

Marcelo Sepulveda Magalhães Faria

**A ABREVIÇÃO DO JEJUM PRÉ-OPERATÓRIO COM CARBOIDRATOS MINIMIZA
A RESISTÊNCIA INSULÍNICA E A RESPOSTA METABÓLICA AO TRAUMA EM
VIDEOCOLECISTECTOMIA**

Cuiabá - MT
2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO

Faculdade de Ciências Médicas

Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**A ABREVIÇÃO DO JEJUM PRÉ-OPERATÓRIO COM CARBOIDRATOS MINIMIZA
A RESISTÊNCIA INSULÍNICA E A RESPOSTA METABÓLICA AO TRAUMA EM
VIDEOCOLECISTECTOMIA**

Marcelo Sepulveda Magalhães Faria

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo de Aguiar-Nascimento

Dissertação de Mestrado elaborada junto ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Cirurgia e Nutrição, para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Cuiabá - MT
2008

FICHA CATALOGRÁFICA

F224a Faria, Marcelo Sepulveda Magalhães
A abreviação do jejum pré-operatório com carboidratos minimiza a resistência insulínica e a resposta metabólica ao trauma em videocolecistectomia / Marcelo Sepulveda Magalhães Faria. – 2008.
x, 58p. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Ciências Médicas, Pós-graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Cirurgia e Nutrição, 2008.

“Orientador: Prof. Dr. José Eduardo de Aguilar-Nascimento”.

CDU – 613.2.038:616-089.163

Ficha elaborada por: Rosângela Aparecida Vicente
Söhn – CRB-1/931

Índice para Catálogo Sistemático

1. Jejum – Pré-operatório
2. Jejum
3. Carboidratos – Jejum – Pré-operatório
4. Jejum – Carboidratos – Resistência insulínica
5. Jejum – Carboidratos – Resposta orgânica
6. Jejum – Pré-operatório – Abreviação
7. Videocolecistectomia – Jejum – Repercussão orgânica

DEDICATÓRIA

A minha mãe, Rosemary - *in memoriam*, que sempre me acordou cedo e ao meu pai,
Pedro Márcio, pelo apoio e por desejar e fazer o melhor para nossa família.
A minha esposa, Daniely, sempre companheira e por deixar-me dormir mais um pouco
Obrigado pelo amor e dedicação de vocês.
A Deus, pelo dom da vida.

“O propósito do aprendizado é crescer, e nossas mentes, diferentes de nossos corpos, podem continuar crescendo enquanto continuamos a viver”.

Mortimer Adler

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Eduardo de Aguiar-Nascimento pelo apoio, paciência, amizade e ensinamentos. Muito obrigado.

Ao Prof. Dr. Cervantes Caporossi pela colaboração e ensinamentos.

Aos amigos Osvânio Salomão Pimenta, Luis Carlos Alvarenga Jr. e Vinícius Gonçalves de Almeida pelo apoio e colaboração durante este trabalho.

As minhas secretárias Neila Aparecida da Silva e Tatiane Cristina Barreto pela compreensão e paciência comigo e com meus pacientes.

Aos pacientes pela compreensão e participação. Sem vocês este trabalho seria impossível de ser realizado.

Ao Hospital Santa Rosa, principalmente seu corpo de enfermagem, pela ajuda e dedicação aos pacientes.

Ao CEDILAB Medicina Laboratorial em Cuiabá, na pessoa da Dr.^a Natasha Shessarenko e da bioquímica Simone Maria Gouveia pelo interesse e dedicação a este trabalho.

A Pós-Graduação da UFMT pela oportunidade e ensinamentos.

A FAPEMAT e CNPq pelo apoio financeiro, sem o qual este trabalho seria mais difícil de ser concluído.

A todos, que de certa forma contribuíram para a confecção e término deste trabalho, o meu sincero obrigado....

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados demográficos nos dois grupos. CHO=Grupo Carboidrato	19
Tabela 2: Média e desvio padrão das variáveis de resultado no pré e pós-operatório. CHO=Grupo Carboidrato	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de randomização	18
Figura 2: Acido láctico sérico nos dois grupos. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam a média e erro médio padrão	20
Figura 3: Ácido β -hidroxibutírico sérico nos dois grupos. CHO = grupo carbohidrato. Dados expressam a média e o erro médio padrão	21
Figura 4: Ácido pirúvico sérico nos dois grupos. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam a média e desvio padrão	22
Figura 5: Insulina sérica nos dois grupos. *, $p < 0,01$ versus CHO. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam a média e erro médio padrão	23
Figura 6: Glicemia nos dois grupos. *, $p < 0,01$ versus CHO. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam mediana e variação	24
Figura 7: Triglicérides nos dois grupos. *, $p < 0,01$ versus CHO. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam a média e erro médio padrão	25
Figura 8: HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) nos dois grupos. *, $p < 0,01$ versus CHO. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam mediana e variação	26
Figura 9: Ácido Láctico pós-operatório nos dois grupos. CHO=grupo carboidrato. Dados expressam a média e o erro médio padrão	27
Figura 10: Ácido β -hidroxibutírico nos dois grupos. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam a média e erro médio padrão	28

Figura 11: Ácido Pirúvico no pós-operatório nos dois grupos. CHO=grupo carboidrato. Dados expressam a média e erro médio padrão	29
Figura 12: Insulina sérica pós-operatória nos dois grupos. *, $p < 0,01$ versus CHO. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam a média e erro médio padrão	30
Figura 13: Glicemia pós-operatória nos dois grupos. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam a média e erro médio padrão	31
Figura 14: Triglicérides no pós-operatório nos dois grupos. CHO=grupo carboidrato. *, $p = 0,02$ vs. CHO. Dados expressam a média e erro médio padrão	32
Figura 15: HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) no pós-operatório nos dois grupos. CHO=grupo carboidrato. Dados expressam a média e erro médio padrão	33
Figura 16: Nitrogênio ureico nos dois grupos. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam a média e erro médio padrão	34
Figura 17: Evolução do ácido pirúvico sérico nos dois grupos. *, $p = 0,03$ vs. pré-operatório no grupo CHO. CHO=grupo carboidrato em linha pontilhada e grupo controle em linha sólida. Dados expressam a média e erro médio padrão	36
Figura 18: Evolução da glicemia nos dois grupos. *, $p = 0,03$ vs. pré-operatório nos dois grupos. †, $p = 0,01$ vs. CHO. CHO=grupo carboidrato em linha pontilhada e grupo controle em linha sólida. Dados expressam a média e erro médio padrão	37
Figura 19: Evolução dos triglicérides nos dois grupos. *, $p < 0,01$ vs. pré-operatório no grupo controle. †, $p = 0,02$ vs. CHO. CHO = grupo carboidrato, em linha pontilhada e grupo controle em linha sólida. Dados expressam a média e erro médio padrão	38

Figura 20: Evolução do HOMA-IR nos dois grupos. *, $p=0.02$ vs. CHO. CHO = grupo carboidrato, em linha pontilhada e grupo controle em linha sólida. Dados expressam a média e erro médio padrão 39

SUMÁRIO

Dedicatória	i
Agradecimentos	iii
Lista de tabelas	iv
Lista de figuras	v
Resumo	ix
Abstract	x
1. Introdução	1
2. Justificativa	10
3. Objetivo	11
4. Métodos e Pacientes	12
5. Resultados	17
6. Discussão	40
7. Conclusão	46
8. Referências	47

RESUMO

Objetivo: Investigar a repercussão orgânica ao trauma associado à videolecistectomia pela abreviação do jejum pré-operatório para 2 h com bebida contendo carboidrato. **Método:** Estudo prospectivo com 21 mulheres submetidas à videolecistectomia eletiva randomizadas para receber 200 ml de bebida contendo 12.5% de maltodextrina 2h antes da operação (grupo CHO, n = 11) ou jejum de 8h (grupo controle, n= 10). Amostras de sangue foram coletadas na indução anestésica e 10h após a operação para dosagem sérica dos ácidos láctico, β -hidróxido-butírico e pirúvico, insulina, glicose e triglicérides. Dosou-se o nitrogênio urinário e registrou-se a ocorrência de vômitos. **Resultados:** Na indução, a insulina ($5,3 \pm 1,9$ X $9,8 \pm 3,5$ μ U/mL; $p < 0,01$) e a glicemia (70 [61-79] vs 84 [62-160] mg/dL, $p < 0,01$) estavam menores no grupo CHO. Os triglicérides do grupo controle estavam aproximadamente duas vezes maiores que no grupo CHO ($p < 0,01$). Houve redução de aproximadamente 50% da resistência insulínica (teste de HOMA-IR) no grupo CHO ($0,79$ [0,39-1,31] X $1,89$ [0,64-4,83]; $p < 0,01$). No pós-operatório, a insulina ($12,48 \pm 6,40$ X $7,41 \pm 3,43$ μ U/mL; $p < 0,01$) e triglicérides ($73,6 \pm 39,1$ X $58,6 \pm 25,8$ mg/dL; $p = 0,02$) do grupo controle estavam maiores, assim como a resistência insulínica ($3,18 \pm 1,42$ X $1,46 \pm 0,54$; $p = 0,04$). Ocorreram 2,5 vezes mais vômitos no grupo controle. Não houve diferença nas dosagens dos ácidos láctico, β -hidróxido-butírico e do nitrogênio ureico. O ácido pirúvico diminuiu no grupo CHO entre a indução e o pós-operatório. **Conclusão:** A abreviação do jejum pré-operatório para 2 horas com bebida contendo carboidrato diminui a resposta orgânica ao trauma e a resistência insulínica.

DESCRITORES - Jejum. Resistência insulínica. Resposta orgânica ao trauma. Carboidratos.

Abstract

Aim: The aim of this study was to investigate the organic repercussion to trauma following videocholecystectomy by the abbreviation of preoperative fasting to 2h with a carbohydrate-rich beverage. **Method:** This is a prospective study with 21 elective female patients randomized to receive either 200 mL of a beverage containing 12.5% maltodextrin 2h before operation (CHO group, n=11) or fast for 8h (control group, n=10). Blood samples were collected both during induction to anesthesia and 10h after the operation for lactic acid, β -hydroxy-butyric acid, pyruvic acid, insulin, glucose, and triglycerides assays. Urinary nitrogen was measured and the occurrence of postoperative vomiting was registered. **Results:** At induction both insulin (5.3 ± 1.9 X 9.8 ± 3.5 μ U/mL; $p < 0,01$) and glucose (70 [61-79] vs 84 [62-160] mg/dL, $p < 0,01$) were lesser in CHO group. Serum triglycerides of controls were approximately two-fold higher than CHO group ($p < 0,01$). Insulin resistance was reduced by 50% (HOMA-IR test) in CHO group (0.79 [0.39-1.31] X 1.89 [0.64-4.83]; $p < 0,01$). Postoperatively, both insulin (12.48 ± 6.40 X 7.41 ± 3.43 μ U/mL; $p < 0,01$) and triglycerides (73.6 ± 39.1 X 58.6 ± 25.8 mg/dL; $p = 0,02$) were higher in control group in so far as the insulin resistance (3.18 ± 1.42 X 1.46 ± 0.54 ; $p = 0,04$). Episodes of vomiting were 2.5-fold most common in control patients. Data showed no difference in lactic acid, β -hydroxy-butyric acid levels, and urinary nitrogen amount between groups. Pyruvic acid diminished in CHO group from induction to the postoperative measure. **Conclusion:** The abbreviation of preoperative fasting to 2h with carbohydrate-rich beverage diminishes the organic response to trauma and the postoperative insulin resistance.

KEY WORDS: Preoperative fasting. Insulin resistance. Organic response to trauma. Carbohydrate.

1. INTRODUÇÃO

Há mais de 50 anos, Cuthbertson¹ introduziu o conceito das fases *ebb* e *flow* da resposta metabólica ao trauma. Cuthbertson usou esses termos para associar o que acontece com a resposta metabólica ao trauma com as fases da maré. Daí, os termos *ebb*, que é o termo em inglês para fluxo e o termo *flow* para refluxo. A fase *ebb*, que é caracterizada por uma mobilização geral de substrato, dura aproximadamente 24 horas (podendo ir até quatro dias) e desloca-se gradualmente para a fase *flow*. Na fase *ebb*, que se inicia imediatamente após a agressão, ocorre uma franca instabilidade hemodinâmica, representada por hipovolemia, hipotensão, diminuição do fluxo sanguíneo, aumento da resistência vascular sistêmica, e alterações hormonais, tais como o aumento da insulina, de catecolaminas, e de glico e mineralocorticóides circulantes, além do esgotamento do glicogênio hepático. Nessa fase, o transporte de oxigênio para as células está comprometido e ocorre aumento do consumo de oxigênio (VO_2)^{2, 3}. Logo após esse período, inicia-se a fase hiperdinâmica da resposta à agressão ou fase *flow*, simbolizada por uma retenção hídrica, aumento da permeabilidade vascular, diminuição da resistência vascular e sistêmica, com aumento crescente das catecolaminas e glicocorticóides. Devido a isso tudo ocorre hiperglicemia e proteólise, sendo o denominador comum o hipermetabolismo². Passado o estresse cirúrgico, a maioria dos pacientes recupera as principais funções vitais em quatro a cinco dias. Entretanto, em certos pacientes, o processo de estresse nunca se resolve e uma disfunção de órgãos, do tipo seqüencial, se instala².

Vários fatores podem ser responsabilizados na perpetuação da agressão inicial, desencadeando uma avalanche de substâncias que atuarão como mediadores, com conseqüente ação deletéria no sistema metabólico de vários órgãos. Estes mediadores têm recebido atenção especial nos últimos anos e, vários deles, incluindo as interleucinas (IL) 1, 2, 6 e o fator de necrose tumoral (TNF), parecem estar relacionados com as alterações metabólicas encontradas após a injúria^{4, 5, 6, 7, 8, 9}. Após a injúria ou operação eletiva ocorre elevação significativa das concentrações de citocinas circulantes¹⁰. Estudo conduzido por Thorell *et al*¹¹ que avaliou as concentrações plasmáticas das citocinas durante e após colecistectomias abertas, não revelou alterações nas concentrações plasmáticas das IL-1, IL-2 ou TNF quando comparadas com o pré-operatório, porém mostrou, no primeiro dia de pós-operatório, uma relação significativa entre a concentração da IL-6 e a resistência insulínica. Já um outro estudo experimental, evidenciou um aumento significativo da concentração plasmática da IL-6 trinta minutos após a operação, confirmando que esta citocina (IL-6) é um marcador precoce e sensível de lesão tecidual, bem como da magnitude e duração do trauma⁹. Aguilar-Nascimento *et al*¹⁰ evidenciaram que a IL-6 e a proteína C reativa podem ser úteis como preditores de infecção pós-operatória. Assim, há suficiente evidencia para afirmar que as citocinas desempenham um papel na regulação orgânica ao trauma e da resistência de insulina pós-operatória^{7, 9, 12}.

A hiperglicemia é uma das conseqüências mais evidentes na resposta orgânica ao trauma. Tal fato se deve a diminuição da ação periférica da insulina, mediada pela ação de hormônios contra-reguladores – catecolaminas, glicocorticóides, glucagon e hormônio do crescimento (GH). Estes hormônios, chamados contra-reguladores,

estimulam o catabolismo de glicogênio e lipídios, estimulando a neoglicogênese hepática, além do aumento da resistência periférica à insulina¹³. Após o trauma evidencia-se um padrão bifásico de secreção da insulina pelas células beta das ilhotas do pâncreas, sendo que na fase *ebb* ocorre uma relativa supressão da secreção de insulina influenciada pela estimulação simpática e ação das catecolaminas, enquanto que na fase *flow*, haverá retorno da ação da insulina e até produção excessiva, porém com hiperglicemia, já que a resistência periférica está mantida pela ação dos glicocorticóides^{12, 13, 14}. Imediatamente após o trauma, ocorre um aumento do glucagon, atingindo picos máximos após 24 horas e persistindo até três dias ou mais na dependência da duração do estímulo. Sua liberação está relacionada ao tônus simpático e substratos, principalmente a hiperglicemia e seu efeito catabólico promove a glicogenólise, neoglicogênese, cetogênese e lipólise¹⁴.

Bernard *apud* Thorell *et al*¹², em 1877 analisou cães submetidos à hemorragia e choque hipovolêmico, evidenciando alterações importantes da homeostase da glicose caracterizadas por uma hiperglicemia. Após a descoberta da insulina e, mais tarde, com o desenvolvimento de testes de tolerância a glicose, tornou-se óbvio que a insulina era o agente mais eficaz em normalizar o nível da glicose sanguínea após um trauma operatório¹⁵. Outros estudos também mostram que, de fato, ocorre um aumento da insulina durante o estresse cirúrgico^{11, 16}.

O desenvolvimento da técnica do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico¹⁷ permitiu a determinação da sensibilidade total de insulina do organismo para qualquer nível de insulina e, assim, pode-se evidenciar que a produção endógena de glicose é

completamente suprimida em indivíduos normais, dentro de uma variação fisiológica de insulina (insulina plasmática entre 60-70 $\mu\text{U}/\text{mL}$). A técnica consiste na infusão sistêmica de insulina ($40\text{mU}/\text{m}^2$ / minuto), concomitante a uma infusão de glicose (20%) endovenosa. A glicemia é monitorada com frequência (intervalo de 5 minutos – analisador de glicose) e é mantida constante através de um algoritmo para o controle da velocidade de infusão. Após um período mínimo de 2 horas de hiperinsulinemia, a quantidade de glicose exógena necessária para manter a normoglicemia (80-90 mg/dL), estabilizada durante 2 a 3 horas, corresponde à medida da sensibilidade à insulina. Nesta situação, supõe-se que a insulina endógena e a produção de glicose hepática estejam suprimidas e a quantidade de glicose infundida corresponde diretamente à utilização de glicose dependente de insulina¹⁸.

Este método, embora seja considerado o padrão-ouro na avaliação da sensibilidade à insulina, merece algumas considerações adicionais. A insulina é administrada a uma velocidade constante durante o clamp, e, portanto não reflete as variações inerentes a uma secreção endógena. Do mesmo modo, também diferente das condições fisiológicas, a insulina é infundida periféricamente, o que provoca um gradiente entre o sistema portal e periférico contrário ao normal. Em algumas situações, contudo, essa relação não é válida. Em situações diferentes de estresse, a supressão da produção endógena de glicose pode ser incompleta, por causa do desenvolvimento de resistência à insulina¹⁹. A técnica do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, refinada por Finegood *et al*²⁰ tem sido utilizada para separar os efeitos da insulina na supressão da produção endógena de glicose daqueles do estímulo desse hormônio à captação celular da glicose periférica. Vale ressaltar que a técnica do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico

só mensura efeitos da insulina no metabolismo da glicose, porém não fornece nenhuma informação quanto aos efeitos da insulina no metabolismo protéico ou lipídico¹².

Estudos evidenciaram que o alívio da dor no pós-operatório pela analgesia epidural contínua²¹ e a ingesta de carboidratos no pré-operatório (12 h e 2 - 4 h no pré-operatório) ao invés do jejum noturno convencional reduziram a resistência à insulina e levaram a menor perda de nitrogênio²². Outros estudos também demonstraram que a resistência à insulina no pós-operatório depende do porte da operação¹² e pode durar até duas ou três semanas após uma operação de porte médio, não-complicada^{23, 24}. Trabalhos utilizando a técnica do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, confirmaram um estado de resistência insulínica em diferentes tipos de injúria, tais como o que acontece em queimados²⁵, no trauma e na sepse²⁶. Outro estudo observou que a sensibilidade de insulina, tanto no pré-operatório como 24 horas depois de uma operação eletiva, está reduzida em aproximadamente 50% em colecistectomia aberta não complicada²⁷.

Há evidência sustentando que essa redução da sensibilidade de insulina no pós-operatório está relacionada com a magnitude do trauma^{12, 28}. Assim, para operações como reparo de hérnia inguinal ou colecistectomia aberta, em grupos uniformes, é claramente diferente a modificação na sensibilidade de insulina²². Em procedimentos de maior magnitude do trauma operatório, tal como em operação colorretal, a modificação na sensibilidade de insulina parece estar em estreita relação ao tempo da operação, quando testado em uma equipe única de cirurgiões²⁹. A técnica e o porte da operação também desempenham um papel relevante no desenvolvimento pós-operatório de sensibilidade à insulina. Colecistectomia via laparoscópica, por exemplo, causa

significativamente menor redução da sensibilidade à insulina quando comparada com a operação convencional³⁰.

Por fim, utilizando a técnica do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, notou-se que a redução relativa da produção endógena de glicose durante infusões cada vez mais altas de insulina não difere no pré-operatório daquela encontrada no pós-operatório³¹. Isto indica que o efeito supressivo da insulina por si, no controle da glicemia, não está afetado depois da cirurgia eletiva. Por isso, as alterações medidas na sensibilidade de insulina depois de uma operação representam perturbações na utilização de glicose periférica. Embora alguns dados indiquem que a utilização de glicose está reduzida no tecido adiposo depois da operação, é razoável assumir que o sítio principal da resistência de insulina induzida pela operação é o músculo esquelético, pois é o órgão quantitativamente mais importante na utilização de glicose estimulada por insulina³².

O jejum ou nutrição hipocalórica por um período de um a três dias, uma rotina frequentemente usada depois de operação abdominal, resulta em uma redução marcada da sensibilidade da insulina como aferida pela técnica do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico em pacientes saudáveis³³. A redução dos níveis de insulina e a baixa relação na proporção insulina/glucagon são seguidas por redução da atividade do fator de crescimento similar a insulina 1(IGF-1) e aumento na atividade do IGF ligado a proteína 1(IGFBP-1). O IGF-1 é um hormônio anabólico com efeitos sobre a glicose e metabolismo de proteína semelhante àqueles da insulina³⁴. Em contraste com uma situação de jejum, uma adaptação metabólica para minimizar a perda de massa corpórea não ocorre após um trauma operatório³⁵. Além disso, os tecidos lesados e os

tecidos onde ocorrem a síntese de proteína de fase aguda continuam a usar a glicose como principal substrato. Além do mais, o aumento nas taxas metabólicas resulta em uma perda mais severa tanto de gordura quanto de proteína, e essas respostas não sofrem nenhuma grande alteração sob o efeito da disponibilidade de substrato exógeno^{30, 36}.

A ingesta hipocalórica associada à imobilidade no leito, elementos presentes no período perioperatório, foram alvos de alguns estudos que evidenciaram ocorrer aumento da resistência insulínica para essas situações^{37, 38}. Aqui, a magnitude do trauma operatório é importante, pois se somam ingesta hipocalórica e imobilidade no leito no pós-operatório imediato (primeiras 24 horas), resultando em um potencial fator para aumento da resistência insulínica³⁹. Assim, o grau de redução da utilização de glicose em tecidos periféricos é mais baixo em operação laparoscópica quando comparada com operação abdominal aberta. Além disso, a baixa disponibilidade de glicose após uma dieta hipocalórica agravada pela imobilidade está associada com uma redução das taxas de oxidação de glicose, e conseqüente aumento da oxidação de gorduras. Isso leva à níveis aumentados de glicerol no plasma, sugerindo implicações com a resistência à insulina⁴⁰. O início dessa resposta parece estar associada ao tecido lesado, ou seja, dor. Uchida *et al*⁴¹ mostraram que o bloqueio pela anestesia epidural na resposta simpato-adrenal reduz significativamente o desenvolvimento da resistência insulínica no pós-operatório.

O jejum pré-operatório vem sendo prescrito há anos para cirurgias eletivas, na tentativa de evitar a síndrome de Mendelson⁴². Tem sido demonstrado que a prescrição do jejum

pré-operatório por 6 a 12 horas é considerada muito longa do ponto de vista nutricional, pois produz depleção de estoques de glicogênio e conseqüentemente, aumento do estresse cirúrgico com maior resposta endócrina e metabólica. Para o paciente, o jejum prolongado causa maior ansiedade e irritabilidade⁴³. Assim, infusão de glicose intravenosa neste pacientes diminui a resposta metabólica ao jejum quando comparados aos pacientes submetidos ao jejum convencional⁴⁴.

Estudos conduzidos por Aguiar-Nascimento *et al*^{45, 46} evidenciaram uma diminuição dos sintomas gastrintestinais, diminuição da permanência hospitalar e melhora do bem-estar no pós-operatório, quando pacientes ingeriram bebida enriquecida com carboidrato duas e seis horas antes da operação ou invés do jejum convencional. Em um desses estudos, os autores avaliaram os resultados da implantação de um protocolo de cuidados peri-operatórios (Projeto ACERTO), onde foram estudadas as seguintes variáveis: suporte nutricional pré-operatório, tempo de jejum pré e pós-operatório, volume de hidratação, uso de sondas e drenos, tempo de internação e morbidade pós-operatória. Tal estudo envolveu 308 pacientes, que foram avaliados em dois grupos. Um grupo foi formado por 78 pacientes submetidos a condutas convencionais e, o outro grupo de 230 pacientes, a um protocolo de condutas peri-operatórias, dentre elas a abreviação do jejum pré-operatório estabelecidas pelo projeto ACERTO⁴⁶. Com este novo protocolo observou-se uma diminuição de dois dias no tempo de internação e melhora de 66% na morbidade infecciosa pós-operatória com a adoção da nova rotina.

Outro trabalho do mesmo grupo avaliou a ocorrência de sintomas gastrintestinais (vômitos e náuseas, distensão abdominal, eliminação de flatos e fezes, além do tempo

de internação no pós-operatório) no pós-operatório de pacientes que ingeriram ou não bebida com carboidratos duas e seis horas antes da operação. Foram avaliados 54 pacientes do sexo feminino, submetidos à colecistectomia eletiva e observou-se uma diminuição significativa na ocorrência dos sintomas gastrintestinais e do tempo de internação pós-operatória nos pacientes com diminuição do jejum pré-operatório⁴⁵. Outro estudo demonstrou que a ingestão de bebida enriquecida com carboidrato e/ou peptídeo melhorou a força muscular voluntária no pós-operatório, reduziu a fadiga, a ansiedade e o desconforto, além de ter diminuído a resposta endócrino-metabólica à operação⁴⁷.

Várias sociedades apontam para novas perspectivas no emprego de métodos de manejo peri-operatório visando à diminuição de complicações cirúrgicas, acelerando a recuperação dos pacientes^{23, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54}. A Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo – ESPEN, por exemplo, recomenda em uma das suas diretrizes, a diminuição do tempo de jejum no pré-operatório, como evidência GRAU-A²³.

2. JUSTIFICATIVA

A prescrição de jejum pré-operatório de 6-8 horas é uma prática corrente entre cirurgiões e anestesistas. Essa prática, como um dogma, é disseminada contrariando vários estudos randomizados que atestam que a abreviação do jejum é segura^{48,51}. Na realidade, o jejum prescrito de seis a oito horas é habitualmente prolongado devido a diversos fatores tais como atraso no início das operações, re-marcações para outro período do dia, etc. Nessa realidade, quando devidamente computado o jejum pode ser de dezoito horas em média^{46 55}. De fato, várias diretrizes de diversas sociedades já incluem as diretrizes de abreviar o jejum pré-operatório^{23, 50, 51, 54}. No cenário nacional, apenas o projeto ACERTO estudou essa mudança de paradigma^{46,55}. No entanto, as repercussões da abreviação do jejum pré-operatório, na resposta orgânica ao trauma, ainda têm sido pouco estudadas. No Brasil, nenhum trabalho conhecido objetivou estudar esse assunto. Além disso, um trabalho que estudasse as repercussões metabólicas da abreviação do jejum envolvidas no ciclo de Krebs e, ao mesmo tempo, investigasse alterações no metabolismo protéico e lipídico, seria bastante interessante para melhor compreensão do problema.

3. OBJETIVO

3.1 GERAL

Investigar a repercussão orgânica ao trauma associado a colecistectomia vídeolaparoscópica pela abreviação do jejum pré-operatório para 2 horas com bebida contendo carboidrato.

3.2 ESPECÍFICO

Mensurar no período peri-operatório:

3.2.1 - A variação da resistência insulínica

3.2.2 - A excreção de nitrogênio urinário

3.2.3 - A variação da insulina sérica

3.2.4 - A variação de triglicérides séricos

3.2.5 - A variação da glicemia

3.2.6 - A variação sérica do ácido láctico

3.2.7 - A variação sérica do ácido β -hidróxido-butírico

3.2.8 - A variação sérica do ácido pirúvico

3.2.9 - A incidência de vômitos no pós-operatório

3.2.10 - A incidência de regurgitação do conteúdo gástrico na indução anestésica.

4. MÉTODOS e PACIENTES

Trata-se de um estudo randomizado, realizado no Hospital Santa Rosa, em Cuiabá-MT. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética (nº. 196) em Pesquisa do Hospital Universitário Julio Muller.

4.1 Critérios de Elegibilidade

Pacientes do sexo feminino, não desnutridas, com diagnóstico de colecistopatia crônica calculosa, candidatas à videocolecistectomia eletiva, com idade entre 18 e 65 anos, classificadas com escore ASA (American Society of Anesthesiologists) I e II, não portadoras de diabetes melito ou insuficiência renal crônica e que não estivessem em uso de corticóides nos últimos seis meses.

4.2 Critérios de Exclusão

Foram considerados como critérios de exclusão a não aderência do paciente a qualquer das fases do protocolo do estudo, perda de uma das coletas das variáveis de resultado principal, a constatação de infecção pós-operatória, o achado cirúrgico ou anatomo-patológico de colecistite aguda e quando qualquer outra operação fosse associada à operação de ressecção videolaparoscópica da vesícula biliar. Pacientes com glicemia normal no exame ambulatorial pré-operatório que apresentassem alteração durante a indução anestésica não foram excluídos.

4.3 Randomização

Na última consulta, antes da operação, os pacientes foram randomizados através da abertura de um envelope que continha um cartão que os direcionava para dois grupos:

grupo Carboidrato (CHO) ou grupo controle. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

4.4 Protocolos de Jejum Pré-operatório

Os pacientes do grupo CHO recebiam no consultório 25 g de dextrino-maltose (Nidex®, Nestlé, São Paulo, Brasil). Eram orientados para que diluíssem todo o CHO em 200 mL de água e ingerissem todo esse volume duas horas antes do procedimento operatório. O volume final correspondia a uma solução de água com CHO à 12,5%. O grupo Controle era submetido ao jejum convencional de 8 h.

4.5 Protocolo peri-operatório e de anestesia

Todos os pacientes foram submetidos a avaliação do estado nutricional pela avaliação subjetiva global⁵⁶, que consta de um questionário sobre a história clínica e exame físico do paciente, sendo classificados como: bem nutrido, moderadamente desnutrido ou suspeito de desnutrição e gravemente desnutrido. Todas as operações foram realizadas às 7 h da manhã. Os pacientes deveriam acordar às 5 h de manhã e estar no hospital às 6 h. Programou-se em todos os casos iniciar dieta oral líquida às 17 h, ou seja, 10 h após o início da operação. A anestesia foi venosa (geral), sem bloqueio epidural, em todos os casos. Durante o ato anestésico foram utilizados apenas soro fisiológico e/ou Ringer simples, não sendo permitida a passagem de sonda gástrica. Todos pacientes receberam uma dose de 1g de cefazolina ou de cefalotina na indução da anestesia. Após a operação foram prescritos apenas analgésicos não sendo prescritos anti-eméticos de rotina.

4.6 Variáveis de Resultado

4.6.1 Nitrogênio urinário

Ambos os grupos, recebiam um coletor para urina de 24 h, sendo orientados a coletar urina a partir das 5 h da manhã do dia da operação e levar o frasco ao hospital. A coleta urinária continuava até às 17 h ou até quando se completasse 12 h de coleta. Sem exceção a regra, o início da coleta, tivesse o paciente urinado ou não, começava 2 h antes da operação (ponto inicial) e terminava 12 h depois do ponto inicial (ponto final). O volume urinário era medido pelo investigador e enviado ao laboratório para dosagem do nitrogênio urinário através da dosagem da uréia. Para a dosagem urinária do nitrogênio ureico, utilizou-se o método calorimétrico enzimático.

4.6.2 Coleta de Sangue

Duas amostras de sangue (10 ml) foram coletadas. A primeira, na indução anestésica e outra às 17 h, antes da liberação da dieta. Imediatamente após a coleta e acondicionamento adequado, os frascos identificados eram encaminhados ao laboratório CEDILAB – Cuiabá-MT, para as dosagens séricas do ácido láctico, β -hidróxido-butírico, ácido pirúvico, insulina, glicose e triglicérides. O método laboratorial utilizado para dosagem sérica do ácido láctico, β -hidroxibutírico, ácido pirúvico, glicose e triglicérides foi o enzimático, enquanto que, para a dosagem sérica de insulina, usou-se a eletro-químio-luminescência.

4.6.2 Resistência Insulínica

Utilizou-se a equação HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance), proposto por Matthews *et al*⁵⁷, para avaliar a resistência insulínica, segundo a fórmula:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Insulina } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Glicemia (mg/dL)} / 405.$$

4.6.3 Vômitos

Todos os pacientes foram questionados sobre a presença de náuseas e vômitos antes da coleta das 17 h. Tal questionamento era repetido no momento da alta. A intenção foi avaliar o número necessário de casos para obter-se um efeito benéfico na redução de náuseas e vômitos⁵⁸.

4.7 Método Estatístico

Calculou-se inicialmente o tamanho da amostra pela estimativa de uma diferença de média e desvio padrão do teste HOMA-IR a partir de resultado observado em um trabalho similar⁵⁹. Estimou-se que um número de 10 casos em cada grupo seria suficiente para observar uma redução de 50% da resistência insulínica pelo teste HOMA-IR para um poder de 90% (erro β) e erro alfa de 0,05⁶⁰.

Todos os dados contínuos foram inicialmente analisados pelo teste de Levene, para testar a homogeneidade e pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, para avaliação de normalidade. Se os dados fossem considerados homogêneos e normais, a comparação era realizada pelo teste *t* de Student e os resultados expressos em média e desvio padrão, caso contrário, aplicou-se o teste de Mann-Whitney e os resultados foram expressos como mediana e variação. Aplicou-se em conjunto, a ANOVA de medidas

repetidas para avaliação em conjunto de diferenças intra-grupo e inter-grupos em dados contínuos de evolução. Calculou-se o número necessário para tratar (NNT) e para possível redução da frequência de vômitos no pós-operatório. Estabeleceu-se em 5% ($p < 0.05$) o limite de significância estatística. Os dados foram apresentados como média e desvio padrão ou como mediana e variação. Todos os cálculos foram feitos por computador, utilizando-se o programa SPSS 11.0.1 (Statistical Package for Social Sciences).

5. RESULTADOS

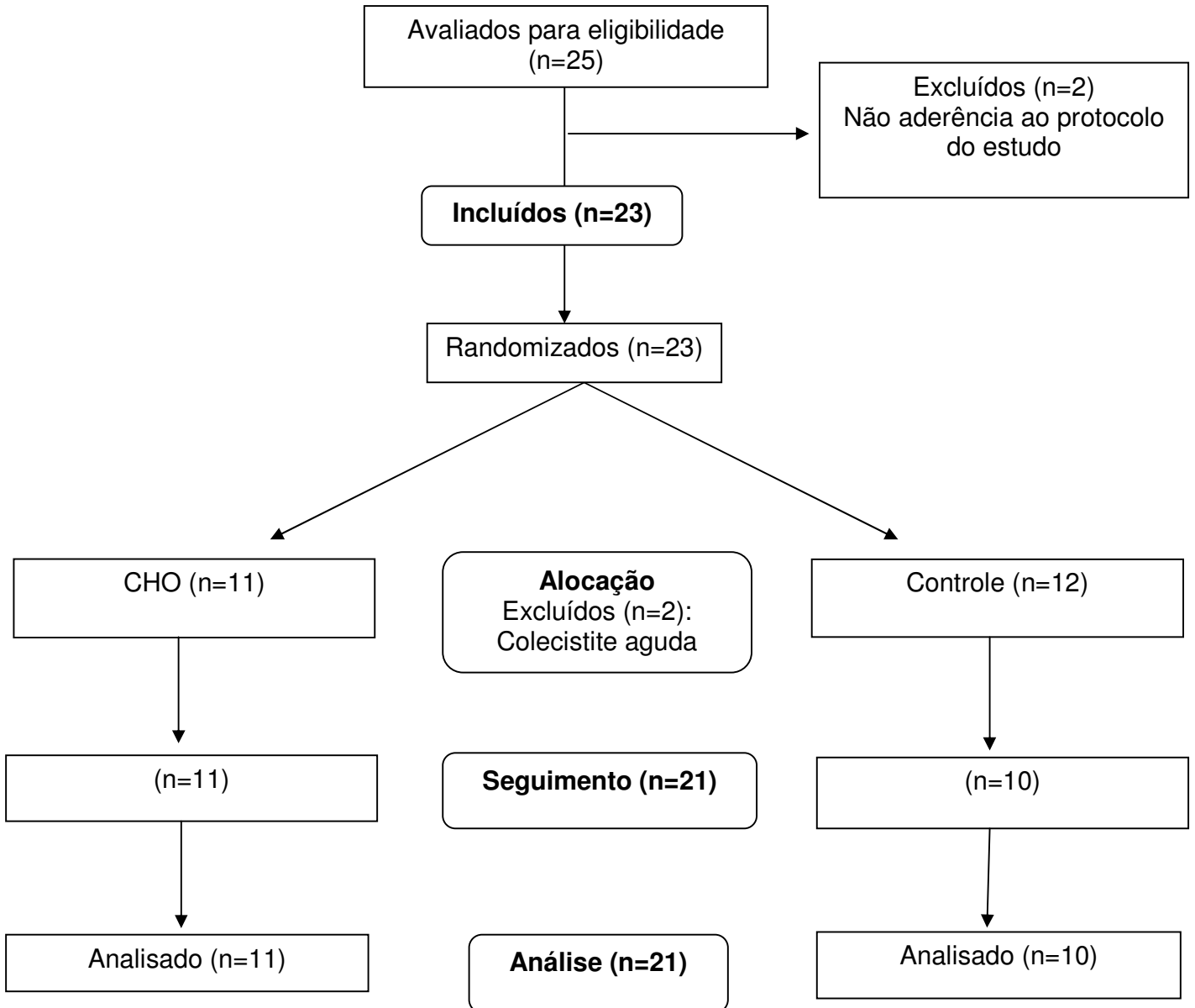
Não houve mortalidade em nenhum dos grupos. Também não se registrou nenhum caso de regurgitação do conteúdo gástrico na indução anestésica. A figura 1 mostra como se procedeu a randomização dos pacientes. Todos os pacientes foram considerados nutridos.

Foram considerados elegíveis inicialmente 25 pacientes sendo excluídos quatro por apresentarem colecistite aguda (2) e não aderência ao protocolo do estudo (2). Dos 21 restantes, 11 foram randomizados para o grupo CHO e 10 para o grupo controle. Esses 21 pacientes terminaram completamente o estudo. Não houve complicações pós-operatórias. Dados demográficos e outras variáveis clínicas nos dois grupos estão presentes na tabela 1. Observou-se que os dois grupos de comparação foram bem homogêneos.

5.1 Vômitos

A incidência de vômitos no pós-operatório foi 2,5 vezes maior no grupo com jejum convencional – Grupo Controle. Assim, 70% (7/10) no grupo controle e 27.3% (3/11) no grupo submetido à abreviação do jejum ($p=0,08$; OR: 2,5; IC 95%; 0,9 - 7,3) apresentaram vômitos no pós-operatório. O número necessário para observar um efeito terapêutico benéfico (NNT) foi de 3 (IC95% 1,2 - 25,0) casos.

Figura 1: Fluxograma de Randomização, Seguimento e Análise.



5.2 Variáveis e dados demográficos

A tabela 1 mostra as variáveis e dados demográficos nos grupos carboidrato e controle, expressos em mediana e média.

Tabela 1: Dados demográficos e variáveis nos dois grupos. CHO=Grupo Carboidrato

Variável	Grupo		p
	CHO	Controle	
Sexo			
M	-	-	1,00
F	11	10	
Idade (anos)*	47 (19-65)	48 (29-65)	0,68
ASA			
I	5	4	1,00
II	6	6	
Tempo de operação (min) [†]	115 (85-160)	118 (70-150)	0,79
Glicemia (mg/dL) [†]	80 (70-92)	84,1 (71-94)	0,26

* dados expressam a mediana

[†] dados expressam a média

5.4 Resultados na indução anestésica

5.4.1 Ácido Lático

Não houve diferença entre os grupos ($p=0,36$). O ácido láctico dosado no grupo CHO ($14,9\pm 5,8$ mg/dL) foi similar ao observado no grupo controle ($18,4\pm 9,9$ mg/dL). Esses dados podem ser vistos na figura 2.

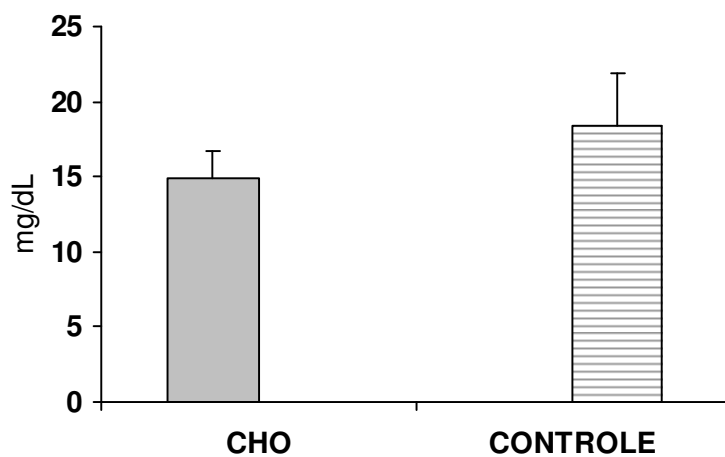


Figura 2: Ácido láctico sérico nos dois grupos. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam a média e erro médio padrão.

5.4.2 Ácido β -hidróxibutírico

O nível sérico do ácido β -hidróxibutírico foi similar ($p=0,75$) no grupo CHO ($0,29 \pm 0,43$ mMol/L) e no grupo controle ($0,23 \pm 0,36$ mMol/L) (figura 3).

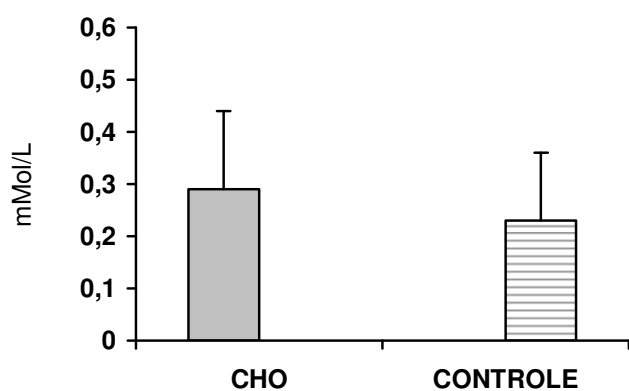


Figura 3: Ácido β -hidroxibutírico sérico nos dois grupos. CHO = grupo carboidrato.

Dados expressam a média e o erro médio padrão.

5.4.3 Ácido Pirúvico

Os resultados observados na dosagem sérica do ácido pirúvico podem ser vistos na figura 4. Os níveis do ácido pirúvico foram similares ($p=0,24$) no grupo CHO ($0,96\pm 0,58$ mg/dL) e no grupo controle ($0,65\pm 0,58$ mg/dL).

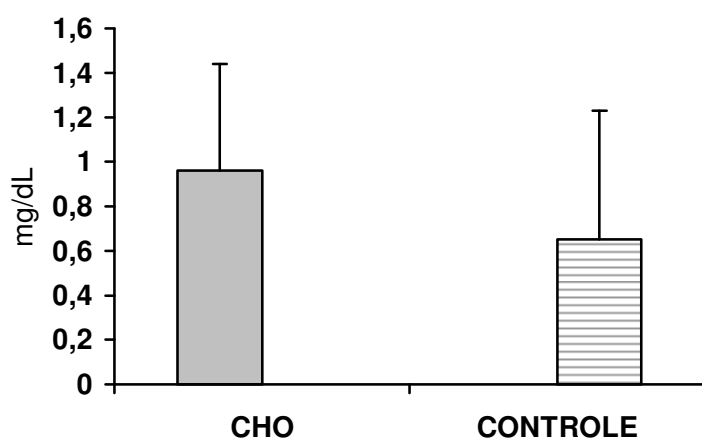


Figura 4: Ácido pirúvico sérico nos dois grupos. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam a média e desvio padrão.

5.4.4 Insulina

A abreviação de jejum para 2 horas com uso de solução enriquecida com carboidrato (Figura 5) associou-se a insulina sérica no pré-operatório mais baixa que nos pacientes controles ($5,3 \pm 1,9 \mu\text{U/mL}$ X $9,8 \pm 3,5 \mu\text{U/mL}$; $p < 0,01$).

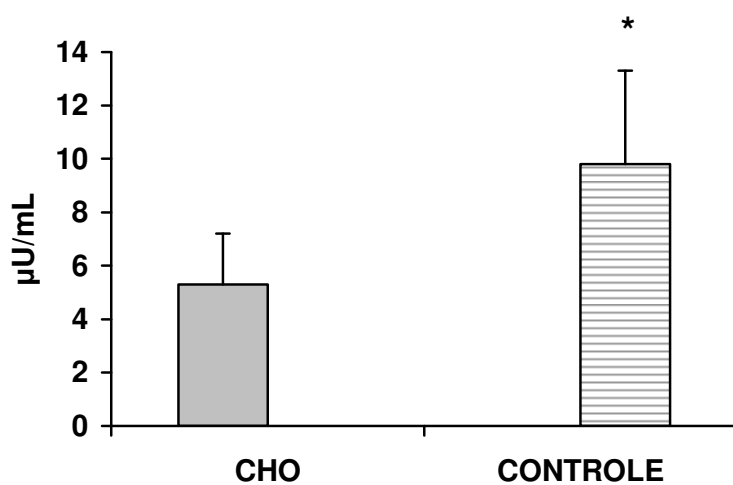


Figura 5: Insulina sérica nos dois grupos. *, $p < 0,01$ versus CHO. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam a média e erro médio padrão.

5.4.5 Glicemia

Dois pacientes do grupo controle que apresentavam glicemia normal na investigação pré-operatória, na indução anestésica passaram a ter valores acima de 100 mg/dL (127 e 160mg/dL). De acordo com o desenho do estudo, esses pacientes não foram excluídos. Na indução anestésica, a glicemia do grupo controle (84 [62-160] mg/dL) foi significativamente maior ($p < 0,01$) que no grupo CHO (70 [61-79]mg/dL) (Figura 6). Excluindo-se os dois casos do grupo controle com glicemia anormal (>99 mg/dL) a diferença significativa manteve-se, porém menor (grupo controle = 83 [62-88] mg/dL X grupo CHO = 70 [61-79] mg/dL; $p = 0,04$).

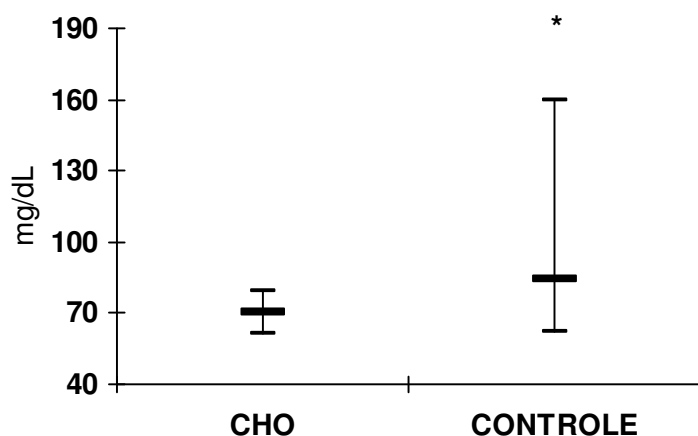


Figura 6: Glicemia nos dois grupos. *, $p < 0,01$ versus CHO. CHO = grupo carboidrato.

Dados expressam mediana e variação.

5.4.6 Triglicérides

A taxa sérica de triglicérides no grupo controle foi aproximadamente duas vezes maior que no grupo CHO (154 ± 79 mg/dL X 71 ± 30 mg/dL; $p < 0,01$). Os dados podem ser observados na figura 7.

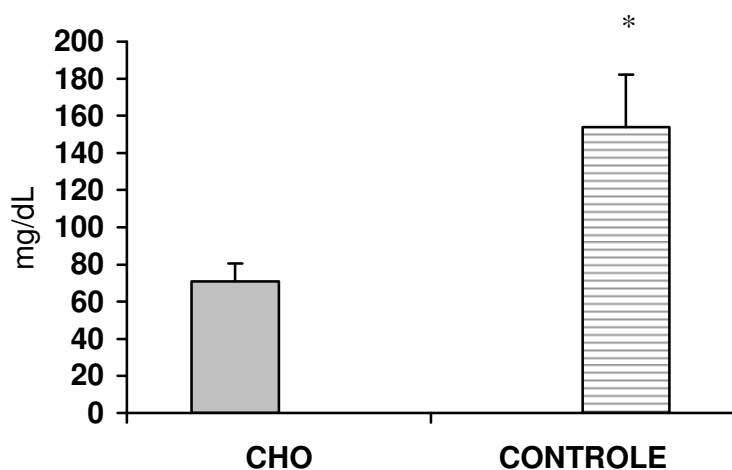


Figura 7: Triglicérides nos dois grupos. *, $p < 0,01$ versus CHO. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam a média e erro médio padrão.

5.4.7 HOMA-IR

A abreviação do jejum com solução enriquecida com carboidrato reduziu a resistência insulínica, determinada pelo teste de HOMA-IR, em aproximadamente 50%. O valor encontrado no grupo controle (1,89 [0,64-4,83]) foi significativamente maior ($p < 0,01$) que no grupo CHO (0,79 [0,39-1,31]) (Figura 8).

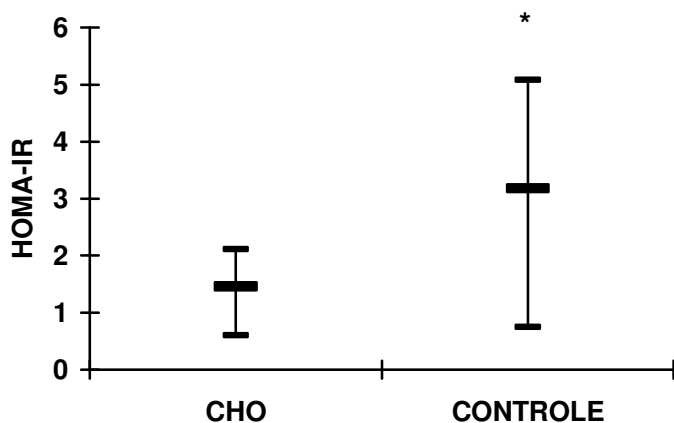


Figura 8: HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) nos dois grupos. *, $p < 0,01$ versus CHO. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam mediana e variação.

5.5 Resultados do Pós-operatório

5.5.1 Ácido Láctico

Não se observou diferença significativa ($p=0,13$) entre o grupo CHO ($14,37\pm 6,27$)mg/dL e o grupo controle ($22,08\pm 13,99$)mg/dL (Figura 9).

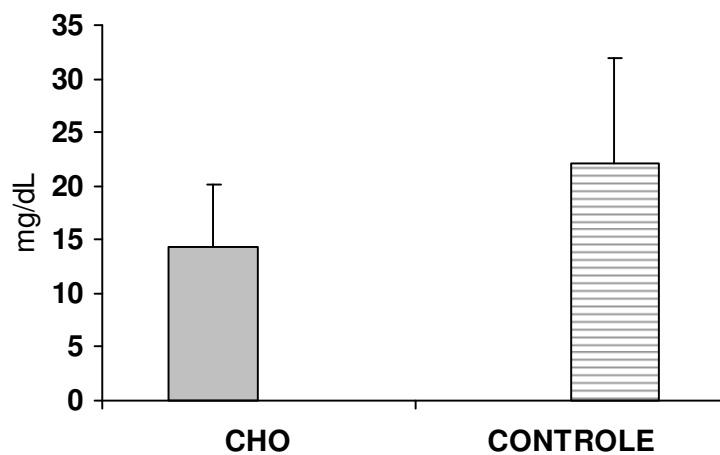


Figura 9: Ácido Láctico pós-operatório nos dois grupos. CHO=grupo carboidrato. Dados expressam a média e o erro médio padrão.

5.5.2. Ácido β -hidroxibutírico

Os achados mostraram que a diferença entre os grupos não foi significativa ($p=0,57$; CHO = $0,73 \pm 1,64$ mMol/L X controle = $0,38 \pm 0,41$ mMol/L) (Figura 10).

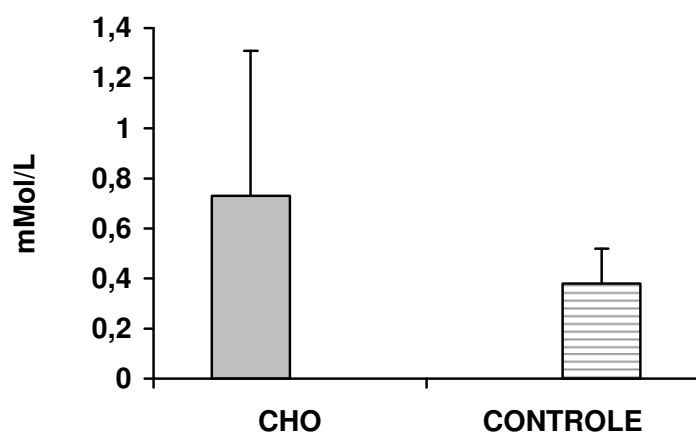


Figura 10: Ácido β -hidroxibutírico nos dois grupos. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam a média e erro médio padrão.

5.5.3 Ácido Pirúvico

O nível sérico de ácido pirúvico foi similar ($p=0,12$) no grupo CHO ($0,56 \pm 0,22$ mg/dL) e no grupo controle ($0,83 \pm 0,46$ mg/dL). (Figura 11).

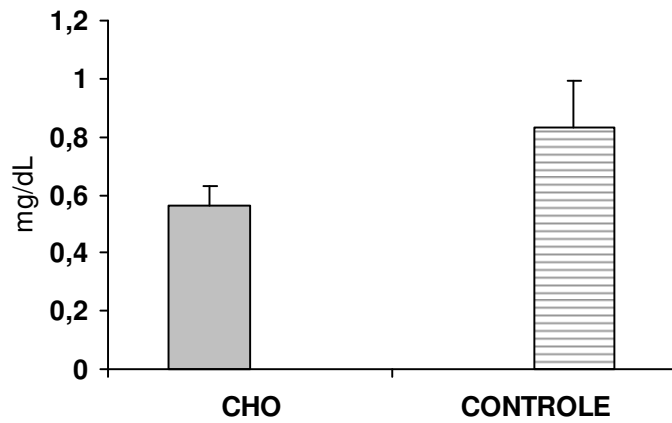


Figura 11: Ácido Pirúvico no pós-operatório nos dois grupos. CHO=grupo carboidrato.

Dados expressam a média e erro médio padrão.

5.5.4 Insulina

A insulina sérica no pós-operatório apresentou-se significativamente maior ($p < 0,01$) no grupo controle ($12,48 \pm 6,40 \mu\text{U/mL}$) quando comparado ao grupo CHO ($7,41 \pm 3,43 \mu\text{U/mL}$) (Figura 12).

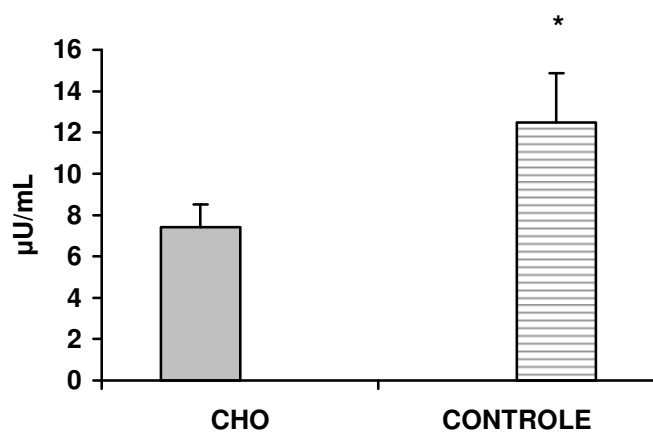


Figura 12: Insulina sérica pós-operatória nos dois grupos. *, $p < 0,01$ versus CHO. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam a média e erro médio padrão.

5.5.5 Glicemia

A glicemia pós-operatória foi similar nos dois grupos (CHO = $83,50 \pm 17,00$ mg/dL X controle = $109,50 \pm 32,00$ mg/dL; $p=0,12$) como se pode notar na figura 13.

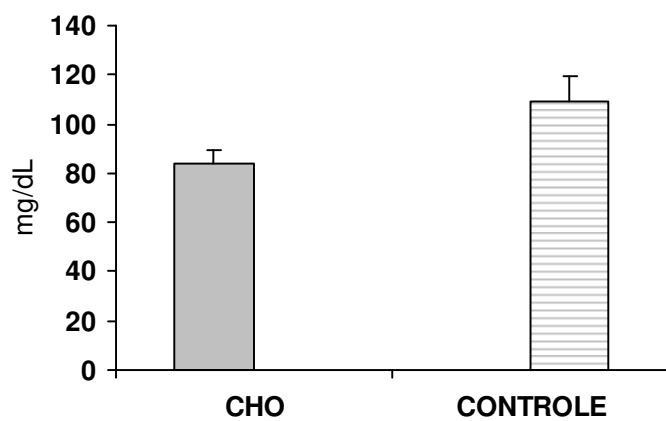


Figura 13: Glicemia pós-operatória nos dois grupos. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam a média e erro médio padrão.

5.5.6 Triglicérides

A taxa de triglicérides do grupo controle ($73,62 \pm 39,17$ mg/dL) mostrou-se significativamente maior ($p=0,02$) que no grupo CHO ($58,60 \pm 25,81$ mg/dL) (Figura 14).

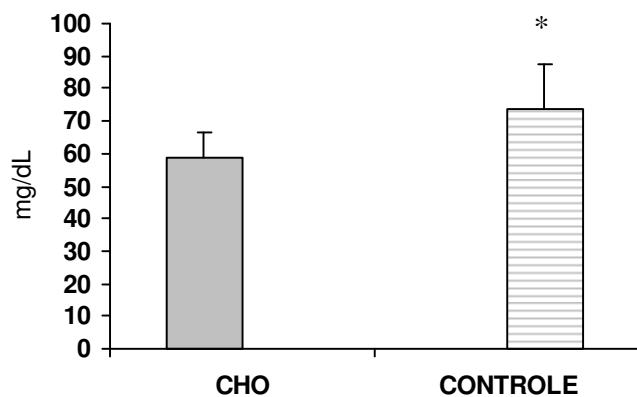


Figura 14: Triglicérides no pós-operatório nos dois grupos. CHO=grupo carboidrato. *, $p = 0,02$ vs. CHO. Dados expressam a média e erro médio padrão.

5.5.7 HOMA-IR

Assim como no pré-operatório, a abreviação de jejum com solução enriquecida com carboidrato, reduziu significativamente a resistência insulínica (CHO=1,46±0,54 X controle=3,18±1,42; p=0,04). Esses dados podem ser vistos na figura 15.

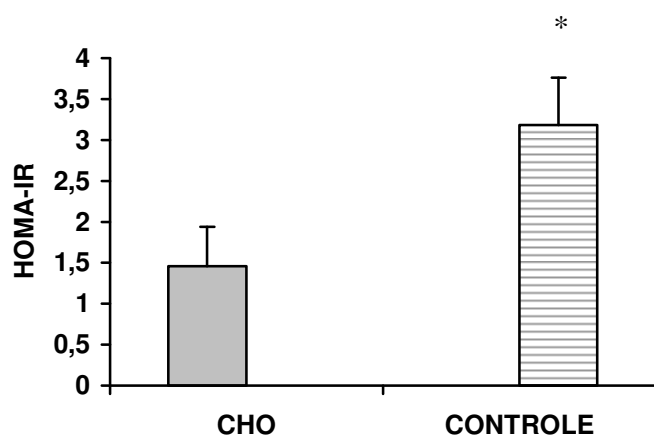


Figura 15: HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) no pós-operatório nos dois grupos. CHO=grupo carboidrato. Dados expressam a média e erro médio padrão.

5.5.8 Nitrogênio Ureico

Não houve diferença significativa entre os dois grupos (CHO = $8,0 \pm 4,1$ g/12h X controle = $6,4 \pm 3,0$ g/12h; $p=0,38$). A figura 16 mostra esses dados.

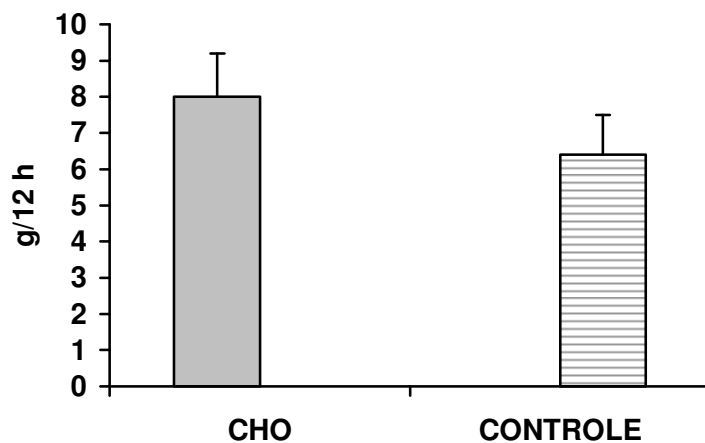


Figura 16: Nitrogênio ureico nos dois grupos. CHO = grupo carboidrato. Dados expressam a média e erro médio padrão.

5.6 Análise da evolução das variáveis de resultado entre os grupos

Na tabela 2 encontram-se os resultados das diferentes variáveis observados na indução anestésica e no pós-operatório.

Tabela 2: Média e desvio padrão das variáveis de resultado no pré e pós-operatório. CHO=Grupo Carboidrato

Variável	Grupo e Fase da coleta			
	Grupo CHO		Grupo Controle	
	Pré-operatório	Pós-operatório	Pré-operatório	Pós-operatório
Ácido Lático (mg/dL)	14,9±5,8	14,4±6,3	18,4±9,9	22,1±14,00
Ácido β-hidroxibutírico (mMol/L)	0,29 ± 0,43	0,73 ± 1,64	0,23 ± 0,36	0,38 ± 0,41
Ácido Pirúvico (mg/dL)	0,96±0,58 *	0,56 ± 0,22	0,65±0,58	0,83±0,46
Insulina (μU/ml)	5,3±1,9	7,41 ± 3,43	9,8±3,5	12,48 ± 6,40
Glicose (mg/dL)†	70[61-79]*,#	83,5±17,0#	84 [62-160]*	109,5 ± 32,0
Triglicérides (mg/dL)	71 ± 30#	58,60±25,81*,#	154 ± 79	73,62±39,17*
HOMA-IR†	0,79 [0,39-1,31]#	1,46±0,54#	1,89 [0,64-4,83]	3,18±1,42

* p < 0,05 na comparação entre pré e pós-operatório no mesmo grupo

† dados expressam a mediana e variação

p<0,05 versus grupo controle pela ANOVA de medida repetida,

5.6.1 Ácido Lático

Não houve diferença na evolução das dosagens de ácido lático em nenhum dos dois grupos (p=0,21).

5.6.2 Ácido β -hidroxibutírico

Não houve diferença na evolução das dosagens de ácido β -hidroxibutírico em nenhum dos dois grupos ($p=0,21$).

5.6.3 Ácido Pirúvico

No grupo CHO observou-se uma diminuição ($p=0,03$) da dosagem sérica entre o pré- (0,95 \pm 0,48 mg/dL) e o pós-operatório (0,56 \pm 0,22mg/dL), enquanto no grupo controle ela não se modifica (0,65 \pm 0,57 mg/dL X 0,83 \pm 0,46 mg/dL; $p=0,46$). (Figura 17).

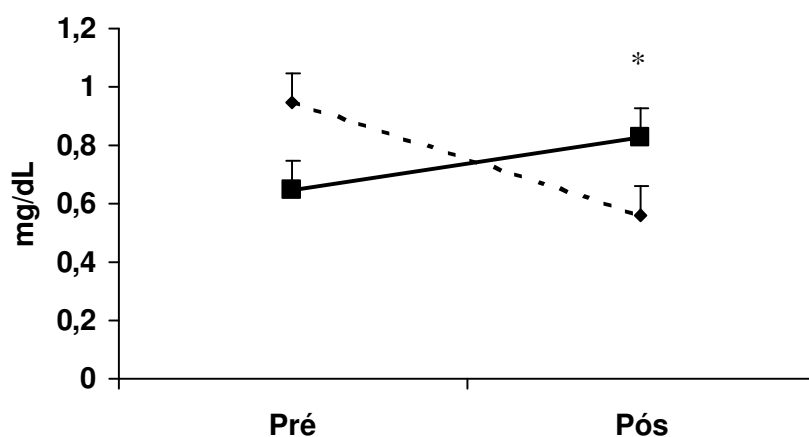


Figura 17: Evolução do ácido pirúvico sérico nos dois grupos. *, $p= 0,03$ vs. pré-operatório no grupo CHO. CHO=grupo carboidrato em linha pontilhada e grupo controle em linha sólida. Dados expressam a média e erro médio padrão.

5.6.4 Insulina

Observou-se um aumento da insulina sérica em ambos os grupos, porém sem significância ($p=0,13$) tanto para o grupo CHO (pré= $5,28\pm 1,86$ mU/mL X pós= $7,41\pm 3,43$ mU/mL) quanto no grupo controle (pré= $10,10\pm 3,66$ mU/mL X pós= $12,48\pm 6,40$ mU/mL). Pela ANOVA de medidas repetidas, a insulina do grupo controle foi significativamente maior ($p<0,01$) quando comparada ao grupo CHO.

5.6.5 Glicemia

A glicemia pós-operatória aumentou em ambos os grupos com significância ($p=0,03$). Entretanto, a medida da glicemia do grupo controle foi maior que a do grupo CHO na análise de medidas repetidas ($p=0,01$). (Figura 18).

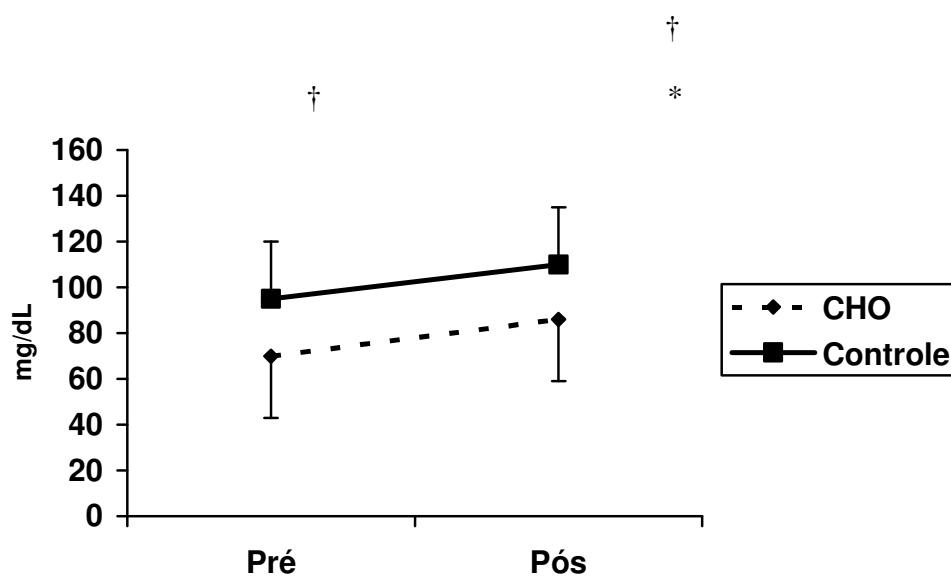


Figura 18: Evolução da glicemia nos dois grupos. *, $p= 0,03$ vs. pré-operatório nos dois grupos. †, $p=0,01$ vs. CHO. CHO=grupo carboidrato em linha pontilhada e grupo controle em linha sólida. Dados expressam a média e erro médio padrão.

5.6.6 Triglicérides

Na comparação entre o pré-operatório e pós-operatório ocorreu uma queda nos valores de triglicérides apenas no grupo controle ($p < 0,01$). Os níveis de triglicérides do grupo controle foram maiores que os do grupo CHO na análise de medidas repetidas ($p = 0,02$). (Figura 19).

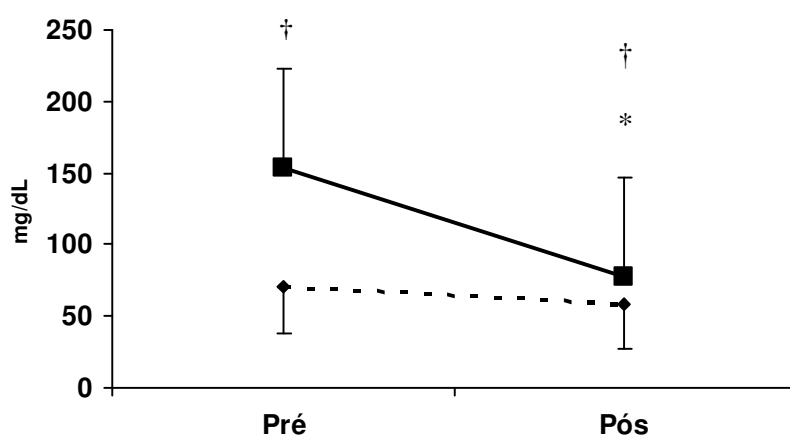


Figura 19: Evolução dos triglicérides nos dois grupos. *, $p < 0,01$ vs. pré-operatório no grupo controle. †, $p = 0,02$ vs. CHO. CHO = grupo carboidrato, em linha pontilhada e grupo controle em linha sólida. Dados expressam a média e erro médio padrão.

5.6.7 HOMA-IR

Não houve diferença na evolução do HOMA-IR nos dois grupos ($p=0,16$). Na análise global feita pela ANOVA de medidas repetidas, o HOMA-IR do grupo controle foi maior que o do grupo CHO ($p=0,03$) (Figura 20).

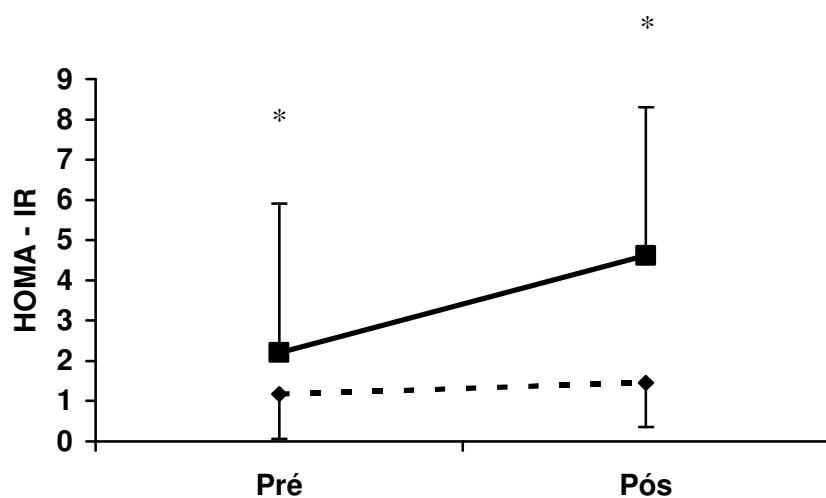


Figura 20: Evolução do HOMA-IR nos dois grupos. *, $p=0,02$ vs. CHO. CHO = grupo carboidrato, em linha pontilhada e grupo controle em linha sólida. Dados expressam a média e erro médio padrão.

6. DISCUSSÃO

A análise global dos resultados mostrou que a abreviação do jejum pré-operatório para 2 horas através da ingestão de bebida com carboidratos diminuiu a resposta orgânica ao trauma. Os resultados observados demonstram que a resistência periférica a insulina é reduzida com essa mudança de protocolo pré-operatório. Não só a produção de insulina é menor como também a elevação da glicemia é minimizada com a abreviação do jejum com carboidratos. Além disso, a quebra de triglicérides no tecido adiposo processa-se em menor escala e, é significativamente menor quando comparada ao jejum convencional de 8 horas. Esses resultados em conjunto permitem afirmar que a oferta de carboidratos antes da operação diminui as repercussões metabólicas associadas ao trauma operatório. Pode-se inferir daí que, em operações de maior magnitude, onde a resposta orgânica é ainda maior^{12, 27, 29}, essa rotina pode promover uma repercussão metabólica menor e, portanto, ser mais benéfica para os pacientes.

O conforto dos pacientes expressado pela redução na incidência de vômitos no pós-operatório também merece considerações. Os pacientes que receberam a bebida com carboidratos apresentaram um risco 2,5 vezes menor de apresentar vômitos. Isso significa, em outras palavras, que esse bom resultado é observado a cada 3 pacientes que são submetidos a esse protocolo pré-operatório. Embora à análise estatística não mostrasse diferença significativa, esse resultado é relevante e sugere uma tendência que já foi documentada em outros trabalhos com maior número de casos^{45, 61, 62}.

Não houve diferença na perda de nitrogênio urinário e nem na dosagem sérica do ácido láctico. Isso provavelmente se deveu a pouca repercussão orgânica da operação da vesícula biliar por vídeo-laparoscopia. Talvez, num procedimento de maior magnitude, uma diferença entre a abreviação do jejum pré-operatório e o jejum convencional pudesse ser observada. No entanto, pode ser também que apenas a diminuição do jejum não foi suficiente para alterar esses parâmetros de resposta orgânica. Talvez, a associação de carboidrato com aminoácidos, por exemplo, glutamina possa expressar resultados mais significativos no metabolismo proteico.

No grupo CHO, o ácido pirúvico diminuiu significativamente entre a indução e a medida no pós-operatório. O ácido pirúvico, também referido como piruvato, é uma substância orgânica com três carbonos na molécula, originado ao fim da glicólise. A glicólise é a seqüência de degradações enzimáticas da glicose. O ácido pirúvico forma-se na seqüência da "ativação" da molécula de glicose por duas moléculas de ATP. A primeira molécula de ATP fornece a energia a um grupo fosfato que transforma a glicose em glicose-6-fosfato. A segunda molécula de ATP transforma a glicose-6-fosfato em frutose-1,6-difosfato, um composto instável que rapidamente se divide em duas moléculas de ácido pirúvico. O piruvato pode seguir três vias metabólicas: fermentação alcoólica, ciclo de Krebs e fermentação láctica, dependendo da situação e do organismo no qual se realiza o processo. Este ácido pirúvico presente nos músculos é transformado no ácido láctico sob intensa atividade e pouca oxigenação, causando dores. Forma nódulos percebíveis ao tato, que quando massageados eficazmente podem dissolver-se e assim, serem metabolizados.

No presente estudo observou-se que o piruvato formado no grupo que ingeriu carboidrato foi provavelmente consumido e por isso diminuiu. Se houve consumo supõe-se que o piruvato entrou no ciclo de Krebs para prover energia. Dentro da mitocôndria, em suas cristas, a molécula de ácido pirúvico começa uma espécie de reconstituição da molécula, para torná-la novamente com 6 carbonos. Essa molécula de ácido pirúvico é carregada por uma molécula chamada "acetil CoA" (que possui 2 carbonos). A molécula de acetil CoA faz com que o ácido pirúvico se una com uma molécula de ácido oxalacético (composta de 4 carbonos). Ao unirem-se, forma-se uma molécula composta de 6 carbonos, 12 hidrogênios e 6 oxigênios (mesma formação da glicose, porém com os hidrogênios em posições diferentes), agora chamada de ácido cítrico. A molécula de acetil CoA sai da reação para voltar a carregar mais moléculas de ácido acético para completar o ciclo. Nota-se que no Krebs, o piruvato liga-se ao ácido oxalacético⁶³.

Em situações, como no caso do jejum prolongado, as moléculas de oxaloacetato serão destinadas para a produção de glicose pela gliconeogênese. Com isso, a quantidade de oxaloacetato disponível estará diminuída, e conseqüentemente pouco acetil-CoA entrará no ciclo de Krebs, levando a uma maior produção de corpos cetônicos. Dessa maneira, a abreviação do jejum com carboidrato faz sobrar ácido oxaloacético que junta-se com o pirúvico e, assim, ocorre redução do piruvato. No jejum prolongado, de acordo com a explicação acima, o ácido oxalacético é destinado a gliconeogênese e aumenta o hidroxibutirato⁶³. Esse mecanismo explica os achados e sugere uma menor utilização de gliconeogênese no grupo CHO.

O aumento do ácido β -hidróxibutírico em quase 100% no grupo Controle (0,14[0,01-0,23 mMol/L] no pré-operatório para 0,27[0,04-0,38mMol/L] no pós-operatório imediato) sugere maior mobilização de triglicérides, oriundo de uma gliconeogênese acelerada.

Em consonância com outros achados, a taxa sérica de triglicérides mostrou-se significativamente maior no grupo controle em todos os momentos da pesquisa, mostrando gasto da reserva corpórea pelos pacientes do grupo controle. Em oposição, o grupo CHO, necessitou de menor lipólise periférica e conseqüentemente, menor necessidade de neoglicogênese. Esse achado é importante e sugere menor resposta orgânica ao trauma.

A resistência à insulina é fenômeno transitório que dura até três semanas após a realização de operações abdominais eletivas e não complicadas^{11, 27, 61}. Esse estado metabólico muito se assemelha ao do *diabetes mellitus* tipo II, onde a captação de glicose pelas células está diminuída devido à incapacidade do transportador GLUT-4 realizar essa ação e, conseqüentemente, a produção de glicogênio é diminuída^{11, 12, 61}. Simultaneamente, há aumento da produção endógena de glicose, por gliconeogênese, de modo que a glicemia sangüínea encontra-se elevada o que é sério fator de risco para maior morbimortalidade^{3, 13, 64}. A abreviação do jejum para 2 horas com solução enriquecida com carboidrato associou-se a menor dosagem da insulina sérica no pré e pós-operatório e conseqüentemente menor resistência periférica a insulina.

A glicemia também se mostrou menor no grupo CHO, devendo ser citado que dois pacientes do grupo controle, que apresentaram glicemia normal na investigação pré-

operatória, passaram a ter valores anormais no momento da indução anestésica. Isto já sugere uma maior resposta glicêmica associada ao jejum^{35, 36, 38}. Outro ponto observado é que, apesar dos valores da glicemia no pós-operatório terem sido similares nos grupos, o grupo controle apresentou valor médio de 109,50 mg/dL o que é considerado como valor anormal para o jejum por vários *guidelines*^{65, 66, 67}. Diante disto, não foi surpresa a observação da maior resistência insulínica, determinada pelo teste de HOMA-IR, no grupo submetido ao jejum mais longo, de modo significativo. Tal evidência foi observada em outros trabalhos, onde melhoria do controle glicêmico foi traduzida em menor risco de complicações relacionadas à hiperglicemia^{12, 13, 38, 68, 69, 70}. As alterações metabólicas induzidas pelo jejum prolongado antes do ato operatório, podem ter grande importância, pois perpetuam a resposta ao trauma. Nesse contexto, os nossos resultados com a abreviação do jejum com bebida rica em carboidratos mostraram efetiva consonância com o que já foi evidenciado em outros estudos^{43, 44, 51, 59, 69, 71}.

Foi utilizado o método HOMA-IR, descrito por Mattheus *et al*⁶⁷, para avaliar a resistência à insulina, por se tratar de um modelo matemático que prediz a sensibilidade à insulina pela simples medida da glicemia e insulina de jejum, visando traduzir além da sensibilidade à insulina, a capacidade secretória das células beta do pâncreas. Na publicação original, os autores encontraram uma correlação positiva e altamente significativa entre a resistência à insulina avaliada pelo HOMA e pelo clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, já demonstrada em outros trabalhos^{72, 73, 74, 75}.

Uma das limitações desse trabalho pode ser o número reduzido de casos. No entanto, experiência anterior com HOMA-IR⁵⁹ alimentaram cálculo de amostra para 20 casos para uma força de análise superior a 80%. Uma das aplicações do cálculo do número amostral é efetivamente reduzir custos do estudo e manter seu poder de análise.

7. CONCLUSÃO

A abreviação do jejum pré-operatório para 2 horas com bebida contendo carboidrato diminuiu a resposta orgânica ao trauma. Isso foi evidenciado por uma queda da resistência insulínica, menor taxa de glicemia e insulina sérica, menor consumo de triglicerídeos e conseqüentemente, menor produção de corpos cetônicos.

A ingesta líquida de carboidratos no pré-operatório não proporcionou risco de aspiração ou regurgitação ou de morbidade relacionadas a estes eventos, promovendo um melhor bem estar, pela diminuição da incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório.

8. REFERÊNCIAS

- ¹ Cuthbertson DP. Post-shock metabolic response. *Lancet* 1942; 1: 433-1437.
- ² Wilmore DW. Metabolic response to severe surgical illness: overview. *World J Surg* 2000, 24: 705-711.
- ³ Basile-Filho A; Suen VMM; Martins MA; Colleto FA, Marson F. Trauma and sepsis metabolic response monitoring. *Medicina, Ribeirão Preto*, 2001, 34: 5-17.
- ⁴ Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Méd* 1999;340: 448-454.
- ⁵ Mokart D, Merlin M, Sannini A, et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005;94: 767-773.
- ⁶ Cruickshank AM, Frazer WD, Burns HJG, van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 1990; 79: 161-165.
- ⁷ Okusawa S, Gelfland JA, Ikejima T. Interleukin-1 induces a shock like state in rabbits: synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclo-oxygenase inhibitor. *J Clin Invest* 1988; 81: 1162-1172.

⁸ Abraham E, Regan RF. The effects of hemorrhage and trauma on interleukin-2 production. *Arch Surg* 1985; 120: 1341-1344.

⁹ Yang RD, Moldawer LL, Sakamoto A, Keenan RA, Matthews DE, Young VR. Leukocyte endogenous mediators alter protein dynamics in rats. *Metabolism* 1983; 32: 654-660.

¹⁰ Aguilar-Nascimento JE, Marra JG, Shessarenko N, Fontes CJ. Efficacy of National Nosocomial Infection Surveillance score, acute-phase proteins, and interleukin-6 for predicting postoperative infections following major gastrointestinal surgery. *Sao Paulo Med J*, 2007: 34-41.

¹¹ Thorell A, Essén P, Andersson B, Ljungqvist O. Postoperative insulin resistance and circulating concentrations of stress hormones and cytokines. *Clin Nutr* 1996; 15: 75-79.

¹² Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999; 2: 69-78.

¹³ van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1359-1367.

¹⁴ Waitzberg DL, Terra RM, Plopper C. Reação Sistêmica ao Trauma. In; Antonio Carlos Campos. Nutrição em Cirurgia. Clinica Brasileira de Cirurgia, 2001, 1: 15-24.

¹⁵ Ääräma M, Slätis P, Haapaniemi L, Jeglinsky B. Glucose tolerance and insulin response after elective skeletal surgery. *Ann Surg* 1974; 179:n926-929.

¹⁶ Stoner HB, Frayn KN, Barton RN, Threlfall CJ, Little RA. The relationships between plasma substrates and hormones and the severity of injury in 277 recently injured patients. *Clin Sci* 1979; 56: 563-573.

¹⁷ DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 273: E214-E223.

¹⁸ Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Dose-response characteristics of insulin on production and utilisation of glucose in man. *Am J Physiol* 1979; 240: E630-E639.

¹⁹ Black PR, Brooks DC, Bessey PQ, Wolfe RR, Wilmore DW. Mechanisms of insulin resistance following injury. *Ann Surg* 1982; 196: 420-435.

²⁰ Finegood D, Bergman R, Vranic M. Estimation of endogenous glucose production during hyperinsulinemic euglycemic glucose clamps. *Diabetes* 1987; 36: 914-924.

²¹ Greisen J, Juhl CB, Grofte T, Vilstrup H, Jensen TS, Schmitz O. Acute pain induces insulin resistance in humans. *Anesthesiology* 2001;95: 578–584.

²² Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Modulation of postoperative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 329–336.

²³ Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, Jauch K, Kemen M, Hiesmayr J, Horbach T. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *Clin Nutr* 2006; 25: 224-244.

²⁴ Soop M, Carlson GL, Hopkinson J, et al. Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol. *Br J Surg* 2004; 91:1138–1145.

²⁵ Wolfe RR, Durkot MJ, Allsop JR, Burke JF. Glucose metabolism in severe burned patients. *Metabolism* 1979; 28: 1031-1039.

²⁶ Little RA, Henderson A, Frayn KN, Galasko CSB, White RH. The disposal of intravenous glucose studied using glucose and insulin clamp techniques in sepsis and trauma in man. *Acta Anaest Belg* 1987; 38: 275-279.

²⁷ Thorell A, Ljungqvist O, Efendic S, Gutniak M, Häggmark T. Insulin resistance after abdominal surgery. *Br J Surg* 1994; 81: 59-63.

²⁸ Thorell A, Ljungqvist O, Efendic S, Gutniak M, Häggmark T. Development of postoperative insulin resistance is associated with the magnitude of operation. *Eur J Surg* 1993; 159: 593-599.

²⁹ DiFronzo LA, Yamin N, Patel K, O'Connell TX. Benefits of early feeding and early hospital discharge in elderly patients undergoing open colon resection. *J Am Coll Surg*. 2003;197: 747-52.

³⁰ Thorell A, Nygren J, Essén P, Gutniak M, Loftenius A, Andersson B, Ljungqvist O. The metabolic response to cholecystectomy: insulin resistance after open compared with laparoscopic operation. *Eur J Surg* 1996; 162:187-191.

³¹ DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes* 1981; 30: 1000-1007.

³² Felländer G, Nordenström J, Tjäder I, Bolinder J, Arner P. Lipolysis during abdominal surgery. *J Clin End Metab* 1994; 78: 150-155.

³³ Svanfeldt M, Thorell A, Brismar K et al. Effects of 3 days of 'postoperative' low caloric feeding with or without bed rest on insulin sensitivity in healthy subjects. *Clin Nutr* 2003; 22: 31-38.

³⁴ Nygren, J., C. Carlsson-Skwirut, K. Brismar, A. Thorell, O. Ljungqvist, and P. Bang. Insulin infusion increases levels of free IGF-I and IGFBP-3 proteolytic activity in patients after surgery. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001, 281: E736–E741.

³⁵ Frayn K. *Metabolic Regulation: A Human Perspective*. London: Portland Press, 1996.

³⁶ Nygren J., The metabolic effects of fasting and surgery. The metabolic effects of fasting and surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006; 20: 429-438.

³⁷ Stuart C, Shangraw R, Prince M, Peters E, Wolfe R. Bed-rest induced insulin resistance occurs primarily in muscle. *Metabolism* 1988; 37: 802-806.

³⁸ Newman W, Brodows R. Insulin action during acute starvation: evidence for selective insulin resistance in normal man. *Metabolism* 1983; 32: 590-596.

³⁹ Nygren J, Thorell A, Brismar K, Karpe F, Ljungqvist O. Short-term hypocaloric nutrition but not bed rest decrease insulin sensitivity and IGF-1 bioavailability in healthy subjects: the importance of glucagon. *Nutrition* 1997; 13: 945-951.

⁴⁰ Nygren J, Thorell A, Efendic S, Nair S, Ljungqvist O. Site of insulin resistance after surgery; the contribution of hypocaloric nutrition and bed rest. *Clin Sci* 1997;93: 137-146.

⁴¹ Uchida I, Asoh T, Shirasaka C, Tsuji H. Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. *Br J Surg* 1988; 75: 557-562.

⁴² Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1946, 52: 191–205.

⁴³ Ljungqvist O, Thorell A, Gutniak M, Häggmark T, Efendic S. Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 329-336.

⁴⁴ Nygren J, Soop M, Thorel A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance. *Clin Nutr* 1998; 17: 65-71.

⁴⁵ Aguilar-Nascimento JE, Dock-Nascimento DB, Faria MSM, Maria EV, Yonamine F, Silva MR, Adler T. Ingestão pré-operatória de carboidratos diminui a ocorrência de sintomas gastrointestinais pós-operatórios em pacientes submetidos à colecistectomia. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2007; 20: 77-80.

⁴⁶ Aguilar-Nascimento JE; Salomão AB; Caporossi C; Silva R; Santos TP; Cardoso EA. Enhancing surgical recovery in Central-West Brazil: The ACERTO protocol results. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, 2008; 3: E78-E83.

⁴⁷ Henriksen MG, Hesso I, Dela F, et al. Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 191-199.

⁴⁸ Cook-Sather SD, Harris KA, Chiavacci R, Gallagher PR, Schreiner MS. A liberalized fasting guideline for formula-fed infants does not increase average gastric fluid volume before elective surgery. *Anesth Analg* 2003; 96: 965-969.

⁴⁹ Scarlett M, Crawford-Sykes A, Nelson M. Preoperative starvation and pulmonary aspiration. New perspectives and guidelines. *West Indian Med J.* 2002; 51: 241-245.

⁵⁰ Stuart PC. The evidence base behind modern fasting guidelines. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 457-469.

⁵¹ Soreide E, Eriksson LI, Hirlekar G, Eriksson H, Henneberg SW, Sandin R, Raeder J; Pre-operative fasting guidelines: an update. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1041-1047.

⁵² Crenshaw JT, Winslow EH, Preoperative fasting: old habits die hard. *Am J Nurs* 2002; 102: 36-44.

⁵³ Breuer JP, von Dossow V, von Heymann C, Griesbach M, von Schickfus M, Mackh E, Hacker C, Elgeti U, Konertz W, Wernecke KD, Spies CD. Preoperative oral

carbohydrate administration to ASA III-IV patients undergoing elective cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 103:1099-1108.

⁵⁴ Castillo-Zamora C, Castillo-Peralta LA, Nava-Ocampo AA. Randomized trial comparing overnight preoperative fasting period Vs oral administration of apple juice at 06:00-06:30 am in pediatric orthopedic surgical patients. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 638-642.

⁵⁵ Aguilár-Nascimento JE, Salomão AB, Caporossi C, Silva RM, Cardoso EA, Santos TP. Acerto pós-operatório: avaliação dos resultados da implantação de um protocolo multidisciplinar de cuidados peri-operatórios em cirurgia geral. *Rev Col Bras Cir* 2006, 33: 181-188.

⁵⁶ Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 8-13.

⁵⁷ Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-429.

⁵⁸ Sackett DL, Cook RJ, The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect *BMJ* 1995; 310: 452-454.

⁵⁹Aguiar-Nascimento JE; Dock-Nascimento DB ; Varea EM; Yonamine F ; Silva MR; Adler T. Ingestão de bebida com carboidrato duas horas antes da operação confere menor resistência periférica à insulina em pacientes colecistectomizados. Rev Bras de Med 2006; 63: 112-112.

⁶⁰ Machin D, Campbell M, Fayers, P, Pinol A . Sample Size Tables for Clinical Studies. 2a Ed.; Blackwell Science, Oxford, Reino Unido; 1997,24-25

⁶¹ McLeod R, Fitzgerald W, Sarr M. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. Can J Surg. 2005; 48: 409-411.

⁶² Hausel J, Nygren J, Thorell A, Lagerkranser M, Ljungqvist O. Randomized clinical trial of the effects of oral preoperative carbohydrates on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg. 2005; 92: 415-421.

⁶³ Lehninger, A. L.; Nelson, D.L.; Cox, M.M. Princípios de Bioquímica. 3ª ed. São Paulo: Sarvier, 2003.

⁶⁴ Correia MITD, da Silva RG. Paradigmas e evidências da nutrição peri-operatória. Rev Col Bras Cir. 2005; 32: 342-347.

⁶⁵ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, Janeiro, 2005, 28: 4-36.

⁶⁶ Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.

⁶⁷ Sociedade Brasileira de Diabetes. Atualização brasileira sobre diabetes. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2005.

⁶⁸ Svanfeldt M, Thorell A, Hausel J, Soop M, Rooyackers O, Nygren J, Ljungqvist O. Randomized clinical trial of the effect of preoperative oral carbohydrate treatment on postoperative whole-body protein and glucose kinetics.. *Br J Surg*. 2007; 94: 1342-1350

⁶⁹ Soop M, Nygren J, Thorell A, et al. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates endogenous glucose release 3 days after surgery. *Clin Nutr*. 2004; 23: 733-741

⁷⁰ Henriksen MG, Hessov I, Dela F, et al. Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003; 47: 191-199.

⁷¹ Ljungqvist O, Soreide E. Preoperative fasting. *Br J Surg*. 2003; 90: 400-406.

⁷² Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med.* 2002; 19: 527-534.

⁷³ Radikova Z. Assessment of insulin sensitivity/resistance in epidemiological studies. *Endocr Regul.* 2003; 37: 189-194.

⁷⁴ Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294: E15-E26.

⁷⁵ Lee S, Muniyappa R, Yan X, Chen H, Yue LQ, Hong EG, Kim JK, Quon MJ. Comparison between surrogate indexes of insulin sensitivity and resistance and hyperinsulinemic euglycemic clamp estimates in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294: E261-E270.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)