

RELATÓRIOS CIENTÍFICOS ORIGINAIS

O jejum pré-operatório de 2 horas minimiza a resistência à insulina e a resposta orgânica ao trauma após videocolecistectomia: um ensaio clínico randomizado e controlado

Marcelo SM Faria  José E. de Aguilar-Nascimento 
Osvânia S. Pimenta  Luís C. Alvarenga Jr.  Diana B. Dock-Nascimento  Natasha Slhessarenko

Publicado on-line: 12 de abril de 2009

- Société Internationale de Chirurgie 2009

Resumo

Fundo Estudos mostrando a melhora da insulina sensibilidade, reduzindo o período de jejum pré-operatório, são realizados principalmente em pacientes submetidos a grandes operações. Mais informações sobre o papel do jejum pré-operatório reduzido no metabolismo perioperatório são necessárias para procedimentos abdominais eletivos menores/moderados, como a colecistectomia laparoscópica. Nós investigamos a influência de uma bebida rica em carboidratos administrada 2 horas antes da colecistectomia laparoscópica na resistência à insulina e na resposta metabólica ao trauma. **Métodos** Um grupo de 21 mulheres candidatas (18 a 65 anos) para colecistectomia laparoscópica eletiva foi randomizada para um grupo de jejum de 8 horas (grupo controle: n = 10) ou a um grupo que recebeu 200 ml de uma bebida com carboidratos contendo 12,5% (25 g, 50 kcal por 100 ml e aproximadamente 285 mOsm) de maltodextrina 2 horas antes da operação (grupo CHO: n = 11). Amostras de sangue para diversos ensaios bioquímicos foram coletadas tanto na indução da anestesia quanto após a 10^a hora de pós-operatório. A resistência à insulina foi avaliada pela equação HOMA-IR (Insulin (euU/ml) × glicemia (mg/dl)/405).

MSM Faria - JE de Aguilar-Nascimento (& -

N. Slhessarenko

Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Federal de Mato Grosso, Rua Estevão de Mendonça 81 apto 801, 78030-300 Cuiabá, Brasil
e-mail: aguilar@terra.com.br

OS Pimenta - Departamento de Medicina LC Alvarenga Jr, Hospital Santa Rosa, Rua Adel Maluf 199, 78000-000 Cuiabá, Brasil

DB Dock-Nascimento

Faculdade de Nutrição, Equipe de Terapia Nutricional do Hospital Julio Muller, Universidade Federal de Mato Grosso, Rua L s/n, Alvorada, 78000-000 Cuiabá, Brasil

Resultados

Não houve complicações pós-operatórias. Setenta por cento (7/10) dos controles e 27,3% (3/11) do grupo CHO tiveram pelo menos um episódio de vômito ($RR = 2,42$, intervalo de confiança [IC] de 95% = 0,88–6,68; $P = 0,08$). A análise bioquímica mostrou que a glicose sérica ($P < 0,01$), insulina ($P < 0,01$), relação lactato/piruvato ($P = 0,03$) e triglicerídeos ($P < 0,01$) para o grupo controle foram maiores do que para o grupo CHO. O valor do HOMA-IR foi significativamente maior ($P = 0,03$) nos pacientes em jejum convencional do que no grupo CHO. **Conclusões** A abreviação do período de jejum pré-operatório e administração de bebida carboidratada diminui a resistência à insulina e a resposta orgânica ao trauma.

Introdução

As duas fases – vazante e fluxo – da resposta orgânica ao trauma foram descritas pela primeira vez por Cuthbertson há mais de 50 anos [1]. Durante a fase de refluxo, importantes modificações da homeostase são necessárias para enfrentar a instabilidade hemodinâmica aguda. O núcleo desta resposta é mediado pela liberação de citocinas e hormônios contrarreguladores e é diretamente influenciado pela magnitude da lesão. As alterações características incluem consumo rápido da reserva glicogênica, aumento da gliconeogênese [2] e resistência periférica à insulina, que leva à hiperglicemias [3]. Estudos recentes investigaram a toxicidade da hiperglicemias e sugerem uma relação causal com complicações pós-operatórias [4,5].

A resistência à insulina pós-operatória ocorre mesmo após operações menores a moderadas, como herniorrafia e

colecistectomia laparoscópica [6]. O tempo de jejum pré-operatório convencional pode agravar essa resistência e influenciar na elevação da glicemia [7], especialmente porque é frequentemente mais longo do que o esperado de 6 a 8 horas e pode durar até 10 a 16 horas [8]. Além disso, o jejum noturno pode causar graus variáveis de desidratação, dependendo da duração final do período de jejum.

A resposta orgânica ao trauma é minimizada por uma infusão de glicose intravenosa. No entanto, o aumento de fluidos perioperatórios pode aumentar o peso corporal e contribuir para complicações pós-operatórias.^{9,10}. Recentemente, diversas sociedades de anestesia e nutrição alteraram suas diretrizes para propor redução do prazo de jejum pré-operatório para 2 horas, com consumo de líquidos claros contendo carboidratos [11–13]. Estes novos protocolos baseiam-se na segurança desta rotina, conforme demonstrado consistentemente por vários ensaios randomizados [14,15] e uma meta-análise [16].

Uma bebida rica em carboidratos administrada 2 horas antes da ressecção do cólon diminui a resistência à insulina no pós-operatório.¹⁷ Estudos que mostram uma melhora na sensibilidade à insulina são realizados com mais frequência em pacientes submetidos a operações de grande a moderada [11,18]. Assim, são necessárias mais informações sobre o comportamento da resistência à insulina após procedimentos abdominais menores/moderados, como a colecistectomia laparoscópica, em pacientes que tiveram um período reduzido de jejum pré-operatório. O objetivo do presente estudo foi investigar a influência na resistência à insulina e na resposta metabólica ao trauma de uma bebida rica em carboidratos administrada 2 horas antes da colecistectomia laparoscópica.

Materiais e métodos

Um grupo de 25 mulheres adultas programadas para serem submetidas à colecistectomia laparoscópica eletiva foi designada para participar do estudo. O comitê de ética local aprovou o estudo e todos os pacientes deram consentimento informado por escrito para inclusão. Eles foram randomizados para jejum pré-operatório convencional de 8 horas (grupo controle:n =13) ou receber 200 ml de bebida carboidratada contendo 12,5% (25 g, 50 kcal por 100 ml e aproximadamente 285 mOsm) de maltodextrina (Nidex, Nestlé, Brasil) 2 horas antes da operação (grupo CHO:n =12). Os critérios de exclusão foram escore da American Society of Anesthesiologists (ASA) acima de II, diabetes mellitus, idade menor que 18 ou maior que 65 anos, insuficiência renal, refluxo gastroesofágico, colestite aguda, uso de corticosteroide até 6 meses antes e qualquer descumprimento ou violação no protocolo atribuído de jejum pré-operatório. A necessidade de abertura da via biliar principal ou outro procedimento operatório combinado descartaria o caso.

Protocolo pré-operatório

O estado nutricional foi avaliado por avaliação global subjetiva [19]. Todos os pacientes receberam informações orais e escritas sobre o protocolo no ambulatório. A atribuição foi realizada no último contato com o paciente no ambulatório. Uma tabela de números aleatórios gerou a sequência de randomização. As tarefas em grupo foram lacradas em envelopes opacos e abertos sequencialmente pelos investigadores. Todas as operações foram programadas para começar às 7h00. Na noite anterior à operação os pacientes estavam livres para ingerir alimentos sólidos até as 23h00. Os pacientes foram orientados a acordar antes das 5h00 e estar na unidade de internação hospitalar às 6h00. A partir das 5h, toda a produção de urina deveria ser coletada em um recipiente e levada ao hospital. Um sachê contendo 25 g de maltodextrina para ser dissolvida em 200 ml de água foi administrado aos pacientes do grupo CHO.

Protocolo intraoperatório e pós-operatório

Todos os pacientes foram submetidos à anestesia geral sem bloqueio peridural. Eles receberam dose única de 1 g de cefazolina intravenosa. Durante a laparoscopia, a pressão intraabdominal foi mantida em 12 mmHg. Durante a operação, não foram inseridas sondas nasogástricas e a colangiografia intraoperatória não foi realizada rotineiramente. Durante o estudo, os pacientes não foram autorizados a receber infusão de glicose; portanto, a hidratação perioperatória foi realizada com solução salina (solução fisiológica a 0,9%) ou solução de Ringer a uma taxa de 10–12 ml.kg⁻¹.h⁻¹. Uma prescrição de rotina de 1.000 a 1.500 ml de solução salina intravenosa foi administrada a todos os pacientes no pós-operatório. O jejum pós-operatório foi prescrito até às 17 horas, 12 horas após os pacientes terem ou não recebido a bebida carboidratada. Depois disso, todos os pacientes receberam dieta líquida, a menos que apresentassem náuseas ou vômitos, caso em que foi prescrito um antiemético. A analgesia pós-operatória foi fornecida com 50 mg de cloridrato de tramadol subcutâneo (Tramal, Pfizer, São Paulo, Brasil) e 500 mg de dipirona intravenosa a cada 6 horas.

Variáveis de resultado

Amostras de sangue foram coletadas tanto na indução da anestesia quanto às 17h (antes da refeição do paciente). Amostras de sangue foram enviadas ao laboratório e testadas para glicose, insulina, b-hidroxibutirato, piruvato, lactato e triglicerídeos. A coleta de urina também foi finalizada

às 17h (12h), e o volume foi analisado quanto ao teor de nitrogênio.

O principal desfecho do estudo foi a resistência à insulina avaliada pela equação HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) proposta por Matthews et al. [20] ($HOMA-IR = \text{Insulina} (\mu\text{U/ml}) \times \text{glicemina} (\text{mg/dl}) / 405$). Os desfechos secundários foram as medições de b-hidroxibutirato, piruvato, lactato e triglicerídeos nas amostras de sangue; e também o conteúdo urinário de nitrogênio. Os pacientes que apresentaram vômitos pós-operatórios foram examinados e receberam um antiemético intravenoso.

Análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com base em dois estudos anteriores [17,21] e os dados de um estudo piloto apresentado em congresso nacional brasileiro [22]. Estimou-se que 10 pacientes em cada braço seriam suficientes para dar um poder de 90% prevendo uma diferença de 50% entre os grupos para os resultados do HOMA-IR. Um nível significativo de 5% ($P < 0,05$) foi estabelecido para erro tipo I. O teste qui-quadrado ou exato de Fisher foi utilizado para dados categóricos. Os dados contínuos foram analisados pelo teste de Mann-Whitney ou pelo teste de Student.t-teste. Análise de variância de medidas repetidas (ANOVA) foi utilizada para comparar dados bioquímicos. Os dados foram apresentados como média \pm DP ou mediana (intervalo), conforme apropriado.

Resultados

Vinte e cinco pacientes elegíveis do sexo feminino foram identificadas e deram consentimento por escrito para participar do estudo. O fluxograma [23] do ensaio randomizado é apresentado na Fig.1. Dois pacientes (um para cada grupo) foram excluídos por violação do protocolo. Outros dois do grupo controle foram excluídos porque foi observada colecistite aguda no momento da operação. Vinte e um pacientes completaram o estudo (grupo controle: $n = 10$; Grupo CH: $n = 11$). Os dois grupos foram considerados homogêneos para comparações (Tabela 1). Todos os pacientes foram considerados nutridos. Não houve mortes nem complicações pós-operatórias. Nenhum paciente apresentou regurgitação durante a indução anestésica.

Vômito pós-operatório

Setenta por cento (7/10) dos controles e 27,3% (3/8) do grupo CHO tiveram pelo menos um episódio de vômito ($RR = 2,42$, intervalo de confiança [IC] de 95% = 0,88–6,68; $P = 0,08$). O número necessário para tratar com um período reduzido de jejum pré-operatório para observar uma boa

desfecho (nenhum episódio de vômito) foi 3 (IC 95% = 1,2–25,0).

Glicose, insulina e resistência à insulina

A evolução dos níveis séricos de glicose e insulina nos dois grupos é mostrada na Tabela 2. A glicose sérica aumentou em ambos os grupos ($P = 0,03$). Entretanto, a glicemina do grupo controle foi maior que a do grupo CHO em ambas as coletas ($P = 0,01$). Embora todos os pacientes estivessem normoglicêmicos antes da admissão no hospital, dois pacientes do grupo controle desenvolveram glicemina de jejum acima de 100 mg/dl na indução da anestesia. De acordo com o desenho do estudo esses pacientes não foram excluídos. No entanto, mesmo que tivessem sido excluídos, a diferença entre os grupos ainda teria permanecido significativa ($P = 0,04$).

Não houve mudança no aumento da insulina nos dois grupos ($P = 0,13$). No entanto, a insulina sérica do grupo controle foi significativamente maior ($P < 0,01$). O resultado da equação HOMA-IR foi significativamente maior ($P = 0,03$) no grupo em jejum do que nos pacientes submetidos a um período mais curto de jejum pré-operatório com carboidrato (fig. 2).

Outras variáveis bioquímicas

Não houve diferença nos níveis séricos de lactato, b-hidroxibutirato, piruvato e no nitrogênio urinário entre os grupos (Tabela 2). Uma diminuição significativa ($P = 0,03$) em piruvato foi detectado no grupo CHO; no entanto, a relação lactato/piruvato foi significativamente maior ($P = 0,03$) em pacientes em jejum convencional quando comparado ao grupo CHO (fig. 3).

Ao longo do estudo, os níveis de triglicerídeos foram mais elevados nos pacientes controle do que nos pacientes do grupo CHO ($P < 0,01$). Uma diminuição significativa foi observada em ambos os grupos no pós-operatório (Tabela 2).

Discussão

No geral, os resultados deste estudo mostram que um período reduzido de jejum pré-operatório com administração de carboidratos não apenas diminui a resistência à insulina pós-operatória, mas também reduz vários parâmetros bioquímicos relacionados à resposta metabólica ao trauma. O tempo de jejum convencional de 8 horas foi associado a níveis mais elevados de glicose e insulina. Estas descobertas são consistentes com relatos anteriores sobre a diminuição da resistência à insulina com uma bebida rica em carboidratos após operações colorretais [18,19]. Em contraste com outros estudos, utilizamos uma quantidade menor de carboidratos por via oral para pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica. O novo

Figura 1 Fluxograma do ensaio clínico randomizado

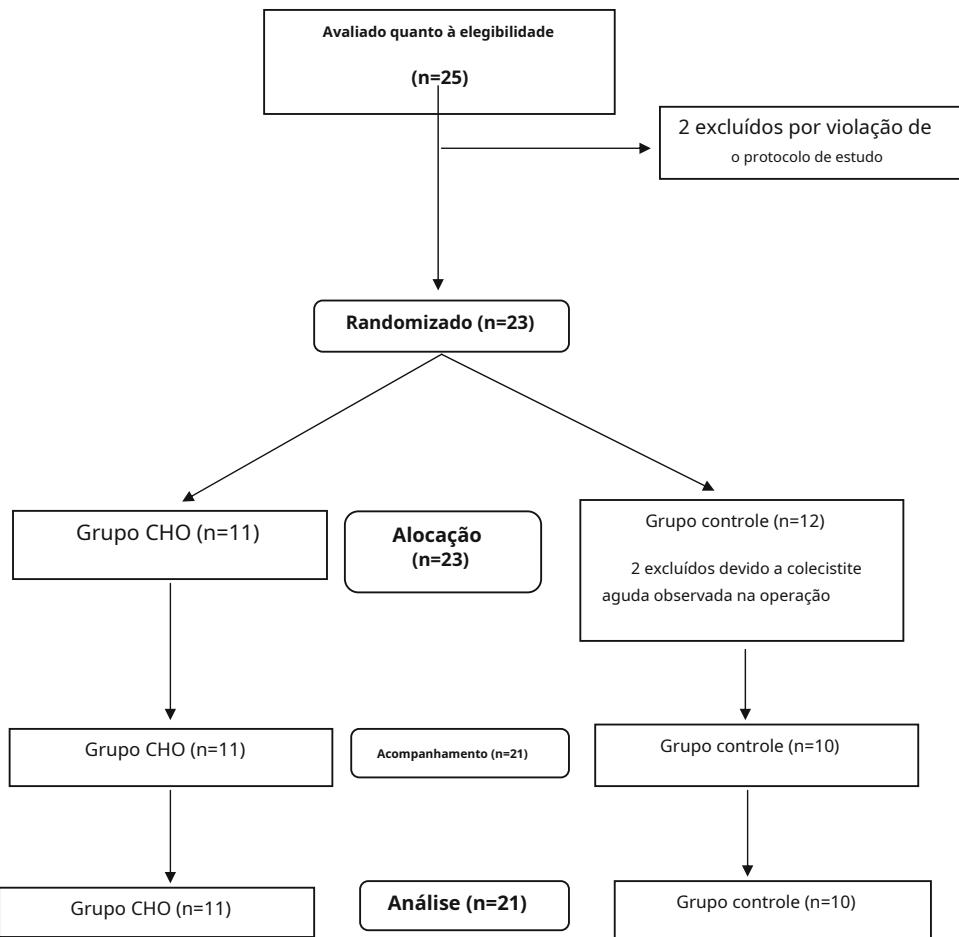


tabela 1 Linha de base características dos pacientes do grupo controle e do grupo de carboidratos (CHO)

COMO UMSociedade Americana de Anestesiologistas

^aMediana e intervalo

	Grupo	Pvalor	
	CHO	Ao controle	
Sexo (proporção M/F)	0/11	0/10	1,00
Anos de idade ^a	47 (19–65)	48 (29–65)	0,68
ASA (relação I/II) I Tempo operatório (min) ^a	5/6	4/6	1,00
Glicemia de jejum pré-operatória, mg/dl ^a	115 (85–160)	118 (70–150)	0,79
Tempo de internação pós-operatória (dias) ^a	80 (70–92)	84 (71–94)	0,26
	1 (1–2)	1 (1–2)	0,24

os dados fornecidos por este estudo mostram claramente que a resistência à insulina é reduzida nestas circunstâncias. Esta diferença pode ser explicada pelo aumento na formação de glicose e pela maior oxidação de gordura associada ao jejum prolongado, mas não observada em pacientes alimentados com carboidratos.²⁴ Essas características, em associação com a hipertrigliceridemia, são comuns nos estados de gliconeogênese.²⁵.

As descobertas também apoiam o valor de mudar um antigo hábito partilhado por cirurgiões e anestesistas. Houve tendência de menos vômitos pós-operatórios no grupo CHO em nosso estudo. Como repetidamente observado em muitos outros ensaios, a redução do jejum pré-operatório não só é segura

[8,17,18,21,26] mas também diminui o desconforto pós-operatório, especialmente náuseas e vômitos [14,15]. Além disso, o volume residual de líquido gástrico medido no intraoperatório através de sonda nasogástrica tem demonstrado consistentemente ser semelhante após jejum de 2 a 3 horas ou jejum noturno.^{26,27}. Assim, tem havido um movimento crescente em direção à mudança das diretrizes publicadas, muitas das quais agora recomendam o uso de um período mais curto de jejum pré-operatório[11–13].

Não observamos diferenças pós-operatórias em outros marcadores bioquímicos, incluindo lactato e hidroxibutirato, em qualquer grupo de pacientes em nosso estudo. Nem nós

mesa 2 Significar \pm DP dos achados bioquímicos na indução da anestesia ou no pós-operatório nos dois grupos

Variável de resultado	Grupo CHO (n = 11)		Grupo de controle (n = 10)		Pvalor ^a
	Indução	Pós-operatório	Indução	Pós-operatório	
Lactato (mg/dl)	14,9 \pm 5,8	14,4 \pm 6,3	18,4 \pm 9,9	22,1 \pm 14,0	0,13
b-Hidroxibutirato (mMol/l)	0,29 \pm 0,43	0,73 \pm 1,64	0,23 \pm 0,36	0,38 \pm 0,41	0,29
Proporção lactato/piruvato ^b	16,8 (6,2–28,3)	25,3 (13,9–74,0)*	28,2 (11,1–192,0)	25,3 (8,6–74,0)*	0,03
Piruvato (mg/dl)	0,96 \pm 0,58	0,56 \pm 0,22*	0,65 \pm 0,58	0,83 \pm 0,46	0,94
Insulina (euU/ml)	5,3 \pm 1,9	7,41 \pm 3,43	9,8 \pm 3,5	12,48 \pm 6,40	<0,01
Glicose (mg/dl)	70 \pm 8	96 \pm 34*	82 \pm 17	107 \pm 36*	0,01
Triglicerídeos (mg/dl)	71 \pm 30	59 \pm 25*	154 \pm 79	74 \pm 39*	<0,01
HOMA-IR ^b	0,79 (0,39–1,31)	1,46 (0,66–2,72)	1,89 (0,64–4,83)	3,18 (0,84–19,18)	0,03
Nitrogênio urinário (g/12 h)	–	6,4 \pm 3,0	–	8,0 \pm 4,1	0,27

CHO grupo de carboidratos

* P<0,05 versus valor pré-operatório no mesmo grupo (dentro dos indivíduos)

^aComparação entre assuntos

^bOs dados são a mediana e o intervalo

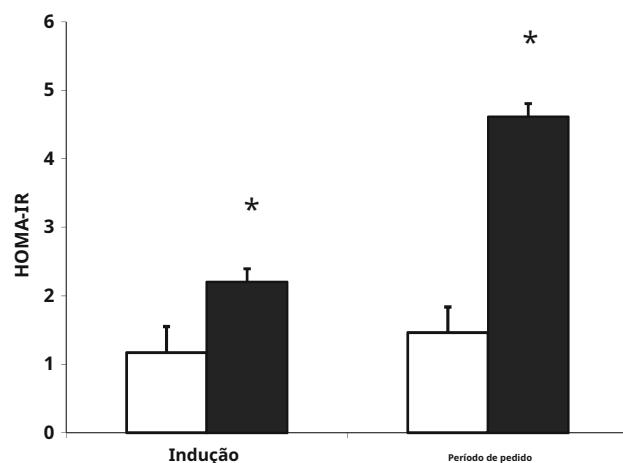


Figura 2 Média e EPM da resistência à insulina (HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) nos dois grupos na indução da anestesia ou no pós-operatório (PO). Barras brancas grupo CHO; barras pretas grupo de controle; *P = 0,03 versus grupo CHO

veja diferenças na quantidade de nitrogênio urinário. Estas conclusões podem ser atribuídas em parte à pequena magnitude da operação. No entanto, os pacientes que receberam a bebida rica em carboidratos diminuíram o piruvato ao longo do tempo. O piruvato é um produto importante do metabolismo aeróbico da glicose e representa uma intersecção chave de três vias diferentes no metabolismo da glicose. Dependendo das circunstâncias, o piruvato pode ser convertido em lactato e depois em glicose por meio da gliconeogênese; ou acetil-CoA para entrar no ciclo de Krebs; ou à formação de etanol [28]. O padrão que observamos em pacientes em jejum foi marcado por um aumento na relação lactato/piruvato. Especulamos que o estado de jejum aumenta a via gliconeogênica, com aumentos correspondentes tanto no lactato quanto na glicose. Na verdade, após uma gliconeogênese rápida durante a noite

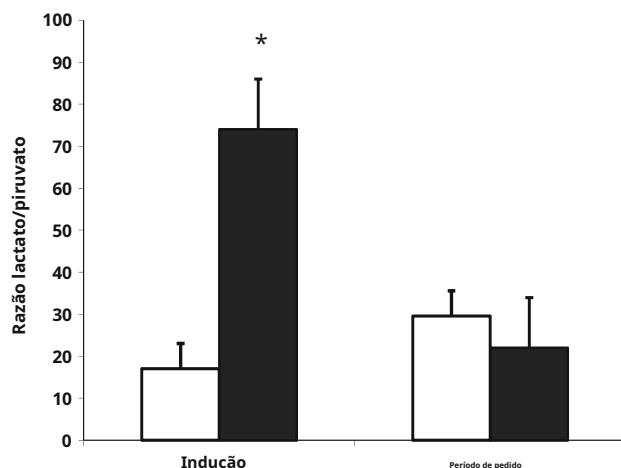


Figura 3 Média e EPM da relação lactato/piruvato nos dois grupos na indução da anestesia ou no pós-operatório (PO). Barras brancas grupo CHO; barras pretas grupo de controle; *P = 0,03 versus grupo CHO

é responsável por aproximadamente 50% e após 42 horas de jejum por quase toda a produção de glicose em indivíduos saudáveis [29]. Por outro lado, a abreviação do jejum pré-operatório através do fornecimento de carboidratos por via oral pode diminuir a gliconeogênese e, assim, aumentar a disponibilidade de oxaloacetato. O resultado mais provável seria o consumo de piruvato no ciclo de Krebs [28].

A resistência à insulina é um fenômeno transitório da resposta metabólica ao trauma. Em operações não complicadas, dura de 2 a 4 semanas no pós-operatório e está diretamente relacionado à magnitude da lesão [30,31]. O estado de jejum causado pelos protocolos de jejum convencionais agrava essa resistência e induz maior hiperglicemias [26]. Avaliamos a resistência à insulina pelo método HOMA-IR. Embora o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico seja o ouro

padrão para avaliar a resistência à insulina, o HOMA-IR é comumente usado e está bem validado na literatura [32,33].

Uma possível crítica a este estudo é o pequeno número de casos. Porém, realizamos cálculo amostral visando um poder de análise acima de 80%. Alguns outros ensaios clínicos que tiveram a resistência à insulina como desfecho primário também randomizaram menos de 10 indivíduos em cada braço do estudo [17,21]. Se uma diferença no tratamento puder ser observada com uma amostra pequena (mas com poder de análise suficiente), adicionar sujeitos poderá apenas aumentar a duração e os custos do estudo. Acreditamos que as amostras devem ser grandes o suficiente para detectar possíveis diferenças, razoáveis o suficiente para serem viáveis e pequenas o suficiente para detectar terapias eficientes [34].

Os resultados globais permitem-nos concluir que um período reduzido de jejum pré-operatório com bebida carboidratada diminui a resistência à insulina e a resposta orgânica ao trauma após colecistectomia laparoscópica. Além disso, essa rotina foi segura e diminuiu os vômitos pós-operatórios.

Agradecimentos Os autores agradecem ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pelo financiamento do estudo (bolsa 401943/2005-4) e ao Dr. Cervantes Caporossi pela inclusão de seus pacientes no estudo. Todos os autores participaram da elaboração do estudo. Marcelo Sepulveda Faria participou da concepção do estudo, operação dos pacientes, coleta, montagem, análise e redação do manuscrito. Osvânia Salomão Pimenta e Luis Carlos Alvarenga Jr. participaram de todas as operações e coleta de amostras de sangue. Natasha Shlessarenko participou de desenho do estudo e ensaios laboratoriais, e Diana Borges Dock-Nascimento participou do desenho do estudo e da composição das dietas. José Eduardo de Aguilar-Nascimento concebeu o estudo, analisou os dados e editou o manuscrito.

Referências

- Cuthbertson DP (1942) Resposta metabólica pós-choque. Lanceta 1:433–437
- Wilmore DW (2000) Resposta metabólica a doenças cirúrgicas graves: visão geral. Mundial J Surg 24:705–711
- Ljungqvist O, Nygren J, Soop M et al (2005) Manejo metabólico perioperatório: novos conceitos. Curr Opin Crit Care 1:295–299
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al (2001) Terapia intensiva com insulina em pacientes criticamente enfermos. N Engl J Med 345:1359–1367
- Krinsley JS (2004) Efeito de um protocolo intensivo de gerenciamento de glicose na mortalidade de pacientes adultos gravemente enfermos. Mayo Clin Process 79:992–1000
- Nygren J (2006) Os efeitos metabólicos do jejum e da cirurgia. Melhor Prática Res Clin Anestesiol 20:429–438
- Svanfeldt M, Thorell A, Hausel J et al (2005) Efeito do tratamento oral com carboidratos “pré-operatório” na ação da insulina: um estudo cruzado randomizado e não cego em indivíduos saudáveis. Clin Nutr 24:815–821
- Aguilar-Nascimento JE, Salomão AB, Caporossi C et al (2008) Melhorando a recuperação cirúrgica no Centro-Oeste do Brasil: resultados do protocolo ACER-TO. e-SPEN Eur ej Clin Nutr Metab 3:e78–e83
- Holte K, Kehlet H (2002) Administração compensatória de fluidos para desidratação pré-operatória: melhora o resultado? Acta Anestesiol Scand 46:1089–1093
- Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O (2007) Há algum benefício em minimizar o jejum e otimizar a nutrição e o gerenciamento de líquidos para pacientes submetidos a cirurgia diurna? Curr Opin Anestesiol 20:540–544
- Sociedade Americana de Anestesiologistas (1999) Diretrizes práticas para jejum pré-operatório e uso de agentes farmacológicos para reduzir o risco de aspiração pulmonar: aplicação a pacientes saudáveis submetidos a procedimentos eletivos: um relatório da Força-Tarefa sobre Jejum Pré-operatório da Sociedade Americana de Anestesiologistas. Anestesiologia 90:896–905
- Soreide E, Eriksson LI, Hirlekar G et al (2005) Diretrizes de jejum pré-operatório: uma atualização. Acta Anestesiol Scand 49:1041–1047
- Weimann A, Braga M, Harsanyi L et al (2006) Diretrizes ESPEN sobre nutrição enteral: cirurgia incluindo transplante de órgãos. Clin Nutr 25:224–244
- Hausel J, Nygren J, Thorell A et al (2005) Ensaio clínico randomizado dos efeitos de carboidratos orais pré-operatórios em náuseas e vômitos pós-operatórios após colecistectomia laparoscópica. Ir J Surg 92:415–421
- Bisgaard T, Kristiansen VB, Hjortsgård NC et al (2004) Ensaio clínico randomizado comparando uma bebida oral com carboidratos com placebo antes da colecistectomia laparoscópica. Ir J Surg 91:151–158
- Brady M, Kinn S, Stuart P (2003) Jejum pré-operatório para adultos para prevenir complicações perioperatórias. Sistema de banco de dados Cochrane Rev 2003(4):CD004423
- Nygren J, Soop M, Thorell A et al (1998) A administração oral pré-operatória de carboidratos reduz a resistência à insulina pós-operatória. Clin Nutr 17:65–71
- Bang P, Nygren J, Carlsson-Skwirut C et al (1998) Indução pós-operatória da atividade proteolítica da proteína 3 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina: relação com a insulina e a sensibilidade à insulina. J Clin Endocrinol Metab 83:2509–2515
- Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP et al (1987) O que é avaliação global subjetiva do estado nutricional? JPEN J Parenter Enteral Nutr 11:8–13
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al (1985) Avaliação do modelo de homeostase: resistência à insulina e função das células beta a partir de glicose plasmática em jejum e concentrações de insulina no homem. Diabetologia 28:412–429
- Soop M, Nygren J, Torrell A et al (2004) O tratamento pré-operatório com carboidratos orais atenua a liberação endógena de glicose 3 dias após a cirurgia. Clin Nutr 23:733–741
- Aguilar-Nascimento JE, Dock-Nascimento DB, Varea EM et al (2006) [Ingestão de bebida com carboidrato duas horas antes da operação confere menor resistência periférica à insulina em pacientes colecistomizados.] Rev. Bras Med 63:112
- Moher D, Schulz KF, Altman D (2001) CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials). A declaração CONSORT: recomendações revisadas para melhorar a qualidade dos relatórios de ensaios randomizados de grupos paralelos. JAMA 285:1987–1991
- Groop LC, Saloranta C, Shank M et al (1991) O papel do metabolismo dos ácidos graxos livres na patogênese da resistência à insulina na obesidade e no diabetes mellitus não dependente de insulina. J Clin Endocrinol Metab 72:96–107
- Wahren J, Ekberg K (2007) Regulação esplâncnica da produção de glicose. Ano Rev Nutr 27:329–345
- Yagci G, Can MF, Ozturk E et al (2008) Efeitos da carga pré-operatória de carboidratos no metabolismo da glicose e no conteúdo gástrico em pacientes submetidos a cirurgia moderada: um ensaio randomizado e controlado. Nutrição 24:212–216
- Maltby JR (2006) Jejum desde a meia-noite – a história por trás do dogma. Melhores Práticas Res Clin Anaesth 20:363–378
- Garrett RH, Grisham CM (2002) Princípios de bioquímica com foco humano. Brooks/Cole, Thompson Learning, Pacific Grove, CA, EUA

29. Landau BR, Wahren J, Chandramouli V et al (1996) Contribuições da gliconeogênese para a produção de glicose no estado de jejum. *J Clin Invest* 98:378–385
30. Thorell A, Essén P, Andersson B et al (1996) Resistência pós-operatória à insulina e concentrações circulantes de hormônios do estresse e citocinas. *Clin Nutr* 15:75–79
31. McLeod R, Fitzgerald W, Sarr M (2005) Jejum pré-operatório para adultos para prevenir complicações perioperatórias. *Can J Surg* 48:409–411
32. Muniyappa R, Lee S, Chen H et al (2008) Abordagens atuais para avaliar a sensibilidade e resistência à insulina in vivo: vantagens, limitações e uso apropriado. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294:E15–E26
33. Lee S, Muniyappa R, Yan X et al (2008) Comparação entre índices substitutos de sensibilidade e resistência à insulina e estimativas de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico em camundongos. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294:E261–E270
34. Houser J (2007) Quantos são suficientes? Análise de poder estatístico e estimativa de tamanho de amostra em pesquisa clínica. *Melhor Prática J Clin Res* 3:1–5