

Hiperglicemia e Risco de Lesão Cerebral Após Cirurgia Cardíaca em Crianças

C. A. Silva Jr., TSA¹, D. J. Steward, MB² e T. Flegel³

Silva Jr. C A, Steward D J, Flegel T – Neurologic outcome, hyperglycemia and pediatric cardiac surgery.

It has been a common practice to infuse glucose solutions during pediatric surgery. The recommendation that hyperglycemia should be avoided in all patients at risk of impending cerebral ischemia, based on laboratory animal experimentations prompted us to review the records of 34 infants and children under one year, without previous neurologic disease, subjected to profoundly hypothermic circulatory arrest (PHCA) for intracardiac surgery.

We noted the blood glucose level immediately prior to induced circulatory arrest, the duration of arrest and the neurologic outcome.

Nine out of 34 patients demonstrated detectable evidence of neurologic deterioration, which was usually transient and varied from mild seizure activity to cortical blindness,

The comparison between the normal group (25 patients) and the impaired one (9 patients), regarding the duration of PHCA, the elevated blood glucose levels and the neurologic outcome makes the statistical analysis of the data difficult. But when we grouped into blood glucose levels, one (16%) out of six patients whose level was under 216 mg.dL⁻¹ showed impairment, six (24%) out of 25 whose levels were 216-432 mg.dL⁻¹ and two (66%) out of three Patients whose levels were over 432 mg.dL⁻¹ showed impairment.

We discuss the use of solutions containing glucose during pediatric surgery and how elevated blood glucose levels can increase the danger of neurologic damage. Based on literature review, we proposed that it is related to anaerobic lactate production from glucose during cerebral ischemia.

In conclusion we consider that no relationship was seen between the duration of PHCA and neurologic outcome. We also demonstrated an important trend towards avoiding unnecessary glucose infusion during surgeries in which periods of cerebral ischemia could occur as in pediatric cardiac surgery with PHCA. Decreasing glucose to subnormal value has no protective effect but avoiding hyperglycemia could be, like many other methods, a kind of cerebral protection.

Other prospective studies could be carried out to fully define the danger of using glucose-containing solutions in pediatric cardiac surgery.

Key Words: BRAIN: ischemia; COMPLICATIONS: cerebral, ischemia; Metabolism: glucose; SURGERY: cardiac, pediatric; TOXICITY

Trabalho realizado no Departamento de Anestesiologia do British Columbia's Children Hospital, Vancouver, BC, Canadá

1 Professor Adjunto da Universidade Federal de Santa Catarina

2 Chefe do Departamento de Anestesiologia

3 Perfusionista

Correspondência para Carlos Alberto Silva Jr.
Av. Rubens de Arruda Ramos, 462/501
88015- Florianópolis, SC

Recebido em 17 de junho de 1988

Aceito para publicação em 19 de julho de 1988

© 1988, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Os anestesiólogos costumam administrar soluções glicosadas no transoperatório de cirurgias pediátricas, para evitar a hipoglicemia do jejum.

Crianças submetidas a cirurgias cardíacas, com circulação extracorpórea (CEC) e hipotermia, apesar do jejum e da elevada demanda metabólica, apresentam hiperglicemia¹.

Glicemia transoperatória acima de 200 mg. dL⁻¹ (11,1 mmol.l⁻¹) pode exacerbar danos no sistema nervoso, durante episódios de hipóxia cerebral².

Administrar grandes quantidade de glicose, pouco antes de situações de isquemia cerebral, tende a deteriorar a função neurológica de animais³⁻⁹.

Primatas que receberam soluções glicosadas pré-isquemia cerebral apresentaram áreas de infarto e redução do fluxo sanguíneo cerebral¹⁰. Pacientes diabéticos, com acidente vascular cerebral isquêmico, apresentaram mais danos neurológicos do que os não diabéticos na mesma condição¹¹.

Em seres humanos, mesmo após episódios de isquemia cerebral (neurocirurgias, cirurgias cardíacas e estados hipotensivos), a hiperglicemia, como fator agravante, ainda não ficou comprovada.

Nas cirurgias cardíacas, uma hora de CEC é considerada um tempo razoável para recuperação neurológica¹², mas danos cerebrais e alterações de comportamento continuam sendo a maior causa de morbidade¹³.

Devido a estas considerações e a ausência de estudos em seres humanos, nos ocorreu procurar indícios de danos neurológicos pós-operatórios, em crianças submetidas a cirurgias cardíacas com CEC e sua relação com a hiperglicemia¹⁴.

METODOLOGIA

Analisamos retrospectivamente os prontuários de 34 crianças, com menos de um ano, subme-

tidas à cirurgia cardíaca com CEC e hipotermia, sem dano cerebral pré-operatório e com adequada recuperação cardiovascular, com o objetivo de encontrar alguma relação entre hiperglicemia e lesão neurológica pós-operatória.

Nestes pacientes foram infundidos líquidos com glicose no transoperatório e nas soluções de hemodiluição.

As 34 crianças foram submetidas aos mais variados tipos de cirurgia cardíaca com CEC e hipotermia; a anestesia ficou a critério de cada anestesiológico, o que não alterou o objetivo do presente estudo.

Anotamos a glicemia imediatamente antes da CEC, duração da parada e os danos cerebrais pós-operatórios.

Dividimos estes 34 lactentes de acordo com a glicemia pré-CEC, da seguinte maneira:

1 – Seis pacientes com glicemia pré-CEC até 216 mg.dL⁻¹ (12 mmol.L⁻¹)

2 – Vinte e cinco pacientes com glicemia entre 216-432 mg.dL⁻¹ (12-24 mmol.L⁻¹)

3 – Três pacientes com glicemia acima de 432 mg.dL⁻¹ (>24 mmol.L⁻¹)

RESULTADOS

Nos 34 lactentes encontramos nove com evidências de danos cerebrais pós-CEC, que variou de convulsões moderadas até cegueira neurológica (Quadro I).

Quadro I - Evidências de danos cerebral em nove pacientes com hiperglicemia após cirurgia cardíaca

Sexo	Idade	Tempo CEC	Diagnóstico	Tipo de cirurgia	Tipo de lesão neurológica
M	7 meses	35'	TGV c/septo intacto	Mustard	Distúrbios visuais
F	7 meses	46'	TGV c/septo intacto	Mustard	Distúrbios visuais/ retardo no DNPM
M	5 dias	60'	Cap/interrup. arco aórtico	Cura cir.	Cegueira neurológica/ hipotonia
M	4 meses	48'	TGV	Mustard	Encefalopatia difusa
F	3 dias	6'	Estenose aórtica	Valvotomia	Encefalopatia anóxica/ hipotonia
F	16 dias	49'	Anomalia ret. ven. pulm.	Cura cir.	Encefalopatia anóxica/ convulsão/perda consc.
M	16 dias	36'	CAP/PDA	Cura cir. Lig. PDA	Paralisia facial/ letargia
M	6 meses	46'	TGV	Mustard	Alteração pupilar/ hipotonia
F	8 meses	39'	PDA/DSA/DSV/ LIG. PDA	Cura cir.	Alterações motricidade

TGV = Transposição dos grandes vasos

DSA = Defeito do Septo Atrial

CAP = Comunicação Aorto-Pulmonar

DVS = Defeito do Septo Ventricular

PDA = Persistência Ducto Arterioso

Não houve significância estatística quando comparamos a duração da CEC e a glicemia pré-CEC, entre os pacientes com a função neurológica pós-operatória, alterada ou normal (Quadro II).

Quadro II - Duração da CEC (min) e Glicemia (mg.dL⁻¹ e nmol. L⁻¹) nas 34 crianças com resultados normais e com danos neurológicos (média ± D.P.)

Observações	Pacientes	Duração da CEC	Glicemia
Alterados	9	40,67 ± 17,23	325,76 ± 146,90 18,09 ± 8,16
Normais	25	50,38 ± 18,04	265,77 ± 80,60, 14,76 ± 4,48
Total	34	47,84 ± 18,10	281,61 ± 103,32 15,65 ± 5,74
Significância (P =) entre os dois grupos		0,171	- 0,674
Teste X ² p .		1,000 (NS)*	1,000 (NS)*

* não-significativo para P < 0,05

Todavia, quando os reordenamos, em três grupos de acordo com a glicemia, obtivemos evidências da relação entre a hiperglicemia pré-CEC e lesão cerebral (Figura 1).

Os resultados obtidos foram:

Em seis pacientes do grupo de > 216 mg.dL⁻¹ (> 12 mmol. L⁻¹) encontramos 1 (16%) com lesão; nos 25 do grupo entre 216-432 mg.d L⁻¹ (12-24 mmol. L⁻¹), achamos se is (24%) e no grupo de três com

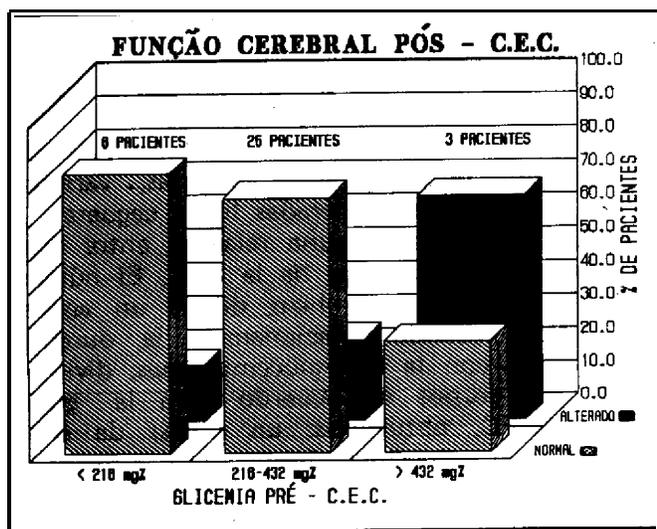


Fig. 1 Relação entre a Glicemia e a Função cerebral pós-operatória de 34 crianças submetidas à Cirurgia Cardíaca com C.E.C. e Hipotermia.

< 432 mg.d L⁻¹ (> 24 mmol. L⁻¹), duas (66%) crianças com lesões neurológicas.

DISCUSSÃO

A glicemia no transoperatório de crianças é variável. Após 10 h de jejum, um grupo de crianças submetidas à anestesia não apresentou sintomas de hipoglicemia e as que receberam alguma solução glicosada estavam com hiperglicemia, mais de 180 mg.d L⁻¹ (> 10 mmol. L⁻¹) no transoperatório¹⁵. Em outro grupo em jejum de 8 a 10 h ocorreu 28% de hipoglicemia, menos de 40 mg.d L⁻¹ (< 2,2 mmol. L⁻¹)¹⁶.

Em outras crianças, submetidas a cirurgias cardíacas, achou-se hiperglicemia, justificada pelo aumento da atividade simpático-adrenal, incentivo da neoglicogênese, queda na produção de insulina e incapacidade de utilização e metabolização da glicose¹.

A recomendação de manter a glicemia em torno de 200 mg. dL⁻¹ (11,1 mmol. L⁻¹) e não usar soluções glicosadas e a conseqüente hiperglicemia durante cirurgias em que possa ocorrer isquemia cerebral^{12,17}, foram desconsideradas por não alterar os resultados neurológicos pós-cirurgia cardíaca¹⁸.

A inibição dos fosfatos cerebrais de alta energia, desencadeada por alterações locais do fluxo sanguíneo cerebral, como causa destas lesões, foi questionada, pois os fosfatos logo se restabelecem, cessada a causa da isquemia cerebral⁹.

O problema é a nível mitocondrial, onde ocorre falha na fosforilação oxidativa da glicose, alteração da glicólise e a anaerobiose de grandes quantidades de glicose, produzindo maiores quantidades de lactato, ocorrendo queda no pH, comprometendo a função e provocando a morte celular^{6,7,12,19}.

Uma outra hipótese formulada para explicar estas lesões, estudada em animais, é a de que a hiperglicemia provocaria diretamente diminuição do fluxo sanguíneo cerebral²⁰.

Os níveis intracelulares elevados de glicose são mais perigosos do que a hiperglicemia¹⁰.

A infusão de glicose em animais, antes da parada cardíaca, aumenta o dano cerebral^{3-7, 10} e o limiar da glicemia pré-isquêmica, que provoca danos cerebrais em ratos, é em torno de 225 mg.d L⁻¹ (12,5 mmol. L⁻¹)⁵. Tratando-se coelhos com solução fisiológica, glicose e frutose-6 -fosfato (F P), pré-parada cardíaca, foi obtida melhor recuperação neurológica, 30 min após, no grupo com FP, todavia com lactacidemia maior do que no grupo da glicose²¹.

Todas estas observações foram em animais de laboratório, e há controvérsia, pois, em ratos hipertensos com ligadura bilateral das carótidas. Durante 3 h, não se provou que a recuperação neurológica nos animais normo ou hiperglicêmicos era diferente, apesar da maior taxa de ácido láctico nos últimos¹⁹.

Fentanil, durante cirurgias cardíacas, reduz as respostas endócrinas e metabólicas, baixando a glicemia pós-CEC²². A queda da glicemia é proporcional à dose de fentanil usada antes e durante a CEC nestas cirurgias em crianças, apesar da glicose da mistura conservante ACDP-1 e do uso pré-CEC, para proteger o cérebro, de metilprednizolona 25 mg.kg⁻¹.

Barbiturates em altas doses têm sido recomendadas para proteção das complicações neurológicas pós-cirurgias cardíacas com CEC²³; evitar a hiperglicemia nestas cirurgias talvez seja uma outra forma de proteção cerebral.

Silva Jr. CA, Steward D J, Flegel T – Hiperglicemia e risco de lesão cerebral após cirurgia cardíaca em crianças.

A infusão de líquidos com glicose durante anestésias em crianças tem sido uma prática comum.

Alertar para o risco de hiperglicemia em pacientes com isquemia cerebral transoperatória, por desencadear danos cerebrais em animais, nos fez revisar os prontuários de 34 pacientes com menos de um ano, sem lesão neurológica prévia, submetidos à anestesia para cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) e hipotermia, com o objetivo de encontrar alguma relação entre hiperglicemia e danos cerebrais pós-operatórios,

Anotamos a glicemia pré-CEC, duração da parada e resultados neurológicos.

Dos 34 pacientes nove apareceram com evidências de lesões neurológicas transitórias, que variaram desde convulsões moderadas até cegueira. Nenhuma relação foi observada entre estes resultados e a duração da CEC. O pequeno número de pacientes tornou difícil a análise estatística, quando relacionamos a duração da CEC com a hiperglicemia, mas, dividindo-os em grupos de acordo com a glicemia pré-CEC, obtivemos: um (16%) de seis pacientes com glicemia até 216 mg.dL⁻¹ (12 mmol.L⁻¹) com lesão neurológica; seis (24%) dos 25 com 216-432 mg.dL⁻¹ (12-24 mmol.L⁻¹) e dois (66%) de três com glicemia acima de 432 mg.dL⁻¹ (>24mmol.L⁻¹), demonstrando percentualmente uma tendência a ocorrer da-

Não queremos ser dogmáticos e nem recomendar que se baixe proposadamente a glicemia para obter proteção cerebral, pois há situações em que a glicose é necessária; todavia, alguns neuroanestesiologistas não mais administram soluções glicosadas aos seus pacientes.

Concluimos que não houve nestes pacientes pediátricos uma relação entre a duração da CEC e problemas neurológicos, mas sim com a hiperglicemia.

O pequeno número avaliado dificultou a análise estatística, mas, pela tendência em ocorrer hiperglicemia nestas crianças, ficou implícito um maior risco de déficits neurológicos pós-operatórios.

Devemos ter cuidado em não infundir desnecessariamente glicose durante cirurgias em que possam ocorrer episódios isquêmicos transoperatórios e, evitar a hiperglicemia, pode ser uma das alternativas de proteção cerebral.

Silva Jr. C A, Steward D J, Flegel T – Hiperglicemia y peligro de lesión cerebral después de cirugía cardíaca en niños.

La infusión de líquidos con glucosa durante la anestesia en niños, ha sido en la practica, algo común.

Tomar cuidado para el riesgo de hiperglucemia en pacientes con isquemia cerebral transoperatória, por desencadenar daños cerebrales en animales, hizo con que revisásemos los prontuarios de 34 pacientes con menos de 1 año, sin lesión neurológica previa, sometidos a anestesia para cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) e hipotermia, con el objetivo de encontrar alguna relación entre hiperglucemia y daños cerebrales pós-operatórios.

Anotamos la glucemia pre-CEC, duración de la parada y los resultados neurológicos.

En 34 pacientes, 9 aparecieron con evidencias de lesiones neurológicas transitorias, variando desde convulsiones moderadas hasta ceguera.

No fué observada ninguna relación entre estos resultados y la duración de la CEC. El número pequeño de pacientes hizo difícil un análisis estadístico, cuando relacionamos, la duración de la CEC con la hiperglucemia, mas, dividiendolos en grupos de acuerdo con la glucemia pre-CEC, obtuvimos: un (16%) de 6 pacientes con glucemia hasta 216 mg.dL⁻¹ (12 mmol.L⁻¹) con lesión neurológica; seis (24%) de los 25 con 216-432 mg.dL⁻¹ (12-24mmol.L⁻¹) y dos (66%) de 3 con glucemia arriba de 432 mg.dL⁻¹ (> 24 mmoL.L.1) demonstrando percentualmente una tendencia

nos cerebrais à medida que aumentava a glicemia. Concluimos que a hiperglicemia transoperatória deve ser evitada naquelas situações, em que possa coexistir com episódios de isquemia cerebral, como ocorre nas cirurgias cardíacas em pediatria e sugerimos que esta pode ser, dentre várias outras, uma das formas de proteção cerebral. Estudos prospectivos ainda deverão ser realizados para averiguar o perigo do uso de soluções glicosadas em cirurgia cardíaca pediátrica.

Unitermos: CÉREBRO: isquemia; CIRURGIA: cardíaca, pediátrica; COMPLICAÇÕES: isquemia, cerebral; METABOLISMO: glicose; TOXICIDADE

de ocorrer danos cerebrales a medida que aumentava la glicemia.

Concluimos que la hiperglicemia transoperatoria debe ser evitada en aquellas situaciones, que pueda coexistir con episodios de isquemia cerebral, como ocurre en las cirurgías cardíacas en pediatría y sugerimos que ésta puede ser, de entre otras, una de las formas de protección cerebral. Aun, deberan ser realizados estudios prospectivos para averiguar el peligro del uso de soluciones glucosadas en cirugía pediátrica cardíaca.

REFERÊNCIAS

1. Hughes C, Bell C, Oh TH — Hyperglycemia in the pediatric patient undergoing hypothermic **cardiopulmonary bypass**. *Anesth Analg*, 1988; 67: S9.
2. Sieber FE, Smith DS, Traystman RJ, Wollman H — Glucose: a reevaluation of its intraoperative use. *Anesthesiology*, 1987; 67: 71-72.
3. Ginsberg MD, Welsh F A, Budd W W — Deleterious effect of glucose pretreatment on recovery from diffuse cerebral ischemia in the cat. 1. Local cerebral blood flow and glucose utilization. *Stroke*, 1980; 11: 347-354.
4. Welsh F A, Ginsberg M D, Rieder W, W Budd W W - Deleterious effect of glucose pretreatment on recovery from diffuse cerebral ischemia in the cat. 11. Regional metabolite levels. *Stroke*, 1980; 11: 355-363.
5. Welsh F A, Sims R E, McKee A E — Effect of glucose on recovery energy following hypoxia-oligoemia in mouse brain: dose dependence and carbohydrate specificity. *J Cereb Blood Flow Metabol*, 1983; 3: 486-492.
6. Rehnrona S, Rosen I, Siesjo B K — Brain lactic acidosis and ischemia cell damage: 1. *Biochemistry and neurophysiology*. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981; 1: 297-311.
7. Kalino H, Rehnrona S, Soderfeldt B, Olsson Y, Siesjo B K — Brain lactic acidosis and ischemia cell damage: 2. *Histopathology*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1981; 1: 313-327.
8. Myers R E, Yamaguchi S — Nervous system effects of cardiac arrest in monkeys. *Arch Neurol*, 1977; 34: 65-74.
9. Siemkowicz E, Hansen A J — Clinical restitution following cerebral ischemia in hypo, normo and hyperglycemic rats. *Acta Neurol Scand*, 1978; 58: 1-8.
10. Lanier W L, Stangland K J, Scheithauer B W, Milde J H, Michenfelder JH — The effects of dextrose infusion on neurologic outcome after complete cerebral ischemia in primates: examination of a model. *Anesthesiology*, 1987; 66: 39-48.
11. Pulsinelli W A, Levy D E, Sigsbee B, Scherer P, Plum F — Increased damage after ischemia stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am Med J*, 1983; 74: 540-574.
12. Treasure T — The safe duration of total circulatory arrest with profound hypothermia. *Ann R C Surg Engl*, 1984; 6: 235-241.
13. Smith R L, Treasure T, Newman S P, Joseph P, Ell P J, Scheidau A — Cerebral consequences of cardiopulmonary bypass. *Lancet*, 1986; 1: 823-825.
14. Steward D J, Silva Jr C A, Flegel T — Elevated blood glucose levels may increase the danger of neurological deficit following profoundly hypothermia cardiac arrest. *Anesthesiology*, 1988; 68: 653.
15. Welborn L G, McGill W A, Hannallah R S, Nisselson C L, Ruttimann V E, Hicks J M — Preoperative blood glucose concentrations in pediatric outpatients. *Anesthesiology*, 1986; 65:543-547.
16. Thomas D K N — Hypoglycemia in children before operations incidence and prevention, *Br J Anaesth*, 1974; 46: 66-68.
17. Sieber F E, Smith D S - use of glucose-containing solutions during surgery. In reply. *Anesthesiology*, 1988; 68: 651-652.
18. Metz s — Use of glucose-containing solutions during surgery. *Anesthesiology*, 1988; 68: 651.
19. Ybayaschi S, Fujishima M, Sadoshima S, Yashida S, Shiokewa O, Ogata J, Omae T — Cerebral flow and tissue metabolism in experimental cerebral ischemia of spontaneously hypertensive rats with hyper, normo and hypoglycemia. *Stroke*, 1986; 17: 261-266.
20. Duckrow R B, Beard D C, Brennan R W — Regional cerebral blood flow decreases during hyperglycemia. *Ann Neurol*, 1985; 17: 267-272.
21. Farias A L, Willis M, Gregory G A — Effects of fructose - 1,6 - diphosphate, glucose and saline on cardiac resuscitation. *Anesthesiology*, 1986; 65: 595-601.
22. Sebel P S, Bovill J G, Schellekens A P M, Hawker C P — Hormonal responses to high-dose fentanyl anesthesia *Br J Anaesth*, 1981: 53:941-947.
23. Nussmeier N A, Arland C, Slogoff S - Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology*, 1986; 64: 165-170.