



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Efeito de dois protocolos de controle glicêmico diferentes sobre a disfunção cognitiva após cirurgia de revascularização do miocárdio



Pinar Kurnaz^{a,*}, Zerrin Sungur^a, Emre Camci^a, Nukhet Sivrikoz^a, Gunseli Orhun^a, Mert Senturk^a, Omer Sayin^a, Emin Tireli^b e Hakan Gurvit^c

^a Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Department of Anesthesiology, Istanbul, Turquia

^b Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Department of Cardiac Surgery, Istanbul, Turquia

^c Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Department of Neurology, Istanbul, Turquia

Recebido em 30 de outubro de 2015; aceito em 7 de janeiro de 2016

Disponível na Internet em 27 de fevereiro de 2017

PALAVRAS-CHAVE

Controle glicêmico;
Disfunção cognitiva;
Cirurgia de
revascularização do
miocárdio

Resumo

Introdução: A disfunção cognitiva pós-operatória (DCPO) é um resultado adverso cirúrgico que é mais comum após cirurgias cardíacas abertas. O objetivo deste estudo foi investigar o papel dos níveis de glicose no sangue rigorosamente controlados durante a cirurgia coronariana no declínio cognitivo precoce e tardio.

Métodos: Foram randomizados em dois grupos 40 pacientes acima de 50 anos e submetidos à cirurgia coronariana eletiva. No grupo "controle rigoroso" (GI), a glicemia foi mantida entre 80-120 mg.dL⁻¹; enquanto no grupo "liberal" (GII), variou entre 80-180 mg.dL⁻¹. A bateria de testes neuropsicológicos foi feita três vezes: fase basal, antes da cirurgia e na primeira e 12ª semana de acompanhamento no pós-operatório. DCPO foi definida como uma queda de um desvio padrão da fase basal em dois ou mais testes.

Resultados: Na primeira semana de pós-operatório, os testes neurocognitivos mostraram que 10 pacientes no GI e 11 pacientes no GII apresentaram DCPO. A incidência de DCPO precoce foi semelhante entre os grupos. No entanto, a avaliação tardia revelou que a disfunção cognitiva persistiu em cinco pacientes no GII, enquanto nenhum paciente foi classificado como cognitivamente prejudicado no GI ($p=0,047$).

Conclusão: Sugerimos que o controle glicêmico rigoroso no perioperatório de cirurgia coronariana pode desempenhar um papel na prevenção da deterioração cognitiva persistente.

© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: pkurnaz@hotmail.com (P. Kurnaz).

KEYWORDS

Glucose control;
Cognitive
dysfunction;
Coronary artery
bypass surgery

The effect of two different glycemic management protocols on postoperative cognitive dysfunction in coronary artery bypass surgery**Abstract**

Introduction: Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is an adverse outcome of surgery that is more common after open heart procedures. The aim of this study is to investigate the role of tightly controlled blood glucose levels during coronary artery surgery on early and late cognitive decline.

Methods: 40 patients older than 50 years undergoing elective coronary surgery were randomized into two groups. In the "Tight Control" group (GI), the glycemia was maintained between 80 and 120 mg·dL⁻¹ while in the "Liberal" group (GII), it ranged between 80–180 mg·dL⁻¹. A neuropsychological test battery was performed three times: baseline before surgery and follow-up first and 12th weeks, postoperatively. POCD was defined as a drop of one standard deviation from baseline on two or more tests.

Results: At the postoperative first week, neurocognitive tests showed that 10 patients in the GI and 11 patients in GII had POCD. The incidence of early POCD was similar between groups. However the late assessment revealed that cognitive dysfunction persisted in five patients in the GII whereas none was rated as cognitively impaired in GI ($p=0.047$).

Conclusion: We suggest that tight perioperative glycemic control in coronary surgery may play a role in preventing persistent cognitive impairment.

© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A disfunção cognitiva pós-operatória (DCPO) é um comprometimento intelectual relacionado à cirurgia. Pacientes idosos submetidos à cirurgia de grande porte apresentam risco maior de DCPO que abrange uma série de condições clínicas, variam de uma leve dificuldade de concentração a graves problemas de comportamento que podem ser facilmente confundidos com delírio.^{1,2} O problema pode ser transitório, mas também pode persistir por longo período. Na fase inicial, DCPO causa internação prolongada e pode prejudicar a qualidade de vida ao comprometer o período de reabilitação. DCPO também afeta a taxa de mortalidade em longo prazo.^{3,4} Por fim, embora os mecanismos ainda não tenham sido esclarecidos, DCPO é um fator de risco para alterações crônicas e tardias associadas à demência e doença de Alzheimer.⁵

O declínio cognitivo pós-cirurgia cardíaca é mais frequente em comparação com cirurgia não cardíaca de grande porte. A taxa de incidência varia entre 25% e 80%, de acordo com vários estudos.^{6,7} Avanços recentes no tratamento perioperatório, inclusive técnicas cirúrgicas, escolha do anestésico e estratégias de perfusão, diminuíram a taxa de incidência de complicações maiores. Porém, não houve melhoria na frequência de declínio cognitivo após cirurgia cardíaca aberta. A etiologia da DCPO relacionada à cirurgia cardíaca é multifatorial e vários fatores pré- e intraoperatórios estão associados ao distúrbio. Hipoperfusão cerebral devido à microembolização ou hipotensão sistêmica, resposta inflamatória grave à circulação extracorpórea e estímulos cirúrgicos, alterações de temperatura e instabilidade metabólica são os fatores etiológicos mais comuns.^{8,9}

A hiperglicemia induzida por procedimentos de coração aberto provoca uma série de eventos adversos, inclusive arritmias graves, estado de baixo débito e infecções, e

resulta em internação prolongada em unidade de terapia intensiva com retardo da alta hospitalar.^{10,11} O estado hiperglicêmico desencadeado por cirurgia cardíaca também pode ser prejudicial para o cérebro em hipoperfusão e piorar o estado neurológico análogo aos pacientes com acidente vascular cerebral (AVC).¹² A deterioração cognitiva em cirurgia cardíaca pode estar associada e/ou ser agravada pelo "estado diabético" desses pacientes e ser contida, até certo ponto, pelo controle dos níveis de glicose durante o período operatório.

O objetivo do presente estudo foi investigar o papel dos níveis de glicose no sangue rigorosamente controlados durante cirurgia coronariana para evitar a disfunção cognitiva nos períodos imediato e tardio de pós-operatório.

Métodos

Estudo clínico prospectivo, randomizado e duplo-cego. O médico que fez testes neuropsicológicos e os pacientes eram cegados quanto ao manejo glicêmico no período perioperatório.

Os pacientes com mais de 50 anos, função sistólica ventricular esquerda preservada, submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) e com pelo menos o ensino primário foram incluídos no estudo após aprovação do Comitê de Ética da instituição (1571/1405-1409) e obtenção da assinatura de cada paciente em termo de consentimento informado. Os critérios de exclusão foram uso de drogas e alcoolismo, distúrbios graves psiquiátricos e do sistema nervoso central, tratamento antidepressivo importante, estado físico ASA (*American Society of Anesthesiologists*) superior a III, infecção pré-operatória, falência grave de órgãos e cirurgias combinadas ou urgentes.

Além dessas condições médicas, os pacientes com problemas de comunicação devido a graves defeitos de visão e

audição, uso inadequado da língua nativa e sem habilidades de leitura e escrita foram excluídos. Também excluímos os pacientes com escore inferior a 23 no Miniexame do Estado Mental (MMSE) na fase basal para eliminar a população que já apresentava comprometimento cognitivo.

A indução da anestesia foi obtida com fentanil ($10\text{--}15\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), midazolam ($0,1\text{--}0,2\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) e brometo de vecurônio ($0,1\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). Anestesia inalatória com sevoflurano e infusão de fentanil com doses suplementares de brometo de vecurônio foi administrada para manutenção, inclusive o período de circulação extracorpórea. Ventilação mecânica controlada por pressão com FiO_2 de 0,5; nível de pressão inspiratória para obter um volume corrente de $8\ \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$, frequência respiratória para obter uma ETCO_2 de $40\text{--}45\ \text{mmHg}$ e PEEP de $5\ \text{cm H}_2\text{O}$ foram ajustados. Durante a circulação extracorpórea, os pulmões foram passivamente desinsuflados.

Todos os pacientes foram operados pela mesma equipe cirúrgica a 32°C e em nível moderado de hemodiluição (hematócrito: 26-28%). As taxas de fluxo da bomba foram ajustadas para $2,5\ \text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ por m^2 na fase de normotermia e para $2,25\text{--}2,5\ \text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ por m^2 para a fase de hipotermia, durante a qual a pressão arterial sistêmica alvo foi de $70\ \text{mmHg}$. Cardioplegia sanguínea anterógrada intermitente foi aplicada em dose de indução de $20\ \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ e em dose de manutenção de $10\ \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ a cada 30 minutos (min). No fim da intervenção, os pacientes foram transferidos para a unidade de terapia intensiva sob sedação com propofol e midazolam e ventilação controlada. O processo de desmame da sedação, ventilação mecânica e suporte inotrópico foi controlado pela equipe de terapia intensiva, de acordo com o procedimento clínico de rotina. Em relação ao protocolo do estudo, todos os resultados laboratoriais anormais (acima ou abaixo dos limites) de qualquer parâmetro mensurado durante as avaliações de rotina que pudessem eventualmente afetar o nível de glicose, como o nível sanguíneo de sódio, foram registrados. Além disso, a necessidade de suporte inotrópico e o tempo de ventilação mecânica também foram registrados para cada paciente.

Controle glicêmico

Após a indução da anestesia, os pacientes foram randomicamente designados para dois grupos, mediante o uso do método de envelopes lacrados. Os pacientes diabéticos foram incluídos com o mesmo processo de randomização, independentemente do tipo de doença. A solução de glicose-insulina-potássio (GIK), que faz parte de nossa rotina para o manejo de pacientes diabéticos durante cirurgia cardíaca e não cardíaca, foi administrada a todos os pacientes diabéticos de ambos os grupos antes de se iniciar a infusão aditiva de insulina para atingir os níveis-alvo de glicose.

No grupo de controle rigoroso da glicose (GI), o nível de glicose no sangue foi mantido entre 80 e $120\ \text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$, enquanto no grupo de controle liberal da glicose (GII), o nível de glicose no sangue variou entre 80 e $180\ \text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$. Esse método de agrupamento foi semelhante ao de um estudo prévio que avaliou o "controle rigoroso da glicose".¹³

Para atingir essa meta, os pacientes do GI receberam uma infusão de insulina quando o nível de glicose no sangue ultrapassou $120\ \text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$. A taxa foi ajustada em resposta ao nível

Tabela 1 Taxas de infusão de insulina do grupo de controle glicêmico rigoroso (GI)

Nível de glicose no sangue ($\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)	Taxa de insulina ($\text{U}\cdot\text{h}^{-1}$)
120-149	1,5
150-179	2
180-209	3
210-239	4
240-269	5
270-299	6
300-329	7
330-359	8
> 360	12

Tabela 2 Taxas de infusão de insulina do grupo de controle glicêmico liberal (GII)

Nível de glicose no sangue ($\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)	Taxa de insulina ($\text{U}\cdot\text{h}^{-1}$)
180-239	2
240-299	3
300-359	5
> 360	6

atual de glicose no sangue dos pacientes (tabela 1). Uma solução de glicose-insulina-potássio (GIK) ($10\ \text{U}$ de insulina e $10\ \text{mEq}$ de KCl adicionados a $500\ \text{mL}$; dextrose a 5% em água) foi aplicada aos pacientes com diabetes melito no GI. A taxa de infusão foi ajustada para $40\ \text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$ quando o nível de glicose no sangue estava entre 80 e $100\ \text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$. A taxa foi aumentada para $60\ \text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$ quando o nível de glicose no sangue estava entre 100 e $120\ \text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$. Quando o nível de glicose no sangue ficou acima de $120\ \text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$, uma infusão adicional de insulina foi iniciada (tabela 1).

O regime de glicose liberal foi mantido no GII, iniciou-se a infusão de insulina quando o nível de glicose no sangue ficou acima de $180\ \text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$. A infusão de insulina foi aplicada de acordo com as taxas indicadas na tabela 2. Os pacientes diabéticos do grupo liberal receberam uma infusão de solução GIK a uma taxa ajustada para seus níveis de glicose. A taxa de infusão foi de $40\ \text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$ quando o nível de glicose no sangue estava entre 80 e $100\ \text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$, de $60\ \text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$ quando o nível de glicose no sangue estava entre 100 e $120\ \text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$, de $80\ \text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$ quando o nível de glicose no sangue estava entre 120 e $150\ \text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ e de $100\ \text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$ quando o nível de glicose no sangue estava entre 150 e $180\ \text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$. Infusão adicional de insulina foi iniciada quando o nível de glicose no sangue ficou acima de $180\ \text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ (tabela 2).

Após a cirurgia, os pacientes receberam um regime de insulina, aplicado como mostrado na tabela 3. Os níveis de glicose no sangue foram medidos a cada 30 min durante o período do estudo, em amostra de sangue arterial obtida de linha arterial do paciente. A amostra foi analisada em analisador padrão de gases sanguíneos (ABL 707, Radiometer, Copenhagen, Dinamarca). No período intraoperatório, sempre que o nível de glicose no sangue ficou abaixo de $60\ \text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$, bolus de $50\ \text{mL}$ de dextrose a 50% em água foi administrado. No período pós-operatório, quando o nível

Tabela 3 Controle da infusão de glicose no pós-operatório para todos os pacientes

Nível de glicose no sangue (mg.dL ⁻¹)	Taxa de insulina (U.h ⁻¹)	Bolus de insulina (U)
80-99	0,5	-
100-124	1	-
125-159	2	-
160-199	4	-
200-234	6	-
235-274	8	3
> 274	8	5

de glicose no sangue ficou < 80 mg.dL⁻¹, bolus de 50 mL de dextrose a 30% em água foi administrado aos pacientes. O protocolo de insulina foi contínuo durante as primeiras 24 horas de pós-operatório.

Avaliação neuropsicológica

A função cognitiva foi avaliada por um investigador cego para a abordagem glicêmica no período perioperatório. Um MMSE inicial foi feito e a elegibilidade do paciente foi determinada de acordo com o escore obtido nessa primeira avaliação. O MMSE é um teste quantitativo e prático usado para detectar o estado cognitivo do paciente (orientação, memória, atenção, linguagem e funcionamento visuoespacial). Os pacientes com escore superior a 23 no MMSE foram considerados elegíveis para o estudo e avaliados com uma bateria de testes neuropsicológicos que incluiu a Escala de Memória de Wechsler (WMS) – Subteste de Memória Lógica (detecta a memória de curto e longo prazo, com duas anamneses diferentes no pré- e pós-operatório) –, o Teste do Desenho do Relógio (detecta a capacidade de planejamento), o Teste de Geração de Lista de Palavras (detecta a atenção global, também denominado perseverança), o Subteste da Ordem dos Dígitos (detecta a atenção global, concentração) e o Teste de Habilidades Visuoespaciais (detecta funções perceptivas).

Exceto pelo MMSE, todos os pacientes foram examinados no dia anterior à cirurgia (fase basal), na primeira semana de pós-operatório (precoce) e na 12^a semana de pós-operatório (tardio). Todas as avaliações foram feitas pelo mesmo anestesiológico que desconhecia o manejo do controle glicêmico no período perioperatório e que foi treinado e supervisionado por consultores docentes da Clínica de Neurologia durante todo o período do estudo. A bateria de testes neuropsicológicos durou aproximadamente 45 min. Todos os testes foram administrados na mesma hora do dia e no mesmo local, uma sala reservada no serviço de cirurgia.

A disfunção cognitiva no pós-operatório (precoce ou tardio) foi definida como uma queda de um desvio padrão da fase basal em dois ou mais testes neuropsicológicos, como descrito em seu estudo recente conduzido por Höcker et al.¹⁴ Devido à falta de um grupo não cirúrgico para controle, a avaliação das funções cognitivas foi feita apenas como comparação entre grupos. O desvio-padrão (DP) de cada teste no pré-operatório foi calculado e o número de pacientes com agravamento ou melhoria no pós-operatório foi determinado.¹⁴

Tabela 4 Dados demográficos e pré-operatórios

	Controle rigoroso (n=20)	Controle liberal (n=20)
Idade (anos)	58,5 ± 8,5	60 ± 8
Sexo (M/F)	19/1	19/1
Índice de massa corporal	26,9 ± 3,14	28,2 ± 3,64
Diabete melito (P/A)	10/10	10/10
Duração do DM (anos)	4–22 (9)	2–16 (8,5)
Min-max (mediana)		
Diabete tipo (I/II)	7/3	4/6
Creatinina (mg.dL ⁻¹)	1,05 ± 1,01	1,02 ± 0,63
Estenose carotídea diagnosticada (P/A)	1/19	1/19
Euroscore	3,3 ± 1,68	3,8 ± 2,14
Média do nível de escolaridade (anos)	8,2 ± 2,7	8,8 ± 3,2

P/A, presente/ausente.

O desfecho primário foi determinado como a incidência precoce e tardia de DCPO e o desfecho secundário como a frequência de episódios de hipoglicemia observados durante o período do estudo. Os dados foram analisados com o programa estatístico Prisma 5.0 (Graphpad Software Incorp, Layola, CA, EUA). Todos os valores foram expressos em média ± desvio-padrão. Os dados categóricos foram analisados com teste exato de Fisher e teste *U* de Mann-Whitney e Anova de medidas repetidas foi usada para comparar os dados contínuos. Um valor de *p* inferior a 0,05 foi aceito como significativo.

Resultados

Foram incluídos neste estudo 40 pacientes agendados para cirurgia coronariana eletiva. Os dados demográficos e cirúrgicos de 40 participantes são apresentados nas tabelas 4 e 5. Os pacientes dos dois grupos eram comparáveis quanto às características demográficas e ao nível de escolaridade. Os estados de saúde dos pacientes eram comparáveis no pré-operatório, inclusive incidência de diabete melito e dependência de insulina e estenose carotídea diagnosticada com Doppler. De forma semelhante, a análise estatística dos dados cirúrgicos que poderiam influenciar o prognóstico neuropsicológico durante a cirurgia de revascularização do miocárdio não mostrou qualquer diferença significativa entre os grupos de controle tanto rigoroso (GI) quanto liberal (GII) da glicose. Não observamos sérias complicações cardíacas (nova isquemia do miocárdio, arritmias graves, estado de baixo débito refratário) ou neurológicas (AVC) durante o período perioperatório.

Os valores de glicose no sangue obtidos durante o período do estudo são mostrados na tabela 6. Episódios de hipoglicemia (< 60 mg.dL⁻¹ no intraoperatório, < 80 mg.dL⁻¹ no pós-operatório) foram registrados em quatro pacientes do GI durante o período do estudo, que foram adequadamente tratados de acordo com o protocolo. Nenhum paciente do GII sofreu ataque hipoglicêmico. Os quatro casos de hipoglicemia foram observados durante a cirurgia e não houve hipoglicemia no período pós-operatório. A comparação

Tabela 5 Dados cirúrgicos

	Controle rigoroso (n=20)	Controle liberal (n=20)
Tempo cirúrgico (min)	304,7 ± 53,4	280 ± 51
Tempo de CEC (min)	119 ± 17,6	110 ± 9,7
Tempo de anóxia (min)	59,75 ± 10,6	56,8 ± 7,9
Temperatura mínima durante CEC (°C)	29,05 ± 0,97	28,95 ± 1,2
Hematócrito mínimo durante CEC (%)	29,29 ± 1,72	29,46 ± 1,65
Número anastomose proximal	2,7 ± 0,73	3,05 ± 0,75
Necessidade de desfibrilação ao final da CEC (P/A)	5/15	4/16
Uso de inotrópico (pacientes)	17	18
Equilíbrio hídrico no fim da cirurgia (mL)	1758 ± 580	1424 ± 414
Tempo de ventilação mecânica em UTI (h)	6,85 ± 1,42	6,95 ± 1,6

P/A, presente/ausente; CEC, circulação extracorpórea.

Tabela 6 Níveis de glicose no sangue (mg·dL⁻¹) durante o período do estudo

	Controle rigoroso: GI (n=20)	Controle liberal: GII (n=20)
T0 - Basal	124,65 ± 26,09 ^a	125,08 ± 24,50
T1 - 30 min	110,95 ± 19,69 ^{a,c}	156,75 ± 22,08 ^b
T2 - 60 min	108,15 ± 22,86 ^{a,c}	167,25 ± 25,63 ^b
T3 - 120 min	108,20 ± 29,21 ^{a,c}	153 ± 25,29 ^b
T4 - 180 min	118,6 ± 27,17 ^{a,c}	169,83 ± 28,93 ^b
T5 - 240 min	117,2 ± 22,87 ^{a,c}	164,33 ± 29,50 ^b
T6 - Fim da cirurgia	115,45 ± 12,74 ^{a,c}	163,08 ± 25,63 ^b
T7 - UTI 1ª hora	108,75 ± 12,36 ^{a,c}	169,5 ± 28,55 ^b
T8 - UTI 12ª hora	121,20 ± 15,81 ^{a,c}	164,16 ± 25,49 ^b
T9 - UTI 24! hora	142,90 ± 17,90 ^d	160,41 ± 26,83 ^b

^a $p < 0,001$ comparado com o T9.

^b $p < 0,01$ comparado com o T0.

^c $p < 0,0001$ comparado com o GII.

^d $p = 0,03$ comparado com o GII.

estatística da incidência de ataques hipoglicêmicos no perioperatório entre os grupos não apresentou diferença ($p = 0,104$). Embora não tenha apresentado significância estatística, a diferença na frequência de hipoglicemia entre os grupos parece notável.

Na primeira semana de pós-operatório, os testes neuropsicológicos revelaram que 10 pacientes do GI (50%) e 11 pacientes do GII (55%) apresentaram declínio cognitivo, de acordo com os critérios pré-definidos descritos.¹² A incidência de DCPO precoce na primeira semana de pós-operatório foi semelhante e independente do controle glicêmico.

A avaliação neuropsicológica tardia (três meses após a cirurgia) revelou que a disfunção cognitiva persistiu em cinco pacientes do GII (25%), enquanto todos os pacientes

do GI retornaram à cognição normal ($p = 0,047$). Dois desses pacientes com DCPO estável tinham história de diabetes tipo II. O controle dos testes neuropsicológicos para essa DCPO estável do GII mostrou que um paciente apresentou comprometimento cognitivo em todos os cinco testes, seguido por um em três dos cinco e os três restantes em dois dos cinco (tabela 7).

Discussão

Neste estudo piloto examinamos o efeito do controle da glicemia no período perioperatório sobre a disfunção cognitiva pós-operatória (DCPO) em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio e não houve diferença na incidência de DCPO precoce entre os grupos de controle rigoroso e liberal. Porém, as avaliações três meses após a cirurgia mostraram o retorno aos níveis pré-operatórios em todos os pacientes do grupo de controle rigoroso. Inversamente, cinco pacientes do grupo liberal apresentaram DCPO persistente na avaliação tardia. Como esperado, os episódios de hipoglicemia foram mais frequentes no grupo de controle glicêmico rigoroso durante o período do estudo, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

Acredita-se que o comprometimento cognitivo que ocorre após a cirurgia cardíaca seja o resultado de uma combinação de fatores, como hipoperfusão global, microembolismo cerebral, desequilíbrio entre a demanda e o consumo de oxigênio cerebral durante o reaquecimento e uma possível disfunção da barreira hematoencefálica.^{8,15} Estima-se que a DCPO ocorra em 7-28% dos pacientes 7-10 dias após cirurgias em geral.¹⁶ Em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, uma incidência muito maior de 20-70% foi observada.¹⁷ De acordo com esses relatos, 52,5% dos pacientes (21/40) de nossa população do estudo apresentaram DCPO durante o período pós-operatório precoce, sem qualquer diferença entre os grupos. À primeira vista, esse achado parece sugerir a ausência de uma associação entre o declínio cognitivo no pós-operatório precoce e o controle glicêmico no perioperatório, provavelmente devido ao importante papel da hipoperfusão e do microembolismo no desenvolvimento de DCPO precoce.

Este estudo baseou-se na hipótese de que o controle glicêmico pode influenciar o curso subsequente da DCPO precoce, que ocorre em quase metade dos casos e assume um curso rumo à recuperação ou à persistência até três meses após o procedimento cirúrgico. As avaliações de médio e longo prazo das funções cognitivas geralmente abrangem um período de 3-12 meses e as taxas relatadas da incidência de DCPO tardia são tão baixas quanto 24% em seis meses, em comparação com os resultados no pós-operatório imediato.¹⁸ Em nosso estudo, a disfunção cognitiva esteve presente em 25% dos pacientes (5/20) do grupo de controle liberal, enquanto nenhum paciente do grupo de controle glicêmico rigoroso apresentou disfunção cognitiva identificável em três meses após a cirurgia. Acreditamos que esse estado cognitivo significativamente melhor do grupo de controle glicêmico rigoroso seja o achado mais importante de nosso estudo.

Há relato de que o acúmulo de lactato e a acidoze intracelular devido à hiperglicemia exercem efeitos

Tabela 7 Resultados dos testes dos pacientes com DCPO tardia no grupo de controle liberal

Paciente	Escala de Memória de Wechsler	Teste do Desenho do Relógio	Teste de Geração de Lista de Palavras	Teste da Ordem dos Dígitos	Teste de Habilidades Visuoespaciais
Nº. 4	**	**	**	**	**
Nº. 6	++	—	**	—	**
Nº. 7	—	**	**	++	—
Nº. 10	++	—	**	—	**
Nº. 16	**	**	—	++	**

** deteriorada; —, não afetada; ++, melhorada.

tóxicos diretos no cérebro isquêmico em casos de AVC, que sofre complicação adicional devido aos efeitos neurotóxicos do aumento da concentração de ácidos graxos livres circulantes devido à secreção inadequada de insulina.¹⁹ Embora os mecanismos responsáveis pela isquemia cerebral durante a cirurgia cardíaca sejam diferentes, espera-se que a prevenção da hiperglicemia em um cérebro hipoperfundido durante a circulação extracorpórea atenuar alguns dos efeitos indesejados da hiperglicemia. Estudos clínicos e experimentais que avaliaram os efeitos adversos da hiperglicemia sobre lesão cerebral inflamatória e/ou isquêmica sugeriram que os principais mecanismos da neurotoxicidade induzida por hiperglicemia incluem o rompimento da barreira hematoencefálica²⁰ e o aumento da concentração de aminoácidos excitatórios.²¹ Embora discutível, o declínio cognitivo que persiste até os três meses de pós-operatório poderia facilmente ser aceito como permanente e, devido aos mecanismos acima mencionados, o controle glicêmico rigoroso parece melhorar a recuperação cognitiva.

Em um estudo retrospectivo conduzido por Puskas et al. para avaliar a associação entre hiperglicemia no intraoperatório e disfunção cognitiva, a hiperglicemia no intraoperatório apresentou correlação com disfunção cognitiva tardia (seis semanas) em pacientes sem diabetes.²² Os efeitos indesejáveis da hiperglicemia na lesão cerebral focal e global, que ocorrem comumente durante a cirurgia cardíaca, foram propostos como um possível mecanismo para explicar seus resultados. Curiosamente, os pacientes não diabéticos apresentaram disfunção cognitiva mais grave em comparação com os pacientes diabéticos nesse estudo. Esse último resultado foi atribuído ao limiar baixo (200 mg·dL⁻¹) de hiperglicemia em pacientes diabéticos nos quais o sistema nervoso central pode estar acostumado com esse nível de glicemia.²² Em nosso estudo, a distribuição de pacientes diabéticos e não diabéticos entre os grupos foi homogênea e DCPO precoce ocorreu com uma frequência semelhante em ambos os grupos. Porém, dos cinco pacientes com DCPO tardia no grupo liberal, três eram diabéticos e dois não diabéticos.

Em outro estudo conduzido por Butterworth et al.²³ que envolveu pacientes não diabéticos submetidos à cirurgia cardíaca, a infusão de insulina ou placebo foi administrada quando os níveis de glicose no sangue ficaram superiores a 100 mg·dL⁻¹ durante a circulação extracorpórea (CEC) e a nova ocorrência de distúrbios neurológicos, neuro-oftalmológicos e neurocomportamentais foi avaliada na primeira e sexta semanas e no sexto mês após a cirurgia. Os autores concluíram que a estratégia de controle da glicose

usada para prevenir a hiperglicemia durante a CEC não teve efeito sobre o prognóstico neurológico. O desacordo entre esses resultados, os nossos e os de Puskas et al. pode ser devido às diferenças na definição de DCPO e na metodologia, como a restrição da estratégia de controle glicêmico para a duração da CEC.

Os testes neuropsicológicos são uma parte essencial da avaliação das funções cognitivas. Porém, a capacidade de aprendizagem dos testes cognitivos, particularmente daqueles que avaliam a memória, é um fenômeno bem conhecido. Não surpreendentemente, em nosso estudo, os escores dos participantes foram mais altos quando eles foram novamente expostos aos testes de memória e dígitos no fim do estudo. Pesquisas sugerem que a ansiedade ou depressão no pré-operatório também pode explicar os escores iniciais mais baixos.²⁴ Apesar da divergência nas conclusões de estudos que avaliaram se o diagnóstico de DCPO representa um verdadeiro “distúrbio” ou se é uma categoria diagnóstica derivada da invalidade dos testes, não há outros métodos que produzam dados mais objetivos e/ou válidos do que os atualmente disponíveis, apesar de suas limitações. Em nosso estudo, os testes foram predispostos para avaliar todos os domínios intelectuais, como memória, vigilância, raciocínio matemático e habilidades psicomotoras. Embora a melhoria nos resultados dos testes subsequentes em comparação com os valores basais possa ser explicada com base no “efeito de aprendizagem”,²⁵ essa melhoria foi limitada aos pacientes do grupo com controle glicêmico rigoroso em nosso estudo. Isso sugere que a estratégia de controle glicêmico no perioperatório pode ter contribuído para a melhoria.

O nível de escolaridade é um fator pré-operatório importante para a DCPO, mas dados conflitantes existem nessa área. Newman et al. relataram que um nível de escolaridade maior pode desempenhar um papel protetor contra a DCPO tardia, como observado na doença de Alzheimer,¹⁸ embora o nível maior de escolaridade tenha sido identificado como um fator de risco independente para DCPO em pacientes de risco baixo submetidos à revascularização do miocárdio no estudo conduzido por Boodhwani et al.²⁶ Nossa população de estudo, com uma média de escolaridade de oito anos em ambos os grupos, representa bem o perfil típico do país que, em pesquisa recente identificou 7,6 anos de escolaridade.²⁷

Outras considerações de estudos que avaliaram o controle da glicemia incluem os níveis-alvo de glicose, o tratamento para atingir ou manter esses alvos e os métodos de monitoração. Anteriormente, níveis-alvo de glicose no sangue entre 80 e 110 mg·dL⁻¹ eram usados e uma redução significativa na mortalidade foi observada em pacientes

de unidade de terapia intensiva quando esses níveis eram adotados.²⁸ Contudo, desde que estudos mais recentes sugeriram que esse controle tão rígido não apenas não oferecia vantagem ao prognóstico como também estavam associados ao aumento do risco de hipoglicemia, novos valores-alvo, isto é, entre 140 e 180 mg.dL⁻¹, foram definidos.¹³ Em geral, a definição atual de “controle glicêmico rigoroso” envolve valores de glicose no sangue entre 110 e 200 mg.dL⁻¹ em cirurgia cardíaca e em pacientes de unidade de terapia intensiva.²⁹ Em nosso estudo, níveis glicêmicos semelhantes aos propostos por Ouattara et al.³⁰ foram usados. O protocolo de infusão de insulina de Portland³¹ foi adotado para o controle de glicose no sangue, no qual o monitoramento foi feito a cada 30 min. Mais pacientes do grupo de controle glicêmico rigoroso apresentaram episódios de hipoglicemia com esse protocolo, embora a diferença não tenha sido significativa.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiro, o tamanho da amostra foi relativamente pequeno e investigação adicional com uma população maior é certamente necessária. A ausência de um grupo controle não cirúrgico que nos permitiria excluir o efeito de aprendizagem deve ser considerada como outra limitação. Excluímos cirurgias urgentes e pacientes com função ventricular esquerda prejudicada. Portanto, nossos resultados não podem ser extrapolados para tais situações e/ou pacientes. Por fim, o tempo de avaliação tardia da DCPO feita no terceiro mês de pós-operatório, devido a dificuldades organizacionais, pode ser considerado relativamente curto. Contudo, uma recente revisão sistemática revelou que o intervalo de avaliação da DCPO tardia após cirurgia cardíaca varia entre seis semanas e um ano.³²

Em conclusão, independentemente do método usado para o controle glicêmico no perioperatório, quase metade dos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio apresentou um declínio significativo do desempenho cognitivo uma semana após a cirurgia, em conformidade com os critérios diagnósticos de DCPO. Contudo, três meses após o procedimento, os pacientes do grupo de controle rigoroso da glicose foram mais propensos a retornar aos valores basais da função cognitiva, em comparação com os do grupo de controle liberal. Esses resultados sugerem que o controle glicêmico no intraoperatório com efeitos positivos sobre as funções neurológicas e a cicatrização de feridas em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio também pode desempenhar um papel semelhante na rápida preservação e recuperação das funções cognitivas.

Financiamento

Esta pesquisa não recebeu subsídio específico de agências do setor público, comercial ou sem fins lucrativos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al. ISPOCD2 (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) Investigators: does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:260–6.
- Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54:951–6.
- Phillips-Bute B, Mathew JP, Blumenthal JA, et al. Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft surgery. *Psychosom Med.* 2006;68:369–75.
- Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008;108:18–30.
- Vanderweyde T, Bednar MM, Forman AS, et al. Iatrogenic risk factors for Alzheimer’s disease: surgery and anesthesia. *J Alzheimers Dis.* 2010;22 Suppl. 3:91–104.
- Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva Anestesiol.* 2009;75:329–32.
- Newman MF, Mathew JP, Grocott HP, et al. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet.* 2006;19:694–703.
- Grocott HP, Homi HM, Puskas F. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: revisiting etiology. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;9:123–9.
- Orhan G, Biçer Y, Taşdemir M, et al. Comparison of neurocognitive functions in patients undergoing coronary artery bypass surgery under cardiopulmonary bypass or beating heart. *Turk Gogus Kalp Dama.* 2007;15:24–8.
- Akhtar S, Barash PG, Inzucchi SE. Scientific principles and clinical implications of perioperative glucose regulation and control. *Anesth Analg.* 2010;110:478–97.
- Shine TS, Uchikado M, Crawford C, et al. Importance of perioperative blood glucose management in cardiac surgical patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2007;15:534–8.
- Schriker T, Carvalho G. Pro: Tight perioperative glycemic control. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19:684–8.
- Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;26:1283–97.
- Höcker J, Stapelfeldt C, Leiendecker J, et al. Postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients after xenon versus propofol anesthesia for major non cardiac surgery: a double-blinded randomized controlled pilot study. *Anesthesiology.* 2009;110:1068–76.
- Gao L, Taha R, Gauvin D, et al. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2005;128:3664–70.
- Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2005;95:82–7.
- Bruce K, Smith JA, Yelland G, et al. The impact of cardiac surgery on cognition. *Stress and Health.* 2008;24:249–66.
- Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2001;344:395–401.
- Choi DW, Rothman SM. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic ischemic neuronal death. *Ann Rev Neurosci.* 1990;13:171–82.
- Dietrich WD, Alonso O, Busto R. Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke.* 1993;24:111–6.
- Li PA, Shuaib A, Miyashita H, et al. Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia. *Stroke.* 2000;31:183–92.
- Puskas F, Grocott HP, White WD, et al. Intraoperative hyperglycemia and cognitive decline after CABG. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1467–73.
- Butterworth J, Wagenknecht LE, Legault C, et al. Attempted control of hyperglycemia during cardiopulmonary bypass fails

- to improve neurologic or neurobehavioral outcomes in patients without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:1319–28.
24. Funder SK, Steinmetz J, Rasmussen LS. Methodological issues of postoperative cognitive dysfunction research. *Sem Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;14:119–22.
 25. Rasmussen LS, Siersma VD, The ISPOCD group. Postoperative cognitive dysfunction: true deterioration versus random variation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:1137–43.
 26. Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, et al. Predictors of early neurocognitive deficits in low risk patients undergoing on pump coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2006;114 Suppl. 1:I-461–6.
 27. <http://www.tr.undp.org/content/turkey/tr/home/countryinfo.html>
 28. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359–67.
 29. Van den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target? *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3163–70.
 30. Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y, et al. Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology.* 2005;103:687–94.
 31. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, et al. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:352–60.
 32. Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ, et al. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010; 54:663–77.