



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE MEDICINA**

**Nazel Oliveira Filho**

Associação entre ocorrência de infecções no pós-operatório e hiperglicemia no perioperatório de pacientes adultos submetidos à ressecção de tumor cerebral

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Profa Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo

Coorientador: Rodrigo Leal Alves

Botucatu

2017

**Nazel Oliveira Filho**

Associação entre ocorrência de infecções no pós-operatório e hiperglicemia no perioperatório de pacientes adultos submetidos à ressecção de tumor cerebral

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Profa Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo

Coorientador: Rodrigo Leal Alves

Botucatu

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Oliveira Filho, Nazel.

Associação entre ocorrência de infecções no pós-operatório e hiperglicemia no perioperatório de pacientes adultos submetidos à ressecção de tumor cerebral / Nazel Oliveira Filho. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Norma Sueli Pinheiro Módolo  
Capes: 40102130

1. Hiperglicemia. 2. Craniotomia. 3. Cérebro - Tumores. 4. Cirurgia - Complicações e sequelas. 5. Infecções pos-operatórias.

Palavras-chave: complicação pós-operatória; craniotomia; hiperglicemia ; infecção; tumor cerebral.

# Dedicatória

Aos meus pais, Nazel e Luly;

à minha querida esposa e companheira, Camila;

aos meus filhos amados, Júlia e Guilherme;

aos meus irmãos, Márcio e Aninha.

“Paz e harmonia: eis a verdadeira riqueza de uma família”

Benjamin Franklin

# Agradecimentos Especiais

À minha orientadora, Professora Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo, pelo apoio dispensado para a execução deste trabalho, bem como pela sua amizade e motivação, essenciais nessa jornada.

Ao meu coorientador e amigo Rodrigo Leal Alves, maior incentivador deste projeto, por sua amizade, apoio e generosidade, indispensáveis para esta conquista.

“Quando a gente ensina, a gente continua a viver na pessoa que foi ensinada!”

Rubem Alves

# Agradecimentos

Aos docentes do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pelos ensinamentos transmitidos durante o curso.

Ao meu chefe, Dr Luiz Alberto Vicente Teixeira, pelo incentivo e apoio em todos os momentos dessa jornada.

À Dra Liliana Ronzoni, diretora do Hospital São Rafael, por ter facilitado o acesso aos prontuários.

Aos amigos da Clínica de Anestesiologia Dr Valdir Cavalcante Medrado e do SAGA, pelo apoio.

Ao Rodolfo da Silva Queiroz, pela colaboração e dedicação na coleta de dados imprescindíveis para realização deste trabalho.

À Dra Denise Lavigne, pelo apoio, que me possibilitou agilizar a coleta dos dados.

À Roberta Teixeira, Bruno Gusmão, Macius Pontes e Adriano Teixeira, pela amizade e incentivo.

À equipe dos arquivos médicos do Hospital São Rafael pela excelência na organização dos prontuários.

Às funcionárias do Serviço de Anestesiologia Dr Valdir Cavalcanti Medrado pelo apoio fundamental na organização dos prontuários, em especial a Graça, Márcia e Cristiane.

Aos funcionários do Hospital Dia do Hospital São Rafael, pelo incentivo.

Aos funcionários do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, especialmente as Senhoras Tatiane e a Joana, pela competência, dedicação e presteza.

Epígrafe

“A persistência é o menor caminho do êxito”

Charles Chaplin

Oliveira Filho N. Associação entre ocorrência de infecções no pós-operatório e hiperglicemia no perioperatório de pacientes adultos submetidos à ressecção de tumor cerebral [tese]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina; 2017.

## **RESUMO**

**INTRODUÇÃO** A maioria dos estudos que avaliou a influência da hiperglicemia perioperatória na ocorrência de infecção pós-operatória em pacientes submetidos a neurocirurgias foram realizados em pacientes graves e estudaram apenas infecção de ferida cirúrgica. A hipótese deste estudo é que pacientes submetidos à craniotomia eletiva para ressecção de tumores cerebrais que apresentarem hiperglicemia no perioperatório terão um maior risco de evoluir com complicações infecciosas no pós-operatório.

**OBJETIVOS** Avaliar a associação entre hiperglicemia perioperatória (glicemia  $\geq 180$  mg/dl) e a ocorrência de complicações infecciosas no pós-operatório. Objetivos secundários: avaliar a associação entre hiperglicemia pós-operatória e tempo de internamento na UTI e no hospital e a influência do tipo de anestesia (geral balanceada X anestesia venosa total) nos níveis glicêmicos perioperatórios.

**METODOLOGIA** Coorte retrospectiva envolvendo todos pacientes adultos submetidos à craniotomia eletiva para ressecção de tumores cerebrais entre janeiro de 2009 e dezembro de 2015 no Hospital São Rafael, um hospital terciário em Salvador, Bahia. Dados demográficos e informações do intraoperatório e pós-operatório foram coletados de prontuários através de ficha padronizada. Foram avaliados os valores de glicemia no pré-operatório, intraoperatório e no 1º dia de pós-operatório. Regressão logística binária foi realizada para identificar os fatores de risco independentes para a ocorrência de infecção pós-operatória. Efeitos e diferenças foram considerados estatisticamente significativos se  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS** Foram incluídos no estudo 505 pacientes. Cinquenta e sete (11,3%) apresentaram complicação infecciosa no pós-operatório. Os pacientes que evoluíram com infecção no pós-operatório tiveram um maior tempo de internamento na UTI e no hospital e uma maior taxa de óbito no pós-operatório. Análise univariável demonstrou que comorbidade, uso pré-operatório de corticosteroides, uso de drogas vasoativas no intraoperatório, transfusão sanguínea intraoperatória, duração cirúrgica > 210 minutos, implante para derivação ventricular externa, glicemia admissão na UTI  $\geq 180\text{mg/dl}$  e pico glicêmico  $\geq 180\text{mg/dL}$  no 1º DPO foram associadas à infecção pós-operatória. Após análise multivariável, os níveis glicêmicos perioperatórios  $\geq 180\text{mg/dL}$  não foram confirmados como fatores de risco independentes para a ocorrência de complicação infecciosa no pós-operatório. Os pacientes submetidos à anestesia venosa total apresentaram menores níveis glicêmicos no intraoperatório e no momento da admissão na UTI do que os que foram submetidos à anestesia geral balanceada. Tempo de internamento na UTI e no hospital foram semelhantes entre os pacientes que evoluíram ou não com pico glicêmico  $\geq 180\text{mg/dL}$  no 1º DPO.

**CONCLUSÃO** Pacientes adultos submetidos à craniotomia eletiva para ressecção de tumores cerebrais que apresentaram complicações infecciosas no pós-operatório tiveram maiores níveis glicêmicos perioperatórios, apresentaram um maior tempo de internação na UTI e no hospital e uma maior taxa de óbito. A anestesia venosa total determinou redução dos valores de glicemias no intraoperatório e no momento admissão na UTI. Após análise multivariável os níveis glicêmicos perioperatórios  $\geq 180\text{mg/dL}$  não estiveram associados a um maior risco de infecção pós-operatória. Estudos prospectivos e multicêntricos são necessários para confirmar nossos resultados.

**Palavras-chave:** hiperglicemia; craniotomia, tumor cerebral, complicação pós-operatória; infecção

Oliveira Filho N. Perioperative hyperglycemia and postoperative infection risk following elective neurosurgery for resection of brain tumors [thesis]. Botucatu: São Paulo State University (Unesp), Medical School; 2017.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION** The majority of studies in neurosurgical patients that evaluated the role of perioperative hyperglycemia in the postoperative infection were performed in critically ill patients and studied the occurrence of surgical site infection.

**OBJECTIVE** To evaluate the association between perioperative hyperglycemia (glycemia  $\geq$  180 mg / dl) and the occurrence of postoperative infectious complications. Secondary objectives to evaluate the association between postoperative hyperglycemia and length of hospital and ICU (intensive care unit) stay and the influence of the type of anesthesia (general balanced X total intravenous anesthesia) on the perioperative glycemetic levels.

**METHODS** This retrospective cohort analysis adults patients who underwent craniotomy for resection of brain tumors between January 2009 and December 2015 at São Rafael Hospital, a tertiary care medical center, in Salvador, Brazil. Demographic data and intraoperative and postoperative information were collected from the medical records. The preoperative, intraoperative and postoperative blood glucose levels were evaluated. A multivariable analysis using logistic regression was performed to identify independent risk factor for postoperative infection. Statistical significance was define as  $p < 0.05$ .

**RESULTS** Five hundred and five patients were included in the study. Fifty-seven (11.3%) patients developed infection during the first 30 postoperative days. Longer periods of hospitalization and longer stays in the ICU were recorded among individuals who developed postoperative infection. The occurrence of death was more frequent in these patients. The factors associated with the occurrence of postoperative infection using univariate analysis were comorbidity, preoperative corticosteroid use, intraoperative

transfusion of blood products, insertion of external ventricular derivation, duration of surgery > 210 minutes, admission blood glucose level  $\geq$  180 mg/dL and peak blood glucose value  $\geq$  180 mg/dL during the first 24 hours period. Multivariate analysis showed that perioperative blood glucose level  $\geq$  180 mg/dL was not independently associated for postoperative infectious complication. Patients who had surgery performed under total intravenous anesthesia had lower glucose levels in the intraoperative period and at ICU admission. Postoperative glucose level  $\geq$  180 mg/dL was not associated a longer with longer periods of hospitalization.

**CONCLUSIONS** Patients undergone elective craniotomy for resection brain tumors who development postoperative infection had higher perioperative blood glucose levels, longer Length of ICU and hospital stay and increased risk of death. However, after multivariate analysis, postoperative blood glucose values  $\geq$  180 mg/dl were not associated with an increased risk of postoperative infection. Total intravenous anesthesia was associated with lower increase in perioperative blood glucose levels than balanced anesthesia. Prospective, multicenter trials are necessary to confirm our findings.

**Keywords:** hyperglycemia; neurosurgery; brain neoplasm; postoperative complication, infection

## **Lista de Abreviaturas**

UTI	unidade de terapia intensiva
DPO	dia de pós-operatório
ICU	intensive care unit
TC	tumores cerebrais
SNC	sistema nervoso central
INCA	Instituto Nacional de Câncer
RNM	ressonância nuclear magnética
TAC	tomografia computadorizada
ITU	infecção do trato urinário
TCE	traumatismo crânio encefálico
AVC	acidente vascular cerebral
AVT	anestesia venosa total
CEP	comitê de ética em pesquisa
DVE	derivação ventricular externa
GLUT	glucose transporter

## Lista de Ilustrações

Figura 1	Diagrama de seleção dos pacientes.....	27
Gráfico 1	<i>Boxplot</i> da glicemia pré-operatória conforme ocorrência de infecção.....	31
Gráfico 2	<i>Boxplot</i> do valor médio da glicemia no intraoperatório.....	32
Gráfico 3	<i>Boxplot</i> da glicemia da admissão na Unidade de Terapia Intensiva.....	32
Gráfico 4	<i>Boxplot</i> da média glicêmica do 1º dia pós-operatório.....	33
Gráfico 5	<i>Boxplot</i> do maior valor da glicemia (pico glicêmico) no 1º dia pós-operatório.....	33

## Lista de Tabelas

Tabela 1	Dados demográficos e condições anestésico-cirúrgicas do perioperatório.....	28
Tabela 2	Diagnóstico anatomopatológico dos pacientes estudados..	29
Tabela 3	Frequências absolutas e relativas de infecção e óbito no pós-operatório.....	30
Tabela 4	Medianas e quartis da glicemia perioperatória (mg/dL) conforme ocorrência de infecção no pós-operatório.....	31
Tabela 5	Ocorrência de valores maiores ou iguais a 180 mg/dL nas glicemias do perioperatório.....	34
Tabela 6	Análises univariáveis para a ocorrência de infecção no pós-operatório conforme idade; comorbidades; uso prévio de corticoesteróide; hipotermia, transfusão sanguínea, uso de drogas vasoativas e manitol no intraoperatório; duração da cirurgia; derivação ventricular externa; valores glicêmicos $\geq 180$ mg/dL no perioperatório e variação glicêmica $\geq 80$ mg/dL no 1º dia pós-operatório (razão de chaves, intervalo de confiança e valor de p).....	35
Tabela 7	Análise de regressão logística binária multivariável para ocorrência de infecção conforme ocorrência de comorbidade, uso prévio de corticoide, transfusão intraoperatória de hemoderivados, uso de drogas vasoativas durante a cirurgia, duração de cirurgia acima de 210 minutos, implante de derivação ventricular externa e glicemia $\geq 180$ mg/dL na admissão da UTI e no 1º dia pós-operatório (razão de chaves, intervalo de confiança e valor de p).....	36
Tabela 8	Taxa de óbito e tempos de internamento hospitalar e na Unidade de Terapia Intensiva conforme ocorrência de infecção pós-operatória.....	37
Tabela 9	Medianas e quartis da glicemia perioperatória (mg/dL) conforme tipo de anestesia (inalatória vs venosa).....	38
Tabela 10	Taxa de óbito e tempos de internamento hospitalar e na Unidade de Terapia Intensiva conforme ocorrência de pico glicêmico $\geq 180$ mg/dL no pós-operatório.....	39

# Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
1.1 Tumores cerebrais em adultos.....	14
1.2 Hiperglicemia induzida por estresse.....	18
1.3 Efeitos deletérios da hiperglicemia induzida por estresse.....	20
1.4 Hiperglicemia induzida por estresse e imunidade.....	20
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	22
2.1 Objetivos primarios.....	22
2.2 Objetivos secundários.....	22
<b>3 MÉTODOS</b> .....	23
<b>4 RESULTADOS</b> .....	27
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	40
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	48
<b>7 REFERÊNCIAS</b> .....	49
<b>APÊNDICE</b> .....	54

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Tumores cerebrais em adultos

Os tumores cerebrais (TC) são classificados como tumores primários ou metastáticos. Os TC primários são um grupo heterogêneo de neoplasias que se originam de diferentes células do sistema nervoso central e podem ser classificados como benignos ou malignos. Um grande banco de dados americano (CBTRUS, 2008-2012) demonstrou incidência de tumores cerebrais e do sistema nervoso central de 28,6 por 100 mil habitantes em adultos, com idade maior ou igual a 20 anos. Após avaliarem 356.858 tumores cerebrais primários entre os anos 2008-2012, os autores encontraram maior ocorrência entre as mulheres (57,9%) sendo a maioria das lesões classificadas como benignas (69,3%). Nos tumores malignos há uma predominância pelo sexo masculino<sup>1</sup>. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) relatou que na região nordeste do Brasil, os tumores malignos do sistema nervoso central (SNC) ocupam a oitava colocação entre os tumores malignos nos homens (4,57/100 mil) e a décima primeira colocação entre as mulheres (3,31/100 mil) e representam 2% de todos tumores malignos entre os adultos<sup>2</sup>.

A exposição a altas doses de radiação ionizante é o único fator de risco ambiental comprovado para a ocorrência tumores cerebrais primários. Não há comprovação de risco associado à ingestão de bebidas alcoólicas ou à exposição a radiação eletromagnética (uso de aparelhos celulares). Algumas síndromes hereditárias como neurofibromatose 1 e 2, esclerose tuberosa, síndrome de Turcor e síndrome de Von Hippel-Lindau estão associadas a maior risco de aparecimento de tumores cerebrais<sup>3</sup>.

Atualmente os tumores cerebrais são classificados de acordo com suas características histológicas e parâmetros moleculares (imuno-histoquímica), utilizando as diretrizes da “World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System”, atualizadas em 2016<sup>4</sup>. Os tumores da

meninge, principalmente os meningiomas, representam de 30%-40% de todos os tumores cerebrais primários, enquanto que os tumores do tecido neuroepitelial correspondem a cerca de 30%, sendo o glioblastoma o mais frequente deste grupo. Os tumores pituitários ocorrem em 15%-20% dos casos, sendo o adenoma o mais frequente. Outros tipos de tumores são menos frequentes em adultos, como os linfomas primários do SNC (2%-3%) e os craniofaringiomas (1%)<sup>1</sup>. A maioria dos tumores cerebrais primários ocorre em adultos com idade acima de 45 anos, com a maior incidência em torno de 50 anos. Em relação aos glioblastomas, que são os mais frequentes tumores cerebrais malignos, a sua incidência aumenta com a idade, com pico em torno de 75-84 anos. Estes tumores são raros na infância.

Os tumores cerebrais secundários ou metastáticos são mais frequentes que os tumores primários em adultos. Aproximadamente metade das metástases para o SNC são originadas das neoplasias pulmonares. Outros tipos de câncer que enviam metástases para o SNC são: melanoma, câncer de mama, câncer renal e câncer de cólon. Muitos tumores metastáticos para o SNC têm origem desconhecida.

O quadro clínico dos pacientes com diagnóstico de tumores cerebrais apresenta grande variação na sua apresentação. Alguns pacientes são assintomáticos e têm o diagnóstico acidental ao realizar exames de imagem por outros motivos como traumatismo crânio-encefálico. Outros iniciam o quadro clínico com rebaixamento do nível de consciência e convulsão. Aspectos importantes em relação aos sinais e sintomas são idade do paciente, condição clínica, característica do tumor (tipo, taxa de crescimento, tamanho e localização), compressão de estruturas adjacentes e grau de hipertensão intracraniana. Os mais frequentes são cefaleia, convulsão generalizada, náuseas, vômitos, déficit cognitivo, fraqueza, déficit motor e sensitivo. Outros sintomas possíveis incluem déficit visual, diplopia, afasia, perda de memória, anosmia, ataxia e disfagia<sup>3,5</sup>.

A confirmação diagnóstica dos tumores do SNC é feita com exames de imagem. A ressonância nuclear magnética (RNM) com contraste (gadolínio) é o

método de escolha por ser mais sensível que a tomografia computadorizada e permitir imagens mais detalhadas do cérebro. A RNM tem como vantagens adicionais a reconstrução em três planos e o uso da espectroscopia, importantes no diagnóstico de subtipos de tumores e na detecção de tumor residual. As principais limitações deste método são: tempo longo para realização, necessidade de imobilidade, anestesia em pacientes não colaborativos, agitados e claustrofóbicos e contraindicação em alguns pacientes (portadores de próteses metálicas e marcapasso). Hospitais de referência em países desenvolvidos vêm utilizando a RNM no intraoperatório para avaliar a amplitude da ressecção tumoral e a presença de lesão residual.

A tomografia computadorizada (TAC) ainda é um método utilizado como exame inicial na avaliação de pacientes com suspeita de tumor cerebral pela maior disponibilidade desta tecnologia, principalmente em países em desenvolvimento. A TAC tem como principais vantagens a rápida realização e uma boa sensibilidade em situações de emergência, como em pacientes com hemorragia cerebral ou hidrocefalia. A tomografia por emissão de pósitrons (PET-scan) com flúor-deoxiglicose é um método auxiliar na detecção de tumores malignos com alta taxa metabólica, auxiliando na diferenciação entre áreas acometidas pelo tumor e tecido cerebral normal. Por este método também é possível realizar um mapeamento funcional cerebral, diminuindo o risco de lesões durante procedimentos cirúrgicos em áreas eloquentes do cérebro<sup>6</sup>.

O tratamento dos pacientes com diagnóstico de tumor cerebral deve ser individualizado e baseado principalmente no tipo do tumor, localização, malignidade, idade e condição clínica do paciente. O tripé do tratamento é composto de cirurgia, radioterapia e quimioterapia, associados ou não. A radioterapia e a quimioterapia são frequentemente utilizadas como terapias adjuvantes ao tratamento cirúrgico, com indicações específicas. A cirurgia é a base do tratamento dos tumores cerebrais, podendo ser paliativa, curativa ou apenas para a realização de biópsia.

As craniotomias para ressecção de tumores cerebrais normalmente são realizadas em hospitais terciários e envolvem uma equipe multidisciplinar treinada (neurocirurgião, anesthesiologista e intensivista). O procedimento é realizado sob anestesia geral e requer, além da monitorização padrão (cardioscopia, oximetria de pulso, capnografia), monitorização intraoperatória invasiva da pressão arterial e acesso à circulação venosa central para monitorização e infusão de medicações, como as drogas vasoativas. Atualmente algumas neurocirurgias para ressecção tumoral em áreas eloquentes são realizadas com o paciente acordado ou com sedação consciente, facilitando a monitorização neurológica intraoperatória e reduzindo o risco de lesões permanentes. Outra tecnologia utilizada no intraoperatório é a neuronavegação, que com auxílio de imagens obtidas por tomografia e RNM, facilita a localização de tumores mais profundos e reduz o risco de lesões em áreas adjacentes. A condição clínica prévia do paciente e o a extensão da ressecção cirúrgica são fatores importantes na morbidade intraoperatória<sup>3</sup>.

Os cuidados pós-operatórios em unidade de terapia intensiva são importantes na evolução clínica destes pacientes, permitindo uma monitorização neurológica e hemodinâmica rigorosa.

As complicações no pós-operatório de pacientes submetidos à ressecção de tumores cerebrais incluem hemorragia intracraniana, convulsão, déficit neurológico, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, infecções sistêmicas e infecção de ferida cirúrgica. A ocorrência de complicações no pós-operatório está associada a um aumento na morbimortalidade, a um maior tempo de internação e a um custo hospitalar elevado<sup>7-10</sup>.

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a mortalidade causada por tumores do SNC ainda é alta em relação à outras neoplasias. Entre os fatores associados a prognóstico desfavorável podemos citar: idade avançada, tumores com alto grau de malignidade (glioblastoma multiforme, por exemplo), ressecção parcial, déficit neurológico e localização desfavorável<sup>3</sup>.

## 1.2 Hiperglicemia induzida por estresse

A hiperglicemia induzida pelo estresse era, inicialmente, considerada apenas uma resposta fisiológica ao trauma e sem maiores consequências clínicas. Diversos estudos vêm demonstrando que o desenvolvimento de hiperglicemia em pacientes graves, com doenças clínicas ou submetidos a procedimentos cirúrgicos está associado a desfecho clínico desfavorável. Diferente dos critérios estabelecidos para o diagnóstico de DM, ampla faixa de valores de glicemia vem sendo atribuídos como ponto de corte para o diagnóstico de hiperglicemia desencadeada pelo estresse.

A fisiopatologia da hiperglicemia induzida por estresse é multifatorial. O trauma ao organismo deflagra intensa resposta endócrina e metabólica com liberação de hormônios contrarreguladores e citocinas (interleucina 1, interleucina 6 e fator necrose tumoral) que, entre outras ações, provocam aumento da resistência periférica e hepática à ação da insulina, levando a um desequilíbrio entre produção de glicose e seu “clearance”<sup>11,12</sup>. A intensidade e a duração desta resposta ao trauma cirúrgico vão depender da magnitude do trauma, do tempo cirúrgico, da quantidade de perda sanguínea no intraoperatório, da técnica anestésica empregada e da intensidade da dor no pós-operatório<sup>11,13</sup>. Fatores interdependentes estão envolvidos na ocorrência de hiperglicemia no perioperatório como o estado metabólico do paciente no pré-operatório, o grau de resposta neuroendócrina e metabólica ao estresse, o manejo anestésico no intraoperatório e o grau de resistência aguda à insulina.

Após um estímulo cirúrgico há maior liberação de hormônios contrarreguladores (epinefrina, glucagon e cortisol) com a função de manter níveis glicêmicos elevados por meio, principalmente, da gluconeogenese e glicogenólise hepática. A gluconeogênese hepática é responsável por mais de noventa por cento da produção total de glicose no perioperatório. Os substratos para esta produção vêm, principalmente, da proteólise muscular, com perda da massa magra estimulada pelos hormônios contrarreguladores e inibidos pela insulina.

A resistência à ação periférica a insulina é um dos principais mecanismos responsáveis pela hiperglicemia perioperatória, sendo o grau de resistência influenciado pela idade do paciente, predisposição genética, peso, grau de atividade física e etnia. Redução da oferta calórica e balanço nitrogenado negativo também contribuem com o aumento da resistência periférica à insulina<sup>11</sup>. Ocorre redução do “clearance” da glicose pela menor utilização de glicose pelos músculos esqueléticos secundários ao aumento da resistência periférica à ação da insulina

Os principais órgãos envolvidos na homeostase da glicose são o cérebro, pâncreas, músculo esquelético, tecido adiposo e fígado. A glicose entra na célula por difusão facilitada através de transportadores específicos da glicose (GLUT) e por transporte ativo. A insulina é o principal hormônio envolvido na homeostase da glicose, exercendo a sua função nas células dos músculos esqueléticos e cardíacos, tecido adiposo e fígado ao se ligar a receptores específicos na superfície celular. A ligação da insulina ao receptor ativa reações intracelulares que levam a maior disponibilidade de um subtipo do receptor GLUT na membrana celular, o que favorece a entrada celular da glicose. Qualquer condição que reduza a liberação da insulina ou a sua sensibilidade periférica levará à hiperglicemia. Uma maior estimulação simpática, com liberação de epinefrina, em resposta ao trauma cirúrgico, exercem efeito inibitório sobre a secreção pancreática da insulina<sup>12</sup>.

Fármacos anestésicos podem interferir na homeostase da glicose. Anestésicos inalatórios, como isoflurano e sevoflurano parecem reduzir a liberação de insulina pelo pâncreas ao interferir com canais de potássio pancreáticos, favorecendo a elevação dos níveis glicêmicos<sup>14</sup>. Anestésicos venosos como propofol e opioides podem diminuir a resposta neuroendócrino e metabólica ao trauma cirúrgico reduzindo os efeitos dos hormônios contrarreguladores na homeostase da glicose<sup>13</sup>.

### **1.3 Efeitos deletérios da hiperglicemia induzida por estresse**

A elevação dos níveis glicêmicos, em condições normais, estimula a internalização dos canais transportadores de glicose (downregulation), o que previne que o excesso de glicose entre na célula. Em situações de estresse, a liberação de citocinas pró-inflamatórias, endotelina-1 e a hipóxia tecidual provoca uma maior expressão destes transportadores na membrana celular, levando a excessiva captação de glicose pelas células em situações de hiperglicemia aguda. A maior metabolização da glicose pela via glicolítica e ciclo de Krebs levaria a cadeia respiratória mitocondrial a atingir a sua capacidade máxima, produzindo excesso de espécies reativas de oxigênio<sup>15</sup>, interferindo com a função mitocndrial.

Alguns mecanismos são propostos para a explicar a exacerbação da lesão cerebral causada pela hiperglicemia como a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, a ativação de resposta inflamatória com aumento da liberação de superóxidos pelos leucócitos, o aumento de fatores pró-inflamatórios e a ação pró-coagulante com consequente lesão da microcirculação cerebral. Outros mecanismos propostos são: aumento da produção de ácido láctico e radicais livres, elevação de aminoácidos excitatórios e cálcio intracelular e disfunção mitocondrial e endotelial<sup>16</sup>. A toxicidade da hiperglicemia aguda no perioperatório parece ser mais agressiva do que a hiperglicemia crônica nos pacientes com diagnóstico de DM<sup>15</sup>.

### **1.4 Hiperglicemia induzida por estresse e imunidade**

A hiperglicemia aguda em pacientes submetidos a situações de estresse como procedimentos cirúrgicos de grande porte exerce uma influência sobre o sistema imune aumentando a suscetibilidade destes pacientes à infecção pós-operatória. Dentre os mecanismos envolvidos estão: redução da atividade dos neutrófilos, aumento da expressão de moléculas de adesão intercelular e E-selectinas com aderência e sequestro dos neutrófilos e dos monócitos nos

---

tecidos periféricos, liberação de citocinas pró-inflamatórias (Interleucina-6, FNT alfa), inibição de funções celulares como produção de compostos de oxigênio e fagocitose, e diminuição na habilidade da microvasculatura de relaxar em resposta ao óxido nítrico. Outros mecanismos propostos seriam a inibição de funções celulares específica como produção de composto de oxigênio e fagocitose<sup>17,18</sup>.

A associação entre hiperglicemia perioperatória e complicações pós-operatórias vem sendo demonstrada por diversos autores em muitos tipos de cirurgias<sup>19-25</sup>. Em cirurgias de grande porte, como as neurocirurgias, a ocorrência de infecção pós-operatória tem um impacto negativo na evolução destes pacientes. A maioria dos estudos que avaliaram a associação entre hiperglicemia e infecção em neurocirurgia incluíram pacientes graves, em procedimentos de urgência ou emergência<sup>26-28</sup>.

A hipótese deste estudo é que pacientes submetidos à craniotomia eletiva para ressecção de tumores cerebrais que apresentaram hiperglicemia no perioperatório teriam um maior risco de evoluir com complicações infecciosas no pós-operatório.

---

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo primário**

Avaliar a associação entre hiperglicemia (glicemia  $\geq$  180 mg/dL) perioperatória e a ocorrência de complicações infecciosas no pós-operatório de pacientes adultos submetidos à craniotomia eletiva para ressecção de tumor cerebral.

### **2.2 Objetivos secundários**

- Determinar a incidência de hiperglicemia (glicemia  $\geq$  180 mg/dL) no perioperatório de pacientes adultos submetidos à craniotomia eletiva para ressecção de tumor cerebral.
- Avaliar associação entre hiperglicemia ( $\geq$  180 mg/dL) e tempo de internamento na unidade de terapia intensiva (UTI) e no hospital.
- Avaliar a influência do tipo de anestesia (geral balanceada X anestesia venosa total) nos níveis glicêmicos perioperatório.

### 3 MÉTODO

Estudo de coorte retrospectiva com dados obtidos a partir da revisão de prontuários de pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva para ressecção de tumores cerebrais no período entre janeiro de 2009 a dezembro de 2015, no Hospital São Rafael em Salvador, Bahia. Foram incluídos 505 pacientes.

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Rafael com o protocolo nº 1505671. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensado pelo CEP. Foi utilizada uma ficha padronizada (Apêndice 1) para coleta de dados a partir de informações recuperadas em prontuário tradicional e eletrônico, relativo a aspectos demográficos, clínicos, cirúrgicos e laboratoriais.

Do período pré-operatório, foram coletadas informações referentes ao sexo, idade, peso, altura, doenças associadas, medicações em uso (anticonvulsivantes, corticoides) e glicemia de jejum. Do período intraoperatório, foram coletadas informações referentes ao ato anestésico como: técnica anestésica, duração, anestésico(s) de manutenção (sevoflurano, isoflurano, halotano, cetamina e/ou propofol), opioide(s) utilizado(s) (fentanil, sufentanil, remifentanil, morfina) e bloqueador(es) neuromuscular empregado(s) (rocurônio, atracúrio, cisatracúrio, pancurônio ou nenhum).

Quanto ao procedimento cirúrgico, foram analisados: cirurgia realizada e sua duração, posicionamento, administração de hemocomponentes (concentrado de hemácias, plasma, crioprecipitado e/ou concentrado de plaquetas), uso de corticosteroides, anticonvulsivante, manitol, solução glicosada e insulina. Foi avaliado também a ocorrência de hipotermia. Os exames laboratoriais do período foram efetuados em processador automático de gasometria (Radiometer Medical ABL 700, Copenhagen), com amostras sanguíneas colhidas a partir do sistema de pressão arterial invasiva, com cateter na arterial radial direita ou esquerda. Não havia protocolo específico de

coleta de glicemia no intraoperatório. Foram registrados todos os valores de glicemia colhidos no intraoperatório e o número de amostras.

No período pós-operatório, foram analisados o tempo, em dias, de internamento na unidade de terapia intensiva (UTI) e no hospital e a necessidade de ventilação mecânica > 12 horas. Quanto aos exames laboratoriais, foram registrados todos os valores de glicemia realizados nas primeiras vinte e quatro horas do pós-operatório imediato. As dosagens de glicemia do pós-operatório foram obtidas a partir de análise da amostra sanguínea colhidas a partir do sistema de pressão arterial invasiva e analisadas em glicosímetros digitais de alta confiabilidade (fita reagente – método glicose oxidase com coeficiente de correlação > 95% em relação ao método laboratorial tradicional, Abbott®, FreeStyle OptiumH). Não havia padronização formal para o controle glicêmico na unidade de terapia intensiva, sendo o momento da coleta da glicemia e uso de insulina, realizados conforme prescrição do médico plantonista. Todos os pacientes foram encaminhados no pós-operatório imediato para unidade de terapia intensiva geral.

Foi definida como hiperglicemia perioperatória valores de glicemia  $\geq$  180mg/dL e como hipoglicemia valores de glicemia  $\leq$  60 mg/dL.

Os critérios de exclusão utilizados foram:

- pacientes com idade < 18 anos;
- diagnóstico prévio de diabetes mellitus;
- pacientes que foram submetidos a procedimento cirúrgico de urgência ou emergência;
- pacientes em tratamento de infecção, em uso de antibióticos.

A ocorrência de complicações no pós-operatório foi avaliada conforme definições a seguir.

**Complicações infecciosas ocorridas até 30 dias de pós-operatório:**

- pneumonia (achados clínicos compatíveis, infiltrado radiológico ou cultura positiva de secreções pleuro-pulmonares).
- Infecção da ferida operatória (envolvimento de pele e subcutâneo com secreção em ferida).
- Infecção urinária (piúria ou urocultura positiva), meningite (quadro clínico compatível e líquido infeccioso), sinusite (quadro clínico sugestivo, secreção purulenta nasal e radiografia ou tomografias positivas).
- Infecção de cateter venoso central (hemocultura periférica e via cateter central positivas, cultura positiva em ponta cateter).

### **Óbito durante todo o internamento**

## **Análise Estatística**

As variáveis contínuas foram testadas quanto a normalidade pela análise de histogramas e teste de Shapiro-Wilkins. As variáveis contínuas sem distribuição normal e as ordinais foram expressas em mediana (IIQ- intervalo interquartil) e comparadas por testes não paramétricos. Variáveis qualitativas foram expressas em número absoluto e porcentagem. As comparações estatísticas entre as diferenças das medianas das glicemias do perioperatório de acordo com a ocorrência de infecção no pós-operatório (Tabela 4) assim como entre as diferenças nos tempos de internamento na UTI e no hospital conforme a ocorrência de infecção (Tabela 8) e pico glicêmico  $\geq 180$  mg/dL no 1º DPO (Tabela 10) foram realizadas pelo teste de Mann-Whitney. O teste exato de Fisher foi empregado nas análises das diferenças nas taxas de óbito entre os pacientes que evoluíram com ou sem infecção no pós-operatório (Tabela 8) e entre os que apresentaram ou não pico glicêmico  $\geq 180$  mg/dL no 1º DPO (Tabela 10).

---

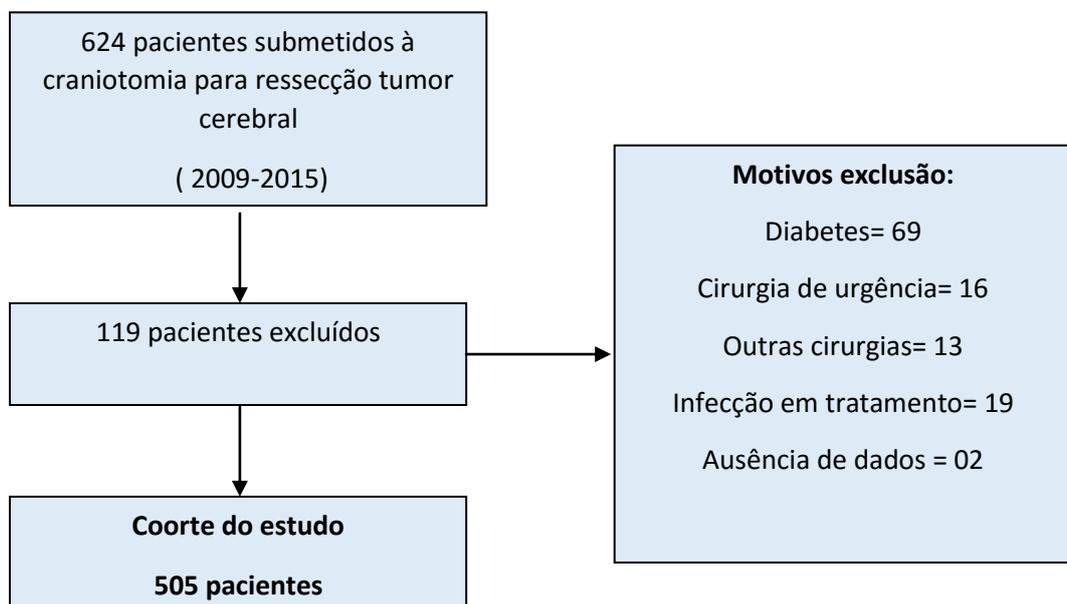
Análise univariável foi utilizada para selecionar as variáveis que foram avaliadas no modelo de regressão logística com um ponto de corte  $p < 0.05$ .

O efeito da presença de comorbidades, uso prévio de corticoesteroides, transfusão intraoperatória, uso de drogas vasoativas, tempo cirúrgico  $\geq 210$  minutos, implante de DVE, glicemia da admissão na UTI  $\geq 180\text{mg/dL}$  e pico glicêmico  $\geq 180\text{mg/dL}$  no 1º DPO sobre a chance de infecção no pós-operatório foi estimado por regressão logística binária e expresso em razão de chances seguido de seu intervalo de confiança de 95% (Tabela 6). Na análise multivariável utilizou-se o limite de 7 eventos (casos infecção) por variável com avaliação do grau de ajuste do modelo pelo teste de Hosmer-Lemeshow.

Para o cálculo da incidência de hiperglicemia no perioperatório foram considerados apenas os pacientes que tinham pelo menos uma dosagem de glicemia em cada momento estudado (intraoperatório, admissão na UTI e primeiras 24 horas) (Tabela4). Para a realização da análise estatística foi utilizado o programa SPSS versão 17.0. Efeitos e diferenças foram considerados estatisticamente significantes se  $p < 0,05$ .

## 4 RESULTADOS

Foram identificados 624 pacientes durante o período do estudo. Após aplicação dos critérios de exclusão a coorte foi composta de 505 pacientes (Figura 1).



**Figura 1.** Diagrama de seleção dos pacientes.

Os dados demográficos, característica clínicas e dados do intraoperatório estão demonstrados na tabela 1. O sexo feminino predominou e a maioria dos pacientes apresentou alguma comorbidade associada sendo hipertensão arterial sistêmica e obesidade as mais frequentes. Em geral o tempo cirúrgico foi prolongado e a administração de corticosteroides no intraoperatório foi realizada na maioria dos procedimentos cirúrgicos. O uso de insulina no intraoperatório foi realizado apenas em 1% da amostra (Tabela 1).

**Tabela 1.** Dados demográficos e condições anestésico-cirúrgicas do perioperatório

VARIÁVEL	VALORES
Idade (anos)	47 (35-57) *
Peso (Kg)	71 (60-82) *
Índice de Massa Corpórea	26,2 (23,1-29,4) *
Gênero masculino	200 (39,6 %) †
Doença associada	358 (70,9%) †
Hipertensão Arterial Sistêmica	142 (28,1%)
Doenças Cardíacas	4 (0,8%)
Doenças Pulmonares	8 (1,6%)
Obesidade	93 (18,4%)
Outras	156 (30,9%)
Uso pré-operatório de corticosteroide	120 (23,8%) †
Localização do tumor	
Lobar	251 (49,7%) †
Base de crânio	163 (32,3%) †
Fossa posterior	57 (11,3%) †
Outras	34 (6,7%) †
Duração da anestesia (minutos)	265 (225-315) *
Duração da cirurgia (minutos)	160 (120-210) *
Tipo de anestesia	
Anestesia inalatória balanceada	396 (78,4%) †
Anestesia venosa total	109 (21,6%) †
Transfusão intraoperatória	14 (2,8%) †
Uso intraoperatório de corticosteroides	452 (89,5%) †
Uso intraoperatório de insulín	5 (1,0%) †
Uso intraoperatório de manitol	87 (17,2%) †
Derivação ventricular externa	51 (10,1%) †
Tempo de internamento da UTI (dias)	2 (2-3) *
Tempo de internamento no hospital (dias)	5 (4-8) *

\* Valores expressos em mediana, 1º e 3º quartis      † Valores expressos em frequências absoluta e relativa

Os tumores mais frequentes encontrados na amostra foram os tumores astrocíticos e oligodendrogliais, os tumores da região selar, os tumores das meninges e os metastáticos (Tabela 2).

**Tabela 2.** Diagnóstico anatomopatológico de 505 pacientes

<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>FREQUÊNCIA ABSOLUTA E RELATIVA</b>
Tumores astrocíticos e oligodendrogliais	157 (31,1%)
Tumores região selar	128 (25,3%)
Tumores das meninges	123 (24,3%)
Tumores metastáticos	31 (6,1%)
Tumores nervos cranianos e paraespinhais	18 (3,6%)
Tumores ependimários	10 (2,0%)
Tumores embrionários	11 (2,2%)
Tumores região pineal	2 (0,4%)
Outros diagnósticos	22 (4,3%)
Não disponível	3 (0,3%)

A ocorrência de infecção no pós-operatório foi de 11,3%, sendo as mais frequentes pneumonia e meningite. Infecção de ferida cirúrgica foi pouco frequente. Quinze pacientes evoluíram a óbito (Tabela 3).

**Tabela 3.** Frequências absolutas e relativas de infecção e óbito no pós-operatório

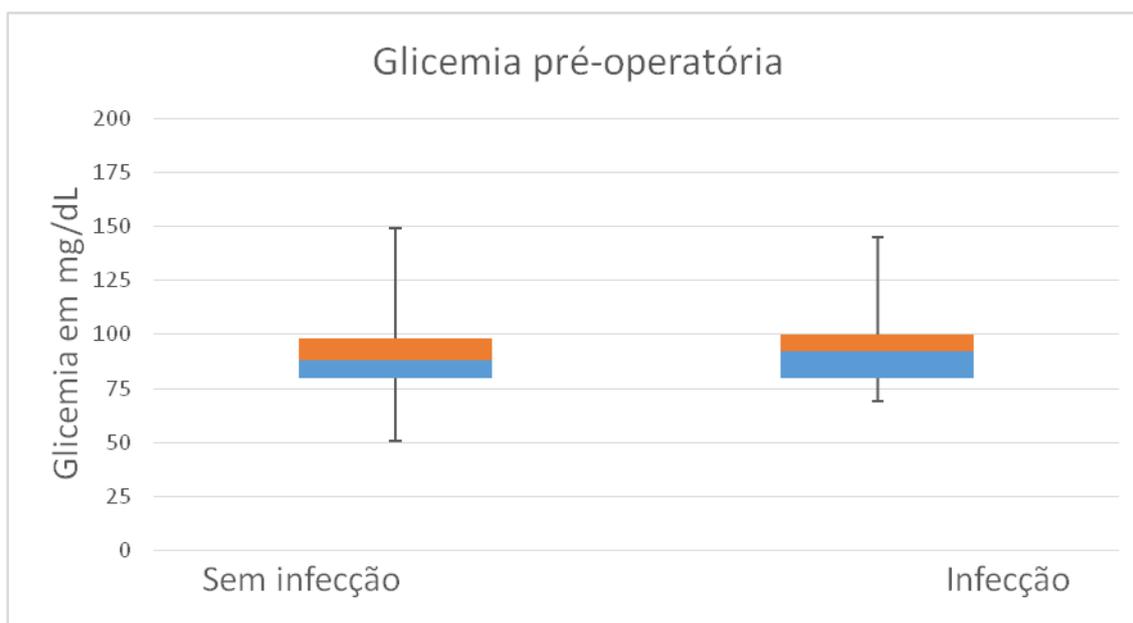
<b>COMPLICAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA</b>	<b>Nº DE PACIENTES (%)</b>
Complicações Infeciosas	57 (11,3%)
Pneumonia	26 (5,1%)
Meningite	16 (3,2%)
Infecção trato urinário	13 (2,6%)
Infecção ferida cirúrgica	4 (0,8%)
Sinusite	5 (0,9%)
Infecção cateter venoso central	2 (0,4%)
Mais de um tipo infecção	10 (1,9%)
Óbito	15 (3,0 %)

Os pacientes que evoluíram com complicações infecciosas no pós-operatório tiveram maiores valores glicêmicos nos momentos estudados em relação aos pacientes que não apresentaram infecção. Os valores de glicemia no período pré-operatórios foram semelhantes nos dois grupos (Tabela 4).

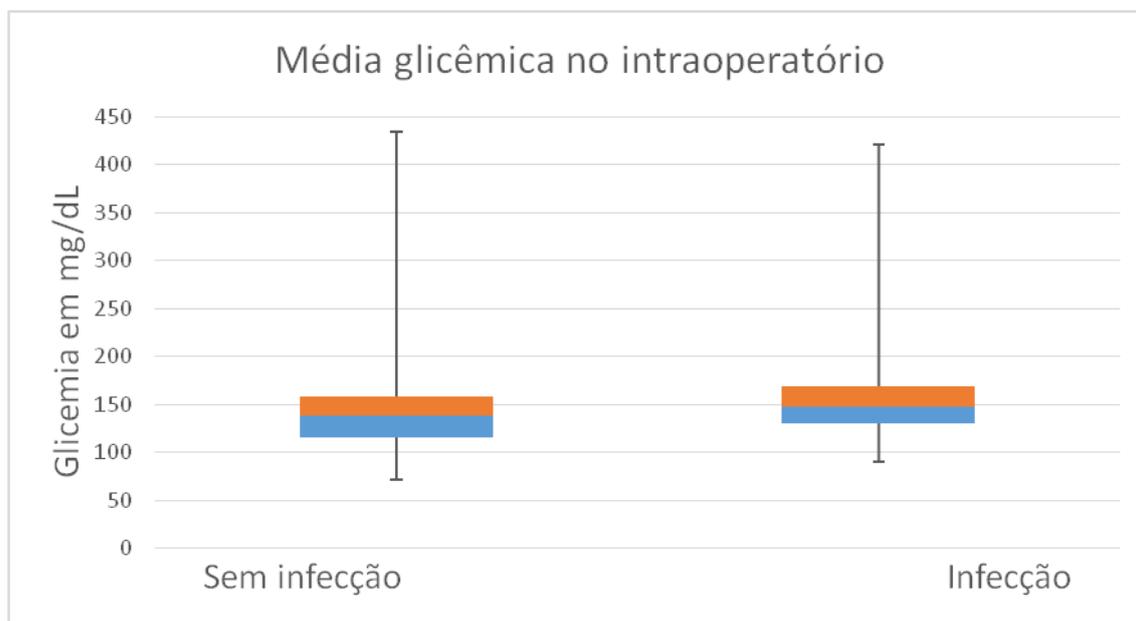
**Tabela 4.** Medianas e quartis da glicemia perioperatória (mg/dL) conforme ocorrência de infecção no pós-operatório

MOMENTO PERIOPERATÓRIO	GLICEMIA CONFORME INFEÇÃO		P
	NÃO	SIM	
Pré-operatório	88 (80-97)	91 (79-100)	0,476
Valor médio do intraoperatório	138 (114-158)	148 (130-169)	<b>0,016</b>
Admissão na UTI	148 (125-176)	175 (144-196)	<b>&lt; 0,001</b>
Valor médio do 1º dia pós-operatório	139 (125-156)	152 (134-165)	<b>0,001</b>
Pico glicêmico do 1º dia pós-operatório	167 (146-198)	188 (162-213)	<b>0,001</b>
Variação glicêmica do 1º DPO	54 (37-79)	66 (42-99)	<b>0,036</b>

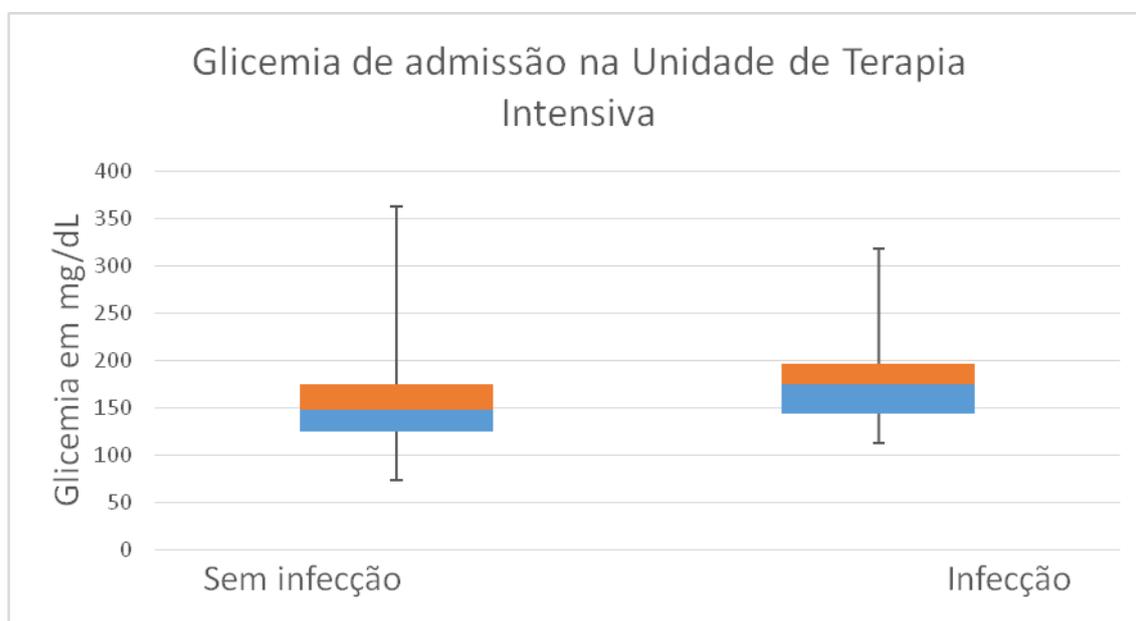
\* Comparação entre grupos pelo teste de Mann-Whitney



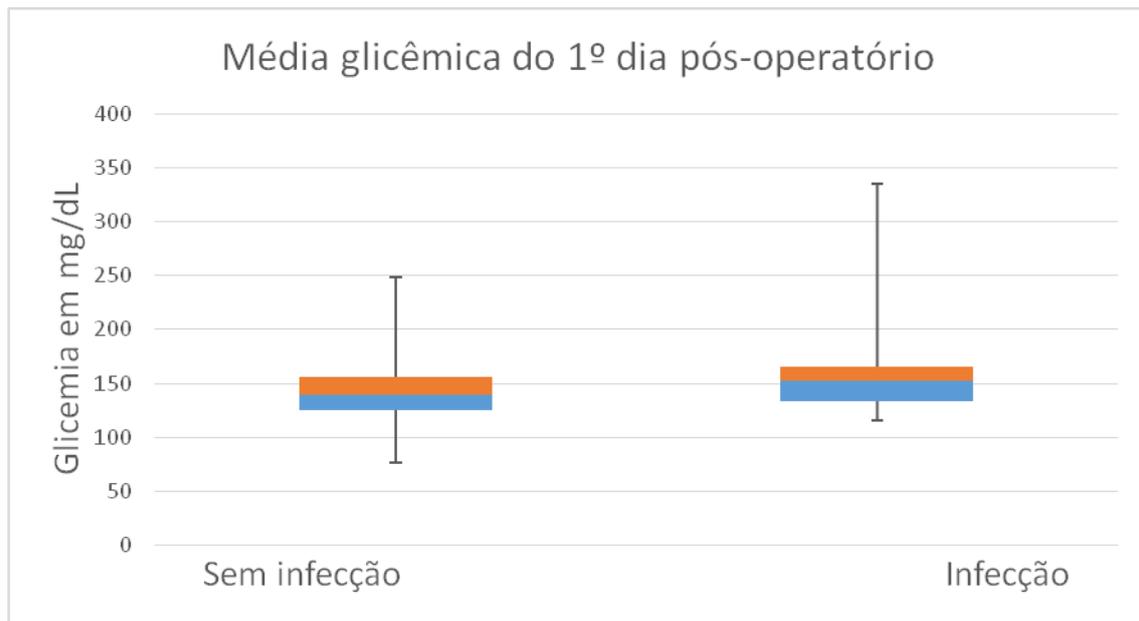
**Gráfico 1.** Boxplot da glicemia pré-operatória conforme ocorrência de infecção.



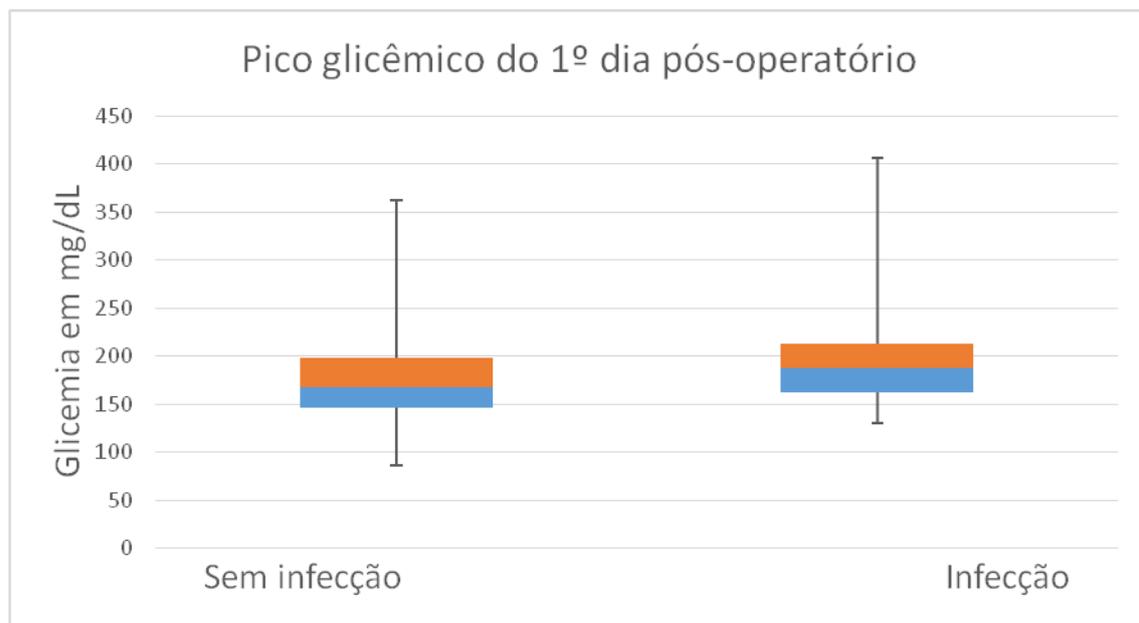
**Gráfico 2.** *Boxplot* do valor médio da glicemia no intraoperatório.



**Gráfico 3.** *Boxplot* da glicemia da admissão na Unidade de Terapia Intensiva.



**Gráfico 4.** Boxplot da média glicêmica do 1º dia pós-operatório.



**Gráfico 5.** Boxplot do maior valor da glicemia (pico glicêmico) no 1º dia pós-operatório.

A tabela 5 apresenta a incidência de hiperglicemia nos momentos estudados e demonstra que a ocorrência de hiperglicemia é mais frequente no pós-operatório.

**Tabela 5.** Ocorrência de valores maiores ou iguais a 180 mg/dL nas glicemias do perioperatório

<b>MOMENTO PERIOPERATÓRIO</b>	<b>FREQUÊNCIA ABSOLUTA E RELATIVA</b>
Intraoperatório	29 (10,8%) †
Admissão na UTI	123 (24,4%) ‡
Média glicêmica do 1º DPO	45 (8,9%) ‡
Pico glicêmico do 1º DPO	198 (39,2%) ‡

† n= 267 pacientes

‡ n= 505 pacientes

Foram identificados, por meio de análise univariável, como fatores associados a infecção no pós-operatório: a presença de comorbidades, uso prévio de corticosteroides, transfusão de hemoderivados e uso de drogas vasoativas no intraoperatório, duração da cirurgia  $\geq 210$  minutos e implante de derivação ventricular externa. Valores de glicemia na admissão na UTI  $\geq 180$ mg/dL e pico glicêmico no 1º DPO  $\geq 180$ mg/dL também estiveram associados (Tabela 6).

**Tabela 6.** Análises univariáveis para a ocorrência de infecção no pós-operatório conforme idade; comorbidades; uso prévio de corticosteroide; hipotermia, transfusão sanguínea, uso de drogas vasoativas e manitol no intraoperatório; duração da cirurgia; derivação ventricular externa; valores glicêmicos  $\geq 180$ mg/dL no perioperatório e variação glicêmica  $\geq 80$ mg/dL no 1º dia pós-operatório (razão de chances [odds ratio], intervalo de confiança e valor de p)

VARIÁVEL	INFECÇÃO PÓS-OPERATÓRIA		
	Razão de chances	IC 95%	p
Idade $\geq 65$ anos	1,52	0,70-3,30	0,282
Comorbidade	2,05	1,01-4,18	<b>0,047</b>
Uso prévio de corticosteroide	1,88	1,04-3,38	<b>0,035</b>
Hipotermia no intraoperatório	1,81	0,94-3,52	0,076
Transfusão no intraoperatório	8,82	2,97-26,17	<b>&lt;0,001</b>
Drogas vasoativas no intraoperatório	2,00	1,15-3,48	<b>0,014</b>
Uso de manitol no intraoperatório	1,66	0,86-3,19	0,127
Uso de corticosteroide no intraoperatório	2,26	0,68-7,50	0,182
Duração da cirurgia $\geq 210$ minutos	4,07	2,31-7,18	<b>&lt;0,001</b>
Derivação ventricular externa	5,80	2,99-11,24	<b>&lt;0,001</b>
Glicemia intraoperatória $\geq 180$ mg/dL	2,17	0,84-5,59	0,107
Glicemia admissão UTI $\geq 180$ mg/dL	1,69	1,10-3,54	<b>0,021</b>
Média glicêmica no 1º DPO $\geq 180$ mg/dl	0,98	0,37-2,59	0,969
Pico glicêmico $\geq 180$ mg/dL	2,03	1,15-3,49	<b>0,014</b>
Variação glicêmica $\geq 80$ mg/dl 1º DPO	1,70	0,95-3,05	0,075

Em análise multivariável a ocorrência de glicemia  $\geq 180$ mg/dL no momento de admissão na UTI e pico glicêmico  $\geq 180$ mg/dL no 1º DPO não foram considerados fatores de risco independentes para ocorrência de infecção. A presença de comorbidades, transfusão de hemoderivados e uso de drogas vasoativas no intraoperatório, duração da cirurgia  $\geq 210$  minutos e implante de derivação ventricular externa mantiveram associação com infecção pós-operatória (Tabela 7).

**Tabela 7.** Análise de regressão logística binária multivariável para ocorrência de infecção conforme ocorrência de comorbidade, uso prévio de corticoide, transfusão intraoperatória de hemoderivados, uso de drogas vasoativas durante a cirurgia, duração de cirurgia acima de 210 minutos, implante de derivação ventricular externa e glicemia  $\geq 180$ mg/dL na admissão da UTI e no 1º dia pós-operatório (razão de chances [odds ratio], intervalo de confiança e valor de p)

VARIÁVEL	INFECÇÃO NO PÓS-OPERATÓRIO		
	Razão de Chances	IC 95%	p
Comorbidade	2,46	1,09-5,55	<b>0,029</b>
Uso prévio de corticosteroide	1,76	0,92-3,38	0,086
Transfusão intraoperatória de hemoderivados	4,33	1,27-14,76	<b>0,019</b>
Drogas vasoativas	1,86	1,01-3,44	<b>0,047</b>
Tempo cirúrgico > 210 minutos	2,18	1,12-4,24	<b>0,022</b>
Derivação ventricular externa	5,00	2,23-11,18	<b>&lt; 0,001</b>
Glicemia admissão UTI $\geq 180$ mg/dL	0,88	0,36-2,17	0,789
Pico glicêmico $\geq 180$ mg/dL no 1º DPO	1,48	0,64-3,43	0,357

Os pacientes que desenvolveram infecção no pós-operatório permaneceram mais tempo internados na UTI e no hospital e tiveram uma maior taxa de óbito em relação aos pacientes que não apresentaram infecção (Tabela 8).

**Tabela 8.** Taxa de óbito e tempos de internamento hospitalar e na Unidade de Terapia Intensiva conforme ocorrência de infecção pós-operatória

VARIÁVEL	INFECÇÃO PÓS-OPERATÓRIA		
	Não	Sim	p
Tempo de internamento hospitalar (dias) *	5 (4-7)	26 (15-42)	< 0,001
Tempo de internamento na UTI (dias) *	2 (2-3)	5 (3-10)	< 0,001
Óbito †	1,6%	14,0%	< 0,001

\* Dados expressos em medianas e quartis. Comparação entre grupos pelo teste de Mann-Whitney.

† Dados expressos em frequência relativa. Comparação entre grupos pelo teste exato de Fisher.

O tipo de anestesia empregada determinou diferença nas medianas dos valores glicêmicos no intraoperatório e no momento da admissão na UTI, com menores valores nos pacientes anestesiados pela técnica anestesia venosa total em relação ao anestesiados sob anestesia geral balanceada (inalatória). Nos outros momentos estudados não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (Tabela 9).

**Tabela 9.** Medianas e quartis da glicemia perioperatória (mg/dL) conforme tipo de anestesia (inalatória vs venosa)

MOMENTO PERIOPERATÓRIO	GLICEMIA CONFORME TIPO DE ANESTESIA		P
	INALATÓRIA	VENOSA	
Pré-operatório	89 (80-99)	87 (80-96)	0,585
Valor médio do intraoperatório	141 (121-161)	130 (103-155)	<b>0,007</b>
Admissão na UTI	154 (131-185)	140 (116-164)	<b>&lt; 0,001</b>
Valor médio do 1º dia pós-operatório	142 (127-158)	137 (122-155)	<b>0,119</b>
Pico glicêmico do 1º dia pós-operatório	172 (148-203)	165 (146-193)	<b>0,085</b>
Variação glicêmica do 1º DPO	57 (38-84)	51 (33-75)	<b>0,083</b>

\* Comparação entre grupos pelo teste de Mann-Whitney.

O tempo de internamento na UTI e no hospital assim como a taxa de óbito foram semelhantes entre os pacientes que apresentaram ou não pico glicêmico  $\geq 180\text{mg/dL}$  no 1º DPO, como apresentado na tabela 10.

**Tabela 10.** Taxa de óbito e tempos de internamento hospitalar e na Unidade de Terapia Intensiva conforme ocorrência de pico glicêmico  $\geq 180\text{mg/dL}$  no pós-operatório

VARIÁVEL	Pico glicêmico $\geq 180\text{ mg/dL}$		P
	Não	Sim	
Tempo de internamento hospitalar (dias) *	5 (4 / 7)	5 (4 / 8)	0,586
Tempo de internamento na UTI (dias) *	2 (2 / 3)	2 (2 / 4)	0,163
Óbito †	2,0%	4,5%	0,111

\* Dados expressos em medianas e quartis. Comparação entre grupos pelo teste de Mann-Whitney.

† Dados expressos em frequência relativa. Comparação entre grupos pelo teste exato de Fisher.

## 5 DISCUSSÃO

Realizou-se estudo de coorte retrospectiva avaliando o efeito da hiperglicemia perioperatória na evolução de pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva para ressecção de tumor cerebral. Contrariando a hipótese da pesquisa, não houve associação entre hiperglicemia perioperatória e complicações infecciosas nesses pacientes, após uma análise com outras variáveis reconhecidamente relacionadas a um maior risco de infecção.

O interesse sobre elevação dos níveis glicêmicos em pacientes graves e sem diagnóstico prévio de diabetes mellitus aumentou a partir de 2001 após publicação de um estudo no *The New England Journal of Medicine* por Van den Berghe et al.<sup>29</sup> Nesse estudo, envolvendo 1.548 pacientes admitidos na unidade terapia intensiva, na sua maioria no pós-operatório de cirurgia cardíaca, os autores compararam duas estratégias de controle dos níveis glicêmicos com administração de insulina venosa (controle intensivo - 80 a 110mg/dL e controle convencional 180-200mg/dL). Eles demonstraram uma redução de mortalidade e morbidade no grupo submetido a um controle intensivo dos níveis glicêmicos. Apesar do estudo ter sido realizado em apenas um hospital e com um grupo específico de pacientes, os seus resultados influenciaram de forma significativa a maneira de realizar o controle glicêmico em unidades de terapia intensiva em vários países. Posteriormente, o controle intensivo dos níveis glicêmicos passou a ser aplicado também no intraoperatório. Uma das críticas a esse estudo é que no grupo controle eram permitidos valores glicêmicos mais elevados do que os recomendados.

Em seguida, um grande ensaio clínico multicêntrico conhecido como NICE-SUGAR foi realizado em 42 hospitais envolvendo pacientes graves, cirúrgicos e clínicos, e comparou as duas estratégias de controle glicêmico: restritiva intensiva, semelhantes ao realizado por van den Berghe et al.<sup>29</sup> e conservadora, mantendo níveis glicêmicos abaixo de 180mg/dL. Nesse estudo, o grupo de controle restrito, ou intensivo, apresentou maior taxa de mortalidade

em 90 dias e uma maior incidência de hipoglicemia do que o grupo tratado de forma conservadora<sup>30</sup>. Estes resultados demonstraram que é importante rever os limites aceitáveis de glicemia e não generalizar resultados encontrados em um grupo específico para todos os pacientes cirúrgicos.

Nos últimos anos, diversos artigos demonstraram associação entre hiperglicemia induzida por estresse e morbimortalidade em pacientes cirúrgicos<sup>20-24,27,31</sup>. Em neurocirurgia a maioria dos estudos foram realizados em pacientes graves, vítimas de traumatismo cranioencefálico (TCE) ou acidente vascular cerebral (AVC), situações de estresse agudo, com deflagração de intensa resposta neuroendócrino e metabólica. Nesses estudos a ocorrência de hiperglicemia no perioperatório esteve associada a um desfecho clínico desfavorável<sup>26,28</sup>. Diferentemente, o presente estudo avaliou o comportamento dos níveis glicêmicos apenas em pacientes que foram submetidos à neurocirurgia eletiva. Esta coorte foi constituída por pacientes adultos, não diabéticos e com diagnóstico de tumor cerebral. A maioria dos pacientes tinha menos de 60 anos e predominou o sexo feminino. Cerca de 70% dos pacientes tinham alguma comorbidade, sendo hipertensão arterial e obesidade as mais frequentes.

Outro estudo desenvolvido a partir de um grande banco de dados americano avaliou uma coorte de 11.510 pacientes submetidos à craniotomia para tratamento de tumor cerebral. A mediana da idade foi cerca de 10 anos a mais, predominou o sexo feminino e a hipertensão arterial foi a enfermidade associada mais frequente<sup>32</sup>.

Diversos valores de glicemia vêm sendo empregados para o diagnóstico de hiperglicemia no perioperatório, desde 120mg/dL até valores acima de 200mg/dL<sup>19-21,33</sup>. No presente estudo considerou-se como ponte de corte valores maiores ou iguais a 180mg/dL, o mesmo atribuído por outros autores<sup>33</sup>.

A Sociedade Americana de Diabetes publicou um consenso sobre controle glicêmicos em pacientes internados e orientou início de tratamento a partir de valores de glicemia maiores que 180 mg/dL<sup>34</sup>. Alguns artigos que

avaliaram pacientes neurocirúrgicos sugerem manter glicemias na faixa entre 140-180mg/dL, considerada uma faixa segura de glicemia, e evitar a hipoglicemia, muito deletéria ao sistema nervoso central em pacientes com enfermidades neurológicas<sup>35,36</sup>.

Na atual pesquisa encontrou-se taxa de infecção pós-operatória de 11,3%, sendo a pneumonia, a meningite e ITU as infecções mais frequentes. Infecção na ferida cirúrgica foi pouco frequente na amostra. Em todos os pacientes foi administrado antibiótico profilático conforme protocolo institucional, um dos principais fatores de proteção para infecção de ferida cirúrgica<sup>37</sup>. As taxas de infecção no pós-operatório de pacientes submetidos à neurocirurgia variam muito de acordo com os tipos de cirurgias incluídas na amostra. Porém, as infecções mais comuns são semelhantes as encontradas nesse estudo.

Dasenbrock et al.<sup>32</sup> avaliaram 11.510 pacientes submetidos à craniotomia para ressecção tumor cerebral, sendo que desses 5,7% eram procedimentos de emergência. Os autores encontraram taxas de pneumonia, ITU e infecção de ferida cirúrgica de 1,2%, 1,6% e 2,2%, respectivamente.

Kourbeti et al.<sup>38</sup> realizaram estudo prospectivo para definir a prevalência de infecção em 239 pacientes submetidos à craniotomia (49,7% eram vítimas de TCE). O estudo demonstrou a ocorrência de pneumonia em 22%, meningite em 4,8%, infecção da ferida cirúrgica em 9% dos pacientes e taxas de infecção mais elevadas que as encontradas no atual estudo. Tal fato pode ser explicado pelo alto número de vítimas de TCE na coorte de Kourbeti et al. Tais pacientes apresentam maiores riscos de complicações, inclusive infecciosas, do que os pacientes submetidos a procedimentos eletivos.

Cusimano et al.<sup>39</sup> conduziram uma revisão sistemática avaliando os motivos de readmissão após neurocirurgia e encontraram que as complicações infecciosas como pneumonia, ITU e infecção da ferida cirúrgica foram as principais causas de readmissão.

Dickinson et al.<sup>40</sup> publicaram revisão de 362 pacientes com diagnóstico de glioblastoma submetidos à biópsia ou ressecção e encontraram que 29,4% das causas de readmissão hospitalar em 30 dias foram as complicações infecciosas.

Apesar de alguma variação nas taxas de infecção após neurocirurgia, a ocorrência de infecção pós-operatória em pacientes está associada ao maior tempo de internamento hospitalar, assim como ao aumento da morbidade e dos custos hospitalares<sup>10,41</sup>.

No presente estudo, os fatores de risco independentes para a ocorrência de infecção no período pós-operatório foram: presença de comorbidades, tempo cirúrgico prolongado, transfusão de hemoderivados no intraoperatório e implante de drenagem ventricular externa. O emprego de corticosteroides no pré-operatório e no intraoperatório na amostra não foi associado a risco aumentado de infecção.

Shinoura et al.<sup>42</sup> avaliaram 139 pacientes submetidos à craniotomia para ressecção de tumor cerebral e observaram uma taxa de infecção pós-operatória de 7,9% e os fatores de riscos para infecção encontrados foram: idade  $\geq 70$  anos, sexo masculino, fístula liquórica e infecção em tratamento antes do procedimento cirúrgico. Nesse estudo, o uso de corticosteroides também não esteve associado à infecção, mas, diferente dos resultados da atual pesquisa, o tempo cirúrgico prolongado não foi considerado um fator de risco.

Kourbeti et al.<sup>38</sup> estudaram 239 pacientes submetidos à craniotomia por diversas causas. Destes pacientes, 4,8% evoluíram com meningite no pós-operatório. Os fatores de risco para a ocorrência de meningite foram o uso perioperatório de corticosteroides, fístula liquórica e implante de derivação ventricular externa.

Oh et al.<sup>43</sup> realizaram estudo em 464 pacientes submetidos à ressecção de meningioma para determinar os fatores de risco de pneumonia no pós-

operatório e demonstraram em análise multivariável que o aumento da idade, da perda sanguínea e do tempo cirúrgico elevaram o risco de pneumonia.

Na presente pesquisa os resultados demonstraram que valores de glicemia no momento da admissão na UTI  $\geq 180\text{mg/dL}$  e pico glicêmico  $\geq 180\text{mg/dL}$  no 1º DPO foram considerados fatores de risco associados à ocorrência de infecção na análise univariável. Quando essas variáveis foram incluídas em uma análise multivariável com outras já reconhecidas como fatores de risco independentes para infecção pós-operatória, como comorbidades, transfusão intraoperatória, uso drogas vasoativas, tempo cirúrgico prolongado e implante de derivação ventricular externa, os valores glicêmicos  $\geq 180\text{mg/dL}$  não se confirmaram como fatores de risco independente para a ocorrência de infecção pós-operatória.

Hardy et al.<sup>44</sup> em estudo retrospectivo caso controle avaliaram 2.485 pacientes submetidos à craniotomia para ressecção de tumor cerebral. Assim como na presente pesquisa, eles demonstraram, após análise ajustada com duração da cirurgia e aderência a antibiótico terapia profilática, que hiperglicemia pós-operatória não foi um fator de risco para a ocorrência de infecção de ferida cirúrgica.

No atual estudo, a ausência de associação entre hiperglicemia perioperatória e infecção pós-operatória pode ser explicada, em parte, pela média glicêmica encontrada no intraoperatório e no pós-operatório da maioria dos pacientes que evoluíram com infecção. Tais valores encontravam-se em uma faixa de glicemia recomendada para pacientes neurocirúrgicos não diabéticos (glicemias  $< 180\text{mg/dL}$ )<sup>35,36</sup>. Os efeitos deletérios da hiperglicemia poderiam ser pronunciados em valores de glicemias mais elevados.

Os resultados deste estudo demonstraram que os pacientes que evoluem com complicações infecciosas no pós-operatório permanecem mais tempo internados na UTI e no hospital. Dasenbrock et al.<sup>32</sup> avaliaram uma grande coorte de pacientes submetidos à ressecção de tumor cerebral e confirmaram esses resultados, demonstrando que a ocorrência de pneumonia,

ITU ou sepse são fatores de risco para internamento hospitalar prolongado. Nessa pesquisa, analisando todos os pacientes, a mediana de internamento hospitalar foi de 4 dias (interquartis 3-8), resultados semelhantes ao encontrado nesta pesquisa. Outra associação avaliada no presente estudo foi entre hiperglicemia e tempo internamento na UTI e no hospital. Pacientes que apresentaram hiperglicemia no pós-operatório tiveram a mesma mediana de internamento na UTI e no hospital em relação aos pacientes com glicemia menores de 180mg/dL.

Guo et al.<sup>45</sup> estudaram 290 pacientes no pós-operatório de neurocirurgia para tratamento de tumor cerebral e também não encontraram associação entre hiperglicemia (glicemia>200mg/dL) e maior tempo de internação hospitalar.

Nesta presente pesquisa, maiores níveis glicêmicos no intraoperatório e no pós-operatório foram encontrados nos pacientes que evoluíram com infecção. Em estudo anterior realizado pela mesma equipe, também observou-se resultado semelhante em crianças submetidas à ressecção eletiva de tumores cerebrais<sup>46</sup>. Outros autores avaliaram 995 pacientes submetidos a cirurgia geral e vascular e encontraram maiores valores glicêmicos no pós-operatório dos pacientes que apresentaram complicações infecciosas( $142,4 \pm 41,4\text{mg/dL}$  vs  $132,5 \pm 40\text{mg/dL}$ ;  $p = 0.009$ )<sup>21</sup>.

Na amostragem da pesquisa atual, apenas 10,8% dos pacientes apresentaram hiperglicemia no intraoperatório (valores glicêmicos  $\geq 180\text{mg/dL}$ ). Não foram encontrados nos prontuários de cinquenta por cento dos pacientes os valores de glicemia no intraoperatório, o que pode ser explicado pela perda de dados ou por ausência de avaliação dos níveis glicêmicos pelos anestesiólogistas, principalmente nos primeiros anos do estudo. O controle glicêmico intraoperatório em pacientes jovens e não diabéticos ainda não era rotina entre os anestesiólogistas, mesmo em cirurgias de grande porte como as neurocirurgias.

O emprego de insulina no intraoperatório foi realizado em apenas 1% dos pacientes, demonstrando a tolerância dos anesthesiologistas para valores glicêmicos mais elevados. Um dos motivos para a baixa utilização de insulina no intraoperatório é o temor da hipoglicemia e seus efeitos deletérios ao sistema nervoso central. Os sinais e sintomas de hipoglicemia são mascarados em paciente sob anestesia geral, dificultando o diagnóstico<sup>16,36</sup>. Nenhum paciente envolvido no estudo teve diagnóstico de hipoglicemia.

Nas primeiras 24 horas do período pós-operatório, 39% dos pacientes apresentaram hiperglicemia. Essa elevada ocorrência pode ser explicada pelo porte cirúrgico deste tipo de cirurgia. A deflagração de uma resposta metabólica intensa, com conseqüente resistência ao efeito da insulina, associada ao uso de corticosteroides no perioperatório são as principais justificativas para este evento. Diferentemente do intraoperatório, a dosagem de glicemias é rotineiramente empregada na Unidade de Terapia Intensiva. Todos os pacientes do estudo tiveram pelo menos quatro coletas de glicemia nas primeiras 24h.

Os benefícios da administração dos corticosteroides para redução do edema peritumoral e melhorar sintomas neurológicos estão bem estabelecidos, porém o seu uso crônico está associado a vários efeitos adversos como fácies cushingoide, miopatias, estrias, insônia, distúrbios psiquiátricos e osteoporose<sup>47</sup>. Um dos principais efeitos colaterais dos corticosteroides é a elevação dos níveis glicêmicos, principalmente por estimular a gliconeogênese hepática<sup>48</sup>.

Lukins et al.<sup>49</sup> estudaram os efeitos da dexametasona nos níveis glicêmicos em pacientes submetidos à craniotomia. Dividiram os pacientes em três grupos: grupo P (administração anterior de corticosteroides no pré-operatório com dose adicional após indução anestésica), grupo I (administração de corticosteroides apenas após indução anestésica) e grupo N (não administração de corticosteroides no perioperatório). Houve maior elevação dos níveis glicêmicos nas primeiras 12 horas após a indução anestésica nos pacientes do grupo I, pacientes que fizeram uso de

dexametasona apenas no intraoperatório. Na coorte atual a maioria dos pacientes (65%) estaria incluída neste grupo I, ou seja, pacientes mais suscetíveis aos efeitos agudos dos corticosteroides nos níveis glicêmicos.

No presente estudo os pacientes foram anestesiados com anestesia geral balanceada ou anestesia venosa total. Os pacientes submetidos à craniotomia, sob anestesia venosa total, tiveram menores valores glicêmicos no intraoperatório e no momento da admissão na UTI do que os pacientes sob anestesia geral balanceada. Não houve diferenças entre os grupos em relação ao pico e médias glicêmicas no 1º DPO.

Schricker et al.<sup>13</sup> realizaram estudo comparando os níveis glicêmicos em pacientes submetidos à cirurgia de abdomen inferior sob anestesia geral balanceada (GB) ou anestesia venosa total (AVT). Semelhante aos resultados obtidos na atual coorte, encontraram menores valores de glicemias no intraoperatório nos pacientes que foram anestesiados com a técnica de AVT. Após duas horas do final da cirurgia os valores glicêmicos eram semelhantes. Os agentes halogenados interferem na liberação de insulina pancreática por meio da inibição de canais de potássio nas células beta, favorecendo a elevação dos níveis glicêmicos<sup>14,50,51</sup>.

Uma limitação comum nos estudos retrospectivos é a falta de controle sobre as variáveis e a perda de dados. Não havia, no período do estudo, padronização das coletas glicêmicas no intraoperatório e no pós-operatório. Este trabalho foi realizado em uma população específica de pacientes neurocirúrgicos, em um único hospital terciário. Estes resultados precisam ser confirmados com estudos prospectivos e multicêntricos.

## 6 CONCLUSÕES

Após análise dos resultados, conclui-se que:

- Não houve associação entre a ocorrência de hiperglicemia perioperatória e infecção pós-operatória em pacientes adultos, não diabéticos, submetidos à ressecção eletiva de tumores cerebrais.
- A incidência de glicemia  $\geq 180\text{mg/dL}$  foi de 10,8% no intraoperatório e de 39,2% no primeiro dia do pós-operatório.
- Os pacientes que evoluíram com infecção no pós-operatório apresentaram maiores valores de glicemia no intraoperatório e pós-operatório.
- Os pacientes que apresentaram infecção no pós-operatório apresentaram maior tempo de internamento na UTI e no hospital e maior taxa de óbito.
- Os pacientes que apresentaram pico glicêmico  $\geq 180\text{mg/dL}$  no 1º DPO não tiveram maior tempo de internamento na UTI e no hospital.
- Anestesia venosa total reduziu os valores de glicemia no intraoperatório e no momento da admissão na UTI.

## 7 REFERÊNCIAS

1. Ostrom QT, Gittleman H, Chen Y, Wolinsky Y, Barnholtz-Sloan J. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro Oncol.* 2015;17:iv1-iv62.
2. Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva (INCA) - Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. 2016. 124 p. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>
3. Perkins A, Liu G. Primary Brain Tumors in Adults: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2016;93(3):211-19.
4. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803-20.
5. Ricard D, Idbah A, Ducray F, Lahutte M, Hoang-Xuan K, Delattre JY. Primary brain tumours in adults. *Lancet.* 2012;379:1984–96.
6. Jacobs AH, Kracht LW, Gossmann A, Rürger MA, Thomas AV, Thiel A, et al. Imaging in neurooncology. *NeuroRx.* 2005;2(2):333–47.
7. Chang SM, Parney IF, McDermott M, Barker FG, Schmidt MH, Huang W, et al. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. *J Neurosurg.* 2003;98(6):1175–81.
8. Walaszeb M. The analysis of the occurrence of nosocomial infections in the neurosurgical ward in the District hospital from 2003 to 2012. *Przegl Epidemiol.* 2015;69:507–14.
9. De La Garza-Ramos R, Kerezoudis P, Tamargo RJ, Brem H, Huang J, Bydon M. Surgical complications following malignant brain tumor surgery: An analysis of 2002-2011 data. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;140:6–10.
10. O’Keeffe AB, Lawrence T, Bojanic S. Oxford craniotomy infections database: A cost analysis of craniotomy infection. *Br J Neurosurg.* 2012;26:265–9.
11. Akhtar S, Barash PG, Inzucchi SE. Scientific principles and clinical implications of perioperative glucose regulation and control. *Anesth Analg.* 2010;110(2):478–97.

12. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin.* 2001;17(1):107–24.
13. Schricker T, Carli F, Schreiber M, Wachter U, Geisser W, Lattermann R, et al. Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2000;90(2):450–5.
14. Tanaka T, Nabatame H, Tanifuji Y. Insulin secretion and glucose utilization are impaired under general anesthesia with sevoflurane as well as isoflurane in a concentration-independent manner. *J Anesth.* 2005;19(4):277–81.
15. Ljungqvist O, Nygren J, Soop M, Thorell A. Metabolic perioperative management: novel concepts. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(4):295–9.
16. Bilotta F, Giovannini F, Caramia R, Rosa G. Glycemia management in neurocritical care patients: a review. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009;21(1):2–9.
17. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci.* 2016;351(2):201–11.
18. Blondet JJ, Beilman GJ. Glycemic control and prevention of perioperative infection. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(4):421–7.
19. McGirt MJ, Woodworth GF, Brooke BS, Coon AL, Jain S, Buck D, et al. Hyperglycemia independently increases the risk of perioperative stroke, myocardial infarction, and death after carotid endarterectomy. *Neurosurgery.* 2006;58(6):1066–72.
20. Buehler L, Fayfman M, Alexopoulos AS, Zhao L, Farrokhi F, Weaver J, et al. The impact of hyperglycemia and obesity on hospitalization costs and clinical outcome in general surgery patients. *J Diabetes Complications.* 2015;29(8):1177–82.
21. Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, Steinberg J, Panizales MT, Zinner M, et al. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. *Ann Surg.* 2008;248(4):585–91.
22. Won EJ, Lehman EB, Geletzke AK, Tangel MR, Matsushima K, Brunke-Reese D, et al. Association of postoperative hyperglycemia with outcomes among patients with complex ventral hernia repair. *JAMA Surg.* 2015;150(5):433–40.
23. Richards JE, Hutchinson J, Mukherjee K, Jahangir AA, Mir HR, Evans JM, et al. Stress hyperglycemia and surgical site infection in stable nondiabetic adults with orthopedic injuries. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(4):1070–5.

24. Székely A, Levin J, Miao Y, Tudor IC, Vuylsteke A, Ofner P, et al. Impact of hyperglycemia on perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(2):430–437.
25. Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB, Umpierrez GE, Dellinger EP, Farrokhi ET, et al. Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes. *Ann Surg.* 2015;261(1):97–103.
26. Lam AM, Winn HR, Cullen BF, Sundling N. Hyperglycemia and neurological outcome in patients with head injury. *J Neurosurg.* 1991;75(4):545–51.
27. Pecha T, Sharma D, Hoffman NG, Sookplung P, Curry P, Vavilala MS. Hyperglycemia during craniotomy for adult traumatic brain injury. *Anesth Analg.* 2011;113(2):336–42.
28. McGirt MJ, Woodworth GF, Ali M, Than KD, Tamargo RJ, Clatterbuck RE. Persistent perioperative hyperglycemia as an independent predictor of poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2007;107(6):1080–5.
29. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive Insulin Therapy in critically Ill Patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):69–75.
30. Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, et al. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients The NICE-SUGAR Study Investigators\*. *N Engl J Med.* 2009;369(13):1283–97.
31. Liu H, Liu Z, Jiang B, Ding X, Huo L, Wan X, et al. Prognostic significance of hyperglycemia in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mol Neurobiol.* 2016;53(3):1654–60.
32. Dasenbrock HH, Liu KX, Devine CA, Chavakula V, Smith TR, Gormley WB, et al. Length of hospital stay after craniotomy for tumor: a National Surgical Quality Improvement Program analysis. *Neurosurg Focus.* 2015;39:1–17.
33. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello F, Than K, Ruiz AJ, et al. Persistent outpatient hyperglycemia is independently associated with decreased survival after primary resection of malignant brain astrocytomas. *Neurosurgery.* 2008;63(2):286–91.
34. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1119–31.
35. Bilotta F, Rosa G. Glucose management in the neurosurgical patient: are we yet any closer? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(5):539–43.

36. Godoy DAN, Di Napoli M, Biestro A, Lenhardt R. Perioperative glucose control in neurosurgical patients. *Anesthesiol Res Pract*. 2012;2012:1-13.
37. Korinek AM, Golmard JL, Elcheick A, Bismuth R, van Effenterre R, Coriat P, et al. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a critical reappraisal of antibiotic prophylaxis on 4,578 patients. *Br J Neurosurg*. 2005;19(2):155–62.
38. Kourbeti I, Vakis A, Ziakas P, Samonis G. Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis. *J Neurosurg*. 2014;24:1–7.
39. Cusimano MD, Pshonyak I, Lee MY, Ilie G. A systematic review of 30-day readmission after cranial neurosurgery. *J Neurosurg*. 2016;21:1–11.
40. Dickinson H, Carico C, Nuno M, Mukherjee D, Ortega A, Black KL, et al. Unplanned readmissions and survival following brain tumor surgery. *J Neurosurg*. 2015;122(1):61–8.
41. Davies BM, Jones A, Patel HC. Implementation of a care bundle and evaluation of risk factors for surgical site infection in cranial neurosurgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;144:121–5.
42. Shinoura N, Yamada R, Okamoto K, Nakamura O. Early prediction of infection after craniotomy for brain tumours. *Br J Neurosurg*. 2004;18(6):598–603.
43. Oh T, Safaee M, Sun MZ, Garcia RM, McDermott MW, Parsa AT, et al. Surgical risk factors for post-operative pneumonia following meningioma resection. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;118:76–9.
44. Hardy SJ, Nowacki AS, Bertin M, Weil RJ. Absence of an association between glucose levels and surgical site infections in patients undergoing craniotomies for brain tumors. *J Neurosurg*. 2010;113(2):161–6.
45. Guo Y, Chandran S, Palmer JL, Bruera E. The influence of hyperglycemia and other clinical variables on rehabilitation and hospital length of stay after neurosurgery in patients with cancer. *Am J Hosp Palliat Care*. 2011;28(2):90–3.
46. Filho NO, Alves RL, Fernandes AT, Castro FSP, Melo JRT, Módolo NSP. Association of increased morbidity with the occurrence of hyperglycemia in the immediate postoperative period after elective pediatric neurosurgery. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;17(5):625-29.
47. Ryan R, Booth S, Price S. Corticosteroid-use in primary and secondary brain tumour patients: A review. *J Neurooncol*. 2012;106(3):449–59.

- 
48. Roth P, Wick W, Weller M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side-effects. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:597–602.
  49. Lukins MB, Manninen PH. Hyperglycemia in patients administered dexamethasone for craniotomy. *Anesth Analg*. 2005;100(4):1129–33.
  50. Palermo NE, Gianchandani RY, McDonnell ME, Alexanian SM. Stress Hyperglycemia During Surgery and Anesthesia: Pathogenesis and Clinical Implications. *Curr Diab Rep*. 2016;16(3):1-7
  51. Tanaka K, Kawano T, Tsutsumi YM, Kinoshita M, Kakuta N, Hirose K, et al. Differential effects of propofol and isoflurane on glucose utilization and insulin secretion. *Life Sci*. 2011;88:96–103.

## Apêndice 1

**FICHA COLETA DE DADOS****CONDIÇÕES PRÉ-OPERATÓRIAS**

Data: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_ Atendimento: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ Sexo:  Masc  Fem

Diagnóstico pré-operatório: \_\_\_\_\_

Diagnóstico Histológico: \_\_\_\_\_

Medicações em uso:  corticoide  anticonvulsivante  insulina Outras \_\_\_\_\_**Comorbidades:**Diabetes mellitus:  Sim  NãoPneumopatias:  Sim  NãoInfecção em tratamento:  Sim  NãoHipertensão:  Sim  NãoCardiopatias:  Sim  NãoEpilepsia:  Sim  Não Outras \_\_\_\_\_

Exames laboratoriais ( Pré-operatório): Glicemia: \_\_\_\_mg/dl

## INTRAOPERATÓRIO

**Tipo Anestesia:**  Geral      **Hora início:** \_\_\_\_\_

Posicionamento:  D dorsal  D ventral  lateral  sentada  não disponível

Localização do tumor:  parietal  frontal  occipital  fossa posterior  base crânio

temporal  outra: \_\_\_\_\_

Manta térmica:  sim  não

Hipotermia ( $\leq 35$ ):  sim  não  não disponível

**Antibioticoprofilaxia :**  sim  não

**Monitorização:**  PAM  CVC

**Corticóide no intraoperatória:**  sim  não

**Uso de insulina:**  Sim  Não

**Uso de solução glicosada:**  Sim  Não

**Uso de manitol:**  Sim  Não

**Anestésico de manutenção:**  Sevoflurano  Isoflurano  Halothano  Cetamina  Propofol

**Opióide:**  Fentanil  Sufentanil  Remifentanil  Nenhum

**Bloqueador neuro-muscular:**  Rocurônio  Atracúrio  Ciatracúrio  Pancurônio  Vecurônio

**Utilização de Hemoderivados:**  Sim  Não  Conc hemácias  Plasma  Crio  Plaquetas

**Uso drogas vasoativas (nora, dobutamina, dopamina, nipride) :**  sim  não

**Duração total da anestesia (min):** \_\_\_\_\_ **Duração da cirurgia(min):** \_\_\_\_\_

### Exames do Intra-Operatório:

**Glicemia :** número medidas: \_\_\_\_\_

**Lactato:** número medidas: \_\_\_\_\_

Valores Obtidos:    /    /    /    /    /

Valores Obtidos:    /    /    /    /    /

Maior valor: \_\_\_\_ Menor valor: \_\_\_\_

Maior valor: \_\_\_\_ Menor valor: \_\_\_\_

**Hipoglicemia:**  sim  não

**PÓS-OPERATÓRIO**

**Ventilação mecânica (>12h):**  Sim  Não

**Tempo de internamento na UTI (dias):** \_\_\_\_\_ **no hospital (dias):** \_\_\_\_\_

**Glicemia** – Admissão: \_\_\_\_\_

**Lactato**- Admissão: \_\_\_\_\_

1ºDPO (24h) - Número medidas: \_\_\_\_\_

Número medidas: \_\_\_\_\_

Maior valor: \_\_\_\_\_ menor valor: \_\_\_\_\_

Maior valor: \_\_\_\_\_ menor valor: \_\_\_\_\_

Valores Obtidos: / / / / /

Valores Obtidos: / / / / /

**DVE no POI:**  sim  não

**Complicações Infeciosas (até alta ou 30 dias):**  Sim  Não

Meningite  infecção ferida cirúrgica

pneumonia  infecção urinária

infecção CVC  outra: \_\_\_\_\_

**ÓBITO**  Sim  Não