlaciona os dados clínicos e epidemiológicos dos grupos A e B. Não houve diferenças nos dados epidemiológicos, nos aspectos cirúrgicos ou pós-operatórios entre

estes grupos. Também não houve diferenças na estadia na UTI ou hospital, no tempo de ventilação mecânica ou no escore inotrópico entre os grupos

Tabela 3 – Dados clínicos e epidemiológicos dos grupos A e B (n=45)

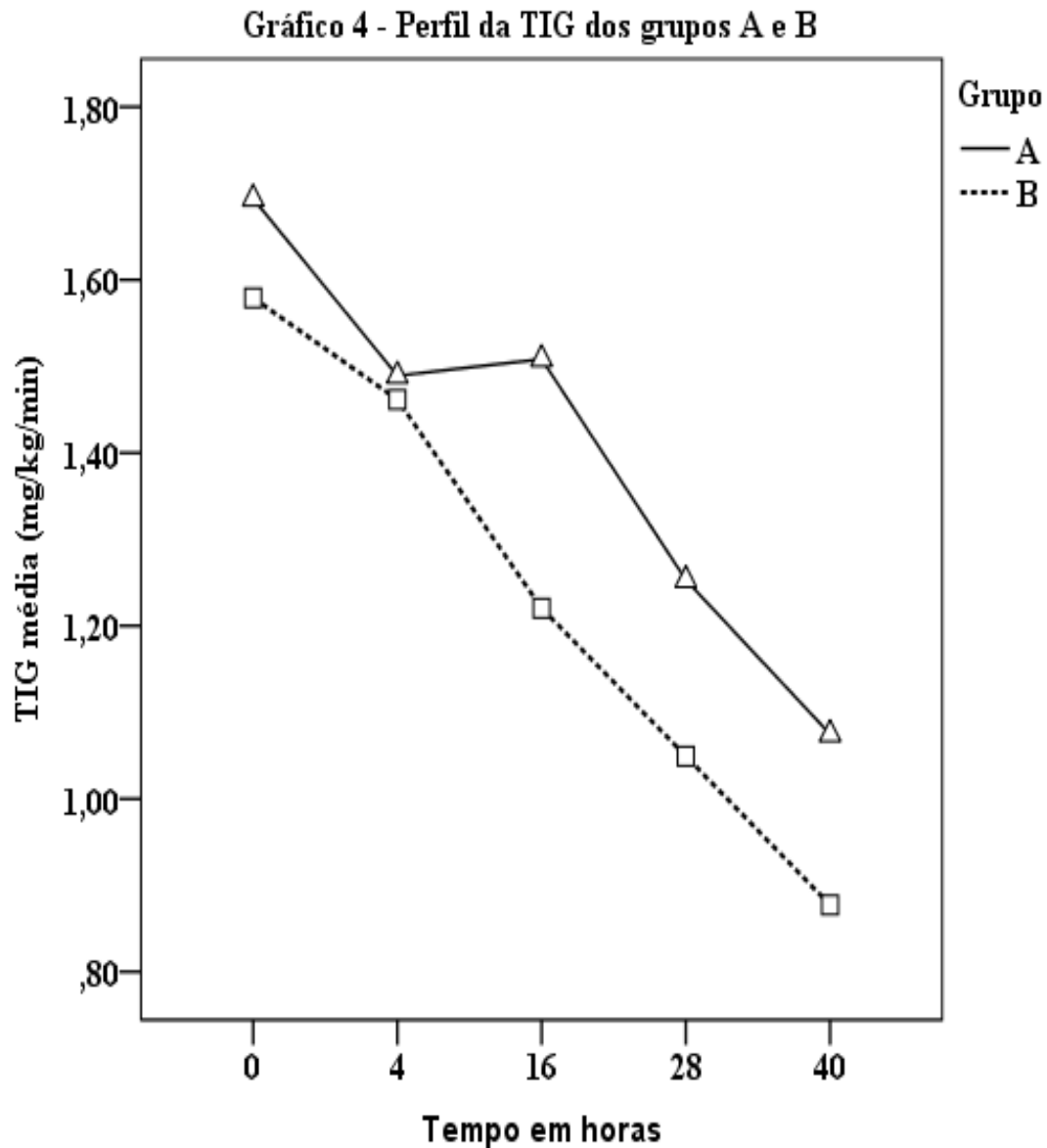
	A (n = 25)	B (n = 20)	P
Sexo Masculino, n (%)	16 (64)	8 (40)	0,1
Cor Branca, n(%)	13 (52)	11 (55)	0,84
Idade, mediana (IQR), meses	18 (11,5 – 26,5)	34 (9,7 – 62,5)	0,29
Peso, mediana (IQR), gramas	9,5 (7 – 10,8)	13,5 (7 – 20,1)	0,1
RACHS1, mediana (IQR)	2 (2 – 3)	2 (2 – 3)	0,44
T. Cirurgia, mediana (IQR), min	222 (183 – 238)	215 (190 – 245)	0,68
T. CEC, mediana (IQR), min	82 (65 – 102)	80 70 – 95)	0,7
T. Clamp Ao, mediana (IQR), min	57 (41 – 73)	55 (45 – 70)	1,0
T. PCT, mediana (IQR), min*	14	0	.
Uso de metilprednisolona, n (%)	24 (96)	19 (95)	0,87
TIG, média $\pm$ DP, mg/kg/min	1,4 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1	0,38
T. Vent. Mec., mediana (IQR), horas	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,94
T. Int. UTI, mediana (IQR), dias	2 (2 – 3,5)	2 (2 – 2,7)	0,84
T. Int. Hosp., mediana (IQR), dias	7 (6 – 8)	6 (5,2 – 7,7)	0,19
Esc. Inot., mediana (IQR), mcg/kg/min	5 (4,5 – 10,5)	5,5 (5 – 12,2)	0,34
Óbito, n (%)	1 (2%)	0	0,34

* Apenas um paciente necessitou de parada circulatória total.

T. Vent. Mec - Tempo de ventilação mecânica, **T. Int. UTI** - Tempo de internação em unidade de terapia intensiva, **T. Int. Hosp** - Tempo de internação hospitalar, **Esc. Inot** - Escore Inotrópico, **T. Cirurgia** – tempo de cirurgia, **T. de CEC** – tempo de circulação extra-corpórea, **T. Clamp Ao** – tempo de clampeamento aórtico, **T. PCT** – tempo de parada circulatória total, **IQR** – interquartis (25-75), **min** – minutos.

Não foi observada diferença significativa na distribuição das TIG's ao longo do tempo entre os grupos A e B (p=0,38). Do mesmo modo não foram verificadas diferenças no

perfil da TIG entre os gêneros masculino e feminino ($p=0,74$), nem houve influência da idade ($p=0,41$). O gráfico 4 demonstra um comparativo entre os perfis de infusão de glicose dos grupos A e B.



Houve diferença lactatemia entre os grupos A vs B, respectivamente, nos tempos T0 ($2,8 \pm 1,3$ vs $4,5 \pm 2,0$ mmol/l) ($p=0,001$) e T4 ($1,9 \pm 1,2$ vs $3,2 \pm 1,9$ mmol/l) ($p=0,01$). Ocorreu também diferença entre valores médios do lactato arterial dos grupos A e B respectivamente, durante as 40 horas analisadas pelo estudo ($1,6 \pm 0,6$ mmol/l vs $2,3 \pm 0,9$ mmol/l).

mmol/l) ($p=0,004$). No entanto, a lactatemia média não foi associada com a ocorrência de complicações ($p=0,45$).

A tabela 5 exemplifica a frequência de complicações para os grupos A e B. Não houve diferença estatística na ocorrência de complicações entre os grupos A e B. Também não ocorreu diferença de complicações cardíacas ($p=0,43$) ou não-cardíacas ($p=0,82$) entre estes grupos.

Tabela 4 - Ocorrência de complicações entre os grupos A e B (n = 45)

	A (n = 25)	B (n = 20)	p
Complicações, n (%)	12 (48)	7 (35)	0,38
Cardíacas			
Arritmia, n(%)	2 (8)	3 (15)	0,45
Baixo Débito, n(%)	9 (36)	5 (25)	0,42
Não-cardíacas			
Infecção, n(%)	2 (8)	2 (10)	0,81
Acidente Vascular Cerebral, n(%)*	0	1 (5)	0,25
Convulsão, n(%)	0	0	.
Derrame Pleural, n(%)	0	0	.
Sangramento, n(%)	3(12)	2 (10)	0,83
Lesão Renal Aguda, n(%)	3 (12)	4 (20)	0,46

* Diagnóstico clínico (não confirmado por tomografia)

4. DISCUSSÃO

A hiperglicemia no pós-operatório foi muito frequente no nosso grupo de estudo, atingindo valores semelhantes aos de outros autores.^(8,12,13)

A queda da glicemia, para valores considerados normais pelo estudo, ocorreu espontaneamente em quase todos os pacientes (91%) nas primeiras 16 horas, sem uso de insulinoterapia contínua. O decaimento da glicemia em nosso estudo foi semelhante aos achados de outro trabalho científico, que também descreveu um tempo de 16 horas para atingir valores glicêmicos normais.⁽⁸⁾

Alguns autores relataram essa queda significativa da glicemia após 24 horas da chegada na UTI.^(12,14) Já outros mostraram uma queda mais lenta da glicose sérica, durando cerca de 3 dias.^(10, 19) Esta diferença pode estar relacionada com as baixas TIG's utilizadas em nosso trabalho.

A queda espontânea dos níveis glicêmicos em poucas horas corrobora a hipótese de que a alteração dos níveis glicêmicos faz parte de uma resposta fisiológica adaptativa e transitória do organismo sob estresse metabólico.⁽¹³⁾

A literatura aponta atualmente para utilização de menores taxas de infusão de glicose durante o pós-operatório de cardiopatia congênita. Reduzir a TIG de 5 para 2,5 mg/kg/min, bem como utilizar de soluções isentas de glicose no intra-operatório se revelam estratégias eficazes e seguras para manter o controle glicêmico dos pacientes.^(7,21)

Tivemos 2 episódios de hipoglicemia moderada (1%) em nosso estudo, assim como foi relatado por outro trabalho.⁽¹²⁾ Um deles ocorreu devido a elevada dose de insulina, enquanto o outro foi um evento espontâneo, o que pode ocorrer com bastante frequência em crianças internadas com estado de saúde crítico.⁽²²⁾ Os eventos de hipoglicemia foram assintomáticos, sem repercussões associadas a estes episódios. Não houve óbito entre esses pacientes.

Não foram observados casos de hipoglicemia severa. Isto é bom, pois segundo a literatura hipoglicemia severa provoca sequelas neurológicas a longo prazo, demonstrando

que os pacientes que tiveram hipoglicemia, em 1, 4 e 8 anos após a cirurgia, tenderam a ter mais atividade convulsiva no eletroencefalograma.⁽²³⁾

Não houve diferença estatística na ocorrência de complicações entre os grupos A e B. Assim como não ocorreu diferença de complicações específicas entre estes grupos.^(8,12) Hiperglicemia também não foi associada com prolongamento do tempo de ventilação mecânica, de internação na UTI ou no hospital. Os grupos ainda não apresentaram discrepância na necessidade de suporte inotrópico. Estes achados são corroborados em outros trabalhos já realizados.^(8,12,13,24) Já outros autores relataram um aumento na estadia de UTI, ventilação mecânica, diálise, suporte de vida extracorpórea e mortalidade.^(6,10)

Um estudo prospectivo randomizado controlado de tratamento para crianças demonstrou benefícios da insulinoterapia intensiva para hiperglicemia (redução do tempo de internação, menor uso de drogas vasoativas, menos infecções e redução de mortalidade).⁽⁹⁾ No entanto, a ocorrência de 25% hipoglicemia induzida por insulina é questionada por outros autores.⁽²⁵⁾ É importante salientar que não só hiperglicemia, mas também hipoglicemia está associada com maior morbimortalidade.^(10,22)

Dois grandes ensaios clínicos em andamento (SPECS e CHIP) já apontam para a não utilização rotineira da insulina para controle da glicemia. Ambos afirmam que o controle rigoroso da glicemia não melhora desfechos clínicos maiores. Os estudos chamaram atenção para o incremento significativo na ocorrência de hipoglicemia severa no grupo de controle estrito.^(8,24)

Podemos combater a hiperglicemia, já que são propostos protocolos cada vez mais seguros, inclusive em neonatos⁽²⁶⁾. Entretanto pelas controvérsias atuais recomendamos não fazer de forma agressiva. Medidas que podem ser adotadas são: reduzir a TIG, reduzir o uso de corticóides no intraoperatório, identificar pacientes de risco (com níveis glicêmicos

elevados por períodos prolongados) e evitar excessos (glicemias > 180 mg/dL). Um controle glicêmico permissivo (110 – 140 mg/dl) é mais prudente, visto que diminui a exposição do paciente aos riscos de hipoglicemia.^(13,27)

Outro dado de relevância em nosso trabalho foi a correlação significativa entre hiperlactatemia e hiperglicemia. Segundo um recente artigo, hiperlactatemia de estresse modifica a relação entre hiperglicemia de estresse e desfechos, de maneira que não há associação independente entre glicemia e mortalidade quando os níveis de lactato também estão elevados. Isto deve ser considerado porque se constitui num fator de confusão para análise dos desfechos podendo levar a resultados não verdadeiros.⁽²⁸⁾

Não houve correlação entre hiperglicemia e mortalidade. Todavia, a ocorrência de óbitos em nossa amostra foi muito baixa, o que não nos permite concluir acerca da mortalidade entre os grupos A e B.

Limitações

O presente estudo possui as limitações inerentes a uma análise retrospectiva de dados. A mensuração da glicemia de forma não-contínua traduz uma outra limitação do estudo, visto que não permite que medidas de glicemias alteradas nos intervalos entre medidas sejam registradas. Outro aspecto limitante é uma amostragem pequena devido ao curto intervalo de tempo analisado.

5. CONCLUSÃO

Hiperglicemia no pós-operatório foi freqüente, com normalização espontânea em 16 horas sem administração de insulina na maioria dos pacientes. Hiperglicemia não aumentou as taxas de complicações (cardíacas ou não) e mortalidade.

6. REFERÊNCIAS

1. Rosa RC, Rosa RF, Zen PR, Paskulin GA. Congenital heart defects and extracardiac malformations. *Rev Paul Pediatr.* 2013;31(2):243-51.
2. Júnior VCP, Daher CV, Sallum FS, Jatene MB, Croti UA. Situação das cirurgias cardíacas congênitas no Brasil. Artigo Especial. *Soc. Bras. de Cir. Cardiovasc.* 2004
3. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. Estatísticas Vitais. Mortalidade infantil por anomalias congênitas. Disponível na Internet: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/inf10uf.def>. Acesso em 3 de março 2014..
4. Caneo LF, Jatene MB, Yatsuda N, Gomes WJ. A reflection on the performance of pediatric cardiac surgery in the State of São Paulo. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012;27(3):457-62.
5. Alves RL, Cerqueira MP, Kraychete N C de C, Campos GO, Martins MJ, Módolo NSP. Glicemia perioperatória e complicações pós-operatórias em cirurgia cardíaca pediátrica. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(5):372-9.
6. Preissig CM, Rigby MR, Maher KO. Glycemic control for postoperative pediatric cardiac patients. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(8):1098-104
7. Betue CT, Verbruggen SC, Schierbeek H, Chacko SK, Bogers AJ, van Goudoever JB, Joosten KF. Does a reduced glucose intake prevent hyperglycemia in children early after cardiac surgery? a randomized controlled crossover study. *Crit Care.* 2012;16(5):R176.
8. Agus MS, Steil GM, Wypij D, Costello JM, Laussen PC, Langer M, Alexander JL, Scoppettuolo LA, Pigula FA, Charpie JR, Ohye RG, Gaies MG; SPECS Study Investigators. Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1208-19.

9. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, Mesotten D, Casaer MP, Meyfroidt G, Ingels C, Muller J, Van Cromphaut S, Schetz M, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet*. 2009;373(9663):547-56
10. Yates AR, Dyke PC, Taeed R, Hoffman TM, Hayes J, Feltes TF, Cua CL. Hyperglycemia is a marker for poor outcome in the postoperative pediatric cardiac patient. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7(4):351-5.
11. Rake AJ, Srinivasan V, Nadkarni V, Kaptan R, Newth CJ. Glucose variability and survival in critically ill children: allostasis or harm? *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(6):707-12.
12. Rossano JW, Taylor MD, Smith EO, Fraser CD Jr, McKenzie ED, Price JF, Dickerson HA, Nelson DP, Mott AR. Glycemic profile in infants who have undergone the arterial switch operation: hyperglycemia is not associated with adverse events. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(4):739-45.
13. Verhoeven JJ, Hokken-Koelega AC, den Brinker M, Hop WC, van Thiel RJ, Bogers AJ, Helbing WA, Joosten KF. Disturbance of glucose homeostasis after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(2):131-8.
14. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1359-67.
15. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE Jr, Hanley FL, Hickey PR, Walsh AZ, Chang AC, Castaneda AR, Newburger JW, et al. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulation arrest. *Circulation* 1995;92(8):2226-35.

16. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE; American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract.* 2009;15(4):353-69.
17. Faustino EV, Bogue CW. Relationship between hypoglycemia and mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11(6):690–8.
18. Lex DJ, Tóth R, Cserép Z, Alexander SI, Breuer T, Sápi E, Szatmári A, Székely E, Gál J, Székely A. A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(1):202-10.
19. Polito A, Thiagarajan RR, Laussen PC, Gauvreau K, Agus MS, Scheurer MA, Pigula FA, Costello JM. Association between intraoperative and early postoperative glucose levels and adverse outcomes after complex congenital heart surgery. *Circulation.* 2008;118(22):2235–42.
20. Kalhan SC, Kiliç I. Carbohydrate as nutrient in the infant and child: range of acceptable intake. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53 Suppl 1:S94-100.
21. Scohy TV, Golab HD, Egal M, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Intraoperative glycemic control without insulin infusion during pediatric cardiac surgery for congenital heart disease. *Paediatr Anaesth.* 2011 Aug;21(8):872-9.
22. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics.* 2006;118(1):173–9.
23. Loepke, Andreas W. ; Spaeth, James P. Glucose and Heart Surgery: Neonates Are Not Just Small Adults *Anesthesiology* 2004;100(6):1345-52

24. Macrae D, Grieve R, Allen E, Sadique Z, Morris K, Pappachan J, Parslow R, Tasker RC, Elbourne D; CHiP Investigators. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *N Engl J Med*. 2014;370(2):107-18.
25. Joosten K, Verbruggen SC, Verhoeven JJ. Glycaemic control in paediatric critical care. *Lancet*. 2009;373(9673):1423-4
26. Hebson CL, Chanani NK, Rigby MR, Wolf MJ, Deshpande SR, Montegna LM, Maher KO. Safe and effective use of a glycemic control protocol for neonates in a cardiac ICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(3):284-9.
27. Ulate KP, Lima Falcao GC, Bielefeld MR, Morales JM, Rotta AT. Strict glycemic targets need not be so strict: a more permissive glycemic range for critically ill children. *Pediatrics*. 2008;122(4):e898-904.
28. Kaukonen KM, Bailey M, Egi M, Orford N, Glassford NJ, Marik PE, Bellomo R. Stress hyperlactatemia modifies the relationship between stress hyperglycemia and outcome: a retrospective observational study. *Crit Care Med*. 2014;42(6):1379-85.