

Manejo do paciente no período perioperatório em neurocirurgia pediátrica

EDUARDO MEKITARIAN FILHO¹, WERTHER BRUNOW DE CARVALHO², SÉRGIO CAVALHEIRO³

¹ Mestre em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Médico-assistente, Pronto-socorro Infantil, Hospital Universitário da USP e da UPA, Hospital Israelita Albert Einstein; Pediatra Intensivista, Hospital Santa Catarina, São Paulo, SP, Brasil

² Professor Titular de Pediatria, Área de Neonatologia e Cuidados Intensivos, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Chefe, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Santa Catarina, São Paulo, SP, Brasil

³ Professor Titular, Disciplina de Neurocirurgia, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

Objetivos: Descrever as principais diferenças fisiopatológicas entre procedimentos neurocirúrgicos em crianças e adultos; as principais complicações e eventos adversos descritos em estudos publicados decorrentes de neurocirurgia pediátrica; as peculiaridades do manejo anestésico e intraoperatório das diversas doenças neurocirúrgicas; as complicações mais comuns específicas e seus manejos nos procedimentos mais frequentes em neurocirurgia pediátrica; e as causas e tratamento para as principais complicações gerais encontradas em crianças submetidas à neurocirurgia. **Métodos:** Realizou-se revisão não sistemática da literatura nas bases de dados PubMed, EMBASE e SciELO utilizando-se como palavras-chave *pediatrics, children, neurosurgery, risk factors, intraoperative complications e postoperative period* e seus correspondentes em português e espanhol de janeiro de 2001 a janeiro de 2011, além da utilização de referências bibliográficas importantes dos textos escolhidos em qualquer período de tempo. **Resultados:** Os três procedimentos mais comuns realizados em crianças incluem correção de hidrocefalia, craniostenoses e ressecção de tumores cerebrais. Complicações como febre, sangramentos, distúrbios metabólicos (hiponatremia e hiperglicemia), edema cerebral e déficits focais transitórios (como paresias e distúrbios de fala e deglutição) são frequentes, porém costumam evoluir com rápida melhora. Até 50% das crianças podem evoluir sem nenhuma complicação no período pós-operatório. Atenção especial deve ser dada à prevenção de infecções e convulsões no período pós-operatório, com terapêutica medicamentosa adequada para cada caso. **Conclusão:** A complexidade dos procedimentos neurocirúrgicos em crianças é crescente, e a observação e conhecimento das complicações dentro da unidade de terapia intensiva pediátrica são fundamentais. Antecipar as complicações de modo ao tratamento precoce e à profilaxia de eventos adversos em casos selecionados pode contribuir para a redução da morbimortalidade e aumento da segurança dos pacientes.

Unitermos: Neurocirurgia; pediatria; fatores de risco; morbidade; cuidados pós-operatórios.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

SUMMARY

Perioperative patient management in pediatric neurosurgery

Objectives: To describe the main pathophysiological differences in neurosurgical procedures between children and adults; the main complications and adverse events resulting from pediatric neurosurgery reported in studies; the singularities in anesthetic and intraoperative management in several neurosurgical diseases; the more specific and common complications and their management in the most frequent pediatric neurosurgical procedures, as well as causes and treatment for the main complications found in children undergoing neurosurgery. **Methods:** A non-systematic review in literature databases PubMed, EMBASE, and SciELO was performed by using the keywords “pediatrics”, “children”, “neurosurgery”, “risk factors”, “intraoperative complications”, and “postoperative period”, as well as their matches in Portuguese and Spanish from January 2001 to January 2011, in addition to using important references from the selected material over any period of time. **Results:** The three procedures most commonly performed in children are hydrocephalus, craniostenosis repair, and brain tumor resection. Complications as fever, bleeding, metabolic disturbances (hyponatremia and hyperglycemia), brain swelling, and transient focal deficits (limb weakness, speech and swallowing disorders) are frequent, but their course is often towards prompt improvement. Up to 50% of children may have an uneventful evolution over the postoperative period. Special attention must be given to the prevention of postoperative infections and seizures with the use of a drug therapy that suits each case. **Conclusion:** The complexity of neurosurgical procedures in children is increasing, and observation and recognition of complications in pediatric intensive care units are fundamental. Anticipating complications in order to achieve an early treatment and adverse event prophylaxis can contribute to reduced morbidity and mortality and increased patients' safety.

Keywords: Neurosurgery; pediatrics; risk factors; morbidity; postoperative care.

©2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Trabalho realizado no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Artigo recebido: 21/07/2011
Aceito para publicação: 28/01/2012

Correspondência para:
Eduardo Mekitarian Filho
Avenida Prof. Enéas de Carvalho
Aguiar, 647
São Paulo – SP, Brasil
CEP: 05403-000
emf2002@uol.com.br

Conflito de interesse: Não há.

INTRODUÇÃO

O aumento da complexidade e a melhoria dos cuidados de assistência e monitoração de crianças submetidas a procedimentos neurocirúrgicos têm sido marcantes nos últimos anos. Pacientes neurocirúrgicos são em geral complexos e precisam na quase totalidade dos casos de monitoração em unidade de terapia intensiva no período pós-operatório. As mais frequentes complicações relatadas na literatura médica são sangramento, crises convulsivas, distúrbios do sódio e distúrbios de coagulação. Uma média de 40% a 50% dos casos em período pós-operatório desenvolvem-se sem nenhuma complicação¹. A maioria dos pacientes encaminhados a um neurocirurgião pediátrico já tem um diagnóstico de base. A proliferação do uso da tomografia computadorizada e da ressonância magnética reduziu as dificuldades diagnósticas; conseqüentemente, com frequência, os neurocirurgões pediátricos, como outras especialidades cirúrgicas, tendem a ver o processo investigativo de maneira inversa, a partir do diagnóstico².

Neste contexto, é importante listar algumas características importantes que diferem os procedimentos realizados por estes especialistas quando comparados aos procedimentos de neurocirurgões adultos. Rekate, em artigo de revisão publicado em 2009³, discorre sobre as peculiaridades anatomofisiológicas dos pacientes pediátricos neurocirúrgicos. Os tipos de tumores cerebrais tratados por neurocirurgões pediátricos são histologicamente, anatomicamente e fisiopatologicamente distintos dos tratados por neurocirurgões gerais. Os traumatismos cranioencefálicos sofridos por crianças tendem a evoluir com menos lesões de massa quando comparados aos traumatismos em adultos. Os aspectos do desenvolvimento da medula espinal em crianças e as doenças congênitas e hereditárias nestes pacientes tornam o processo de decisão pela conduta cirúrgica diferente do processo em adultos. Anomalias congênitas do sistema nervoso central são raramente corrigidas por uma única cirurgia — na verdade, os mesmos tendem a ser desafios por toda a vida. Além disso, a hidrocefalia, que pode ocorrer em qualquer período da vida, é muito mais desafiadora quando se inicia na infância, do ponto de vista clínico e cirúrgico. Estas condições enfatizam os desafios únicos cirúrgicos para a faixa etária pediátrica que estes pacientes enfrentam.

Com o aumento da demanda e da complexidade de pacientes neurocirúrgicos nos últimos anos e os constantes avanços tecnológicos na área, torna-se cada vez mais necessário o desenvolvimento de ações para melhorar o atendimento e garantir uniformidade de condutas em relação ao paciente. Avanços tecnológicos e terapêuticos no tratamento de lesões cerebrais têm crescido nas últimas décadas, incluindo o uso de alteplase para o acidente vascular encefálico isquêmico, a hipotermia para neuroproteção após parada cardíaca, a melhora da monitoração no traumatismo cranioencefálico e a utilização de equipamentos

para resfriamento intravascular para casos de hemorragias intracranianas⁴.

Deste modo, a necessidade do conhecimento dos principais eventos adversos em crianças submetidas à neurocirurgia é cada vez mais importante no sentido do desenvolvimento de ações preventivas e de rápido tratamento, de modo a reduzir a morbimortalidade associada aos procedimentos. Este texto tem como objetivos:

- descrever as principais doenças neurológicas de manejo cirúrgico durante a infância e apresentar as causas e o manejo das principais complicações, gerais e específicas, dos procedimentos mais frequentes, em crianças submetidas à neurocirurgia de acordo com as publicações mais recentes;
- descrever as recomendações referentes à profilaxia de infecções e crises convulsivas no período pós-operatório;
- listar e discorrer sobre as complicações gerais mais comuns no paciente neurocirúrgico pediátrico, bem como apresentar as propostas terapêuticas específicas para cada complicação.

VIGILÂNCIA DE EVENTOS ADVERSOS E MORBIMORTALIDADE EM NEUROCIRURGIA PEDIÁTRICA

Em neurocirurgia pediátrica, a avaliação de eventos adversos e de fatores de risco de morbimortalidade é rara e pouco se conhece a respeito das complicações dos eventos cirúrgicos. Crianças submetidas a procedimentos neurocirúrgicos podem apresentar presumivelmente mais complicações quando comparadas aos adultos. Fatores como necessidade de procedimentos de emergência, comorbidades graves associadas (como a prematuridade) e outras complicações inerentes à faixa etária, tais como dificuldade em comunicação, sedação e acesso venoso podem aumentar de maneira significativa a morbimortalidade nestes pacientes.

Os riscos e complicações associados aos procedimentos anestésicos podem ser divididos em menores ou sérios. Riscos menores incluem inflamação de orofaringe, náuseas e vômitos, laringite leve ou lesões de cavidade oral; são frequentes, porém, de baixa morbidade e rápida duração. Complicações mais graves incluem fraturas dentárias no momento da intubação com aspiração para vias aéreas, pneumonia aspirativa, apneia pós-operatória, anafilaxia, hipoxemia, bradicardia ou arritmia cardíaca após indução anestésica⁵. Os fatores que podem contribuir para aumentar a incidência de complicações anestésicas em crianças incluem a idade, condições fisiológicas, imunológicas e laboratoriais, duração da anestesia e da cirurgia e urgência do procedimento cirúrgico⁶.

Drake *et al.*⁷ estudaram complicações associadas a 1.082 procedimentos neurocirúrgicos pediátricos. Dentre os procedimentos elencados, foram os mais frequentes *shunts* para líquido cefalorraquidiano (LCR) (38,4%) e cirurgias

para tumores cerebrais (17,5%). Ao todo, foram descritas complicações em 16,4% do total de procedimentos, um número significativamente mais baixo quando comparado aos estudos prévios. Dentre as complicações, foram relatadas fístula de LCR (17,5%), novo déficit neurológico focal (15,3%), obstrução de *shunt* (15,3%), infecção de *shunt* (13,6%), hemorragia pós-operatória (6,8%), infecção de ferida operatória (5,6%), hemorragia pós-operatória (5,1%) e pneumonia ou complicações respiratórias (4%).

Aleksic *et al.*⁸ estudaram retrospectivamente complicações anestésicas em 705 crianças até 15 anos de idade submetidas a procedimentos neurocirúrgicos eletivos ou após traumatismos cranioencefálicos graves. Complicações anestésicas ocorreram em 68 pacientes, sendo 29 deles com complicações durante a indução anestésica e 39 durante a cirurgia e manutenção da anestesia. As complicações relatadas foram bradicardia (2,69%) e arritmias cardíacas (0,71%); outras complicações como cessação de respiração espontânea, hipertensão, embolia aérea, sangramento, broncoespasmo e hipoxemia foram observadas em menos de 1% dos pacientes.

ANESTESIA NO PACIENTE NEUROCIRÚRGICO PEDIÁTRICO

Todo procedimento anestésico pediátrico é um desafio ao anestesiológico. Deve-se sempre ter em mente que a criança apresenta peculiaridades importantes do ponto de vista fisiopatológico e psicológico. Além disso, a escolha de uma técnica anestésica apropriada e das drogas mais adequadas terá impacto positivo no resultado pós-cirúrgico, minimizando o risco de complicações e de sequelas neurológicas futuras⁹.

ASPECTOS DO PREPARO PRÉ-OPERATÓRIO E MANEJO INTRAOPERATÓRIO

A hipertensão intracraniana é um dos principais aspectos a serem avaliados previamente à cirurgia, embora muitas vezes o caráter emergencial do procedimento associado a esta condição não permita um preparo adequado¹⁰. Pacientes com transtornos de comportamento, fala ou alimentação, vômitos não precedidos de náuseas, letargia ou irritabilidade são de risco para HIC. Crianças mais velhas podem queixar-se de cefaleia e diplopia. Ritmo respiratório irregular em vigência de grave HIC pode se desenvolver (Cheyne-Stokes), bem como tríade de Cushing em vigência de herniação uncal (bradicardia, hipertensão e respiração irregular). Mesmo na ausência de sinais de descompensação do quadro clínico, a lesão intracraniana com efeito de massa pode comprometer a elasticidade do parênquima cerebral, de modo que pequenas alterações hemodinâmicas ou ventilatórias podem causar rápidos aumentos da pressão intracraniana e graves complicações.

A anamnese pré-operatória é de suma importância e deve compreender a avaliação da PIC, de possíveis dificuldades durante a intubação orotraqueal e de problemas

cardiorrespiratórios que podem estar associados à manipulação de tumores em fossa posterior. Outros problemas devem ser identificados, como presença de alterações na anatomia cardíaca, aumentando o risco de eventos tromboembólicos e AVE; anemia e desidratação devem ser corrigidas prontamente. Monitoração e aparelhamento adequados são fundamentais na condução da anestesia.

Drogas que reduzam os picos de hipertensão intracraniana associados à laringoscopia, bem como diminuam a taxa metabólica cerebral de modo a reduzir o consumo de oxigênio do órgão devem ser empregadas em contextos específicos de HIC como sequência rápida de intubação orotraqueal. Dentre as drogas, é preconizado o uso de lidocaína (1 mg/kg) e tiopental (3-5 mg/kg) a fim de se atingirem tais objetivos, conforme ilustra a Figura 1¹¹. Outro aspecto fundamental é o manejo fluídico no período intraoperatório. O anestesista deve estar atento às perdas volêmicas durante o procedimento, particularmente em reparos cirúrgicos de cranioestenoses, nos quais há necessidade quase universal de transfusões sanguíneas. Devem ser evitadas soluções hipo-osmolares a fim de se evitar edema intersticial (como, por exemplo, Ringer Lactato, cuja osmolaridade é de 273 mOsm/L). O uso de corticosteroides é controverso no período perioperatório, apesar de

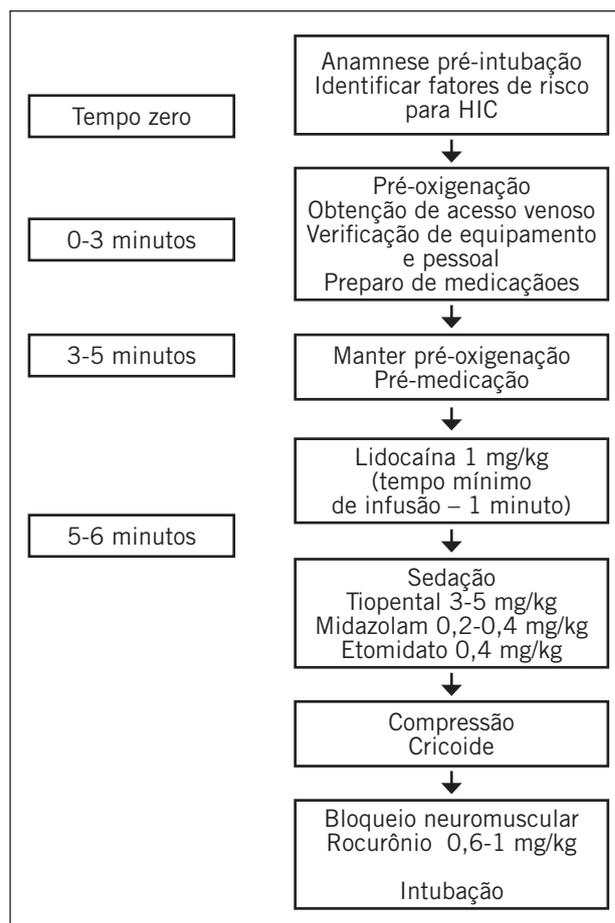


Figura 1 – Fluxograma para a sequência rápida de intubação de pacientes com hipertensão intracraniana (HIC).

muito utilizado; o mesmo pode ter ação anti-hipertensiva, reduzindo o edema cerebral e consequentemente a PIC. Dentre os autores que defendem sua utilização, prefere-se a dexametasona em doses de 0,1 a 1,0 mg/kg, durante o procedimento cirúrgico.

O controle da temperatura corporal é de fundamental importância, evitando-se os dois extremos: a febre, que sabidamente piora a lesão cerebral secundária à isquemia ou trauma; e a hipotermia, pelos seus efeitos metabólicos e cardiovasculares¹². A hipotermia causa uma série de importantes consequências fisiológicas deletérias para o organismo, as quais aumentam a morbidade no período perioperatório, a saber¹³:

- aumento do risco de isquemia miocárdica em pacientes adultos em risco;
- aumento da incidência de distúrbios de coagulação e necessidade de transfusão de hemocomponentes;
- prejuízo na função da imunidade celular e humoral, com aumento do risco de infecções e tempo de hospitalização pós-operatória;
- alteração na farmacocinética de anestésicos gerais, prolongando o desconforto pós-anestésico.

Apesar de a hipotermia reduzir o metabolismo e o consumo de oxigênio cerebrais, sua utilização deve ser vista com cautela em pediatria, uma vez que crianças podem desenvolver grave hipotermia em razão de sua elevada área de superfície corpórea quando comparadas aos adultos. Logo após a indução anestésica, a temperatura corpórea sofre redistribuição interna para os compartimentos periféricos, seguida por uma fase de perda de calor para o ambiente externo. Não é rara a hipotermia imediatamente após a chegada do paciente do centro cirúrgico, e métodos de aquecimento devem ser prontamente disponibilizados, como mantas térmicas e infusão de cristaloides previamente aquecidos.

DOENÇAS MAIS FREQUENTES NO PACIENTE NEUROCIRÚRGICO PEDIÁTRICO

CUIDADOS CIRÚRGICOS NO PACIENTE COM HIDROCEFALIA:
DERIVAÇÕES VENTRICULOPERITONEAIS E VENTRICULOSTOMIA
ENDOSCÓPICA DE TERCEIRO VENTRÍCULO

A hidrocefalia é uma síndrome clínica com diferentes definições. Clinicamente, é definida como o acúmulo anormal e excessivo de LCR na cavidade intracraniana; radiologicamente, é definida como a dilatação ventricular, ou o aumento maior ou igual a 2 mm dos diâmetros de ambos os cornos temporais dos ventrículos laterais; e anatomicamente, é definida como a extensão do corno frontal do ventrículo lateral, além do joelho do corpo caloso¹⁴.

Tal síndrome pode ser congênita ou adquirida, e é uma das condições mais comuns encontradas em centros neurocirúrgicos, sem diferenças em faixas etárias. A apresentação clínica depende da idade de início, e seus efeitos mais deletérios resultam da lesão neuronal e de células da

glia em razão do aumento da pressão intracraniana. Em alguns casos, intervenção neurocirúrgica emergencial pode ser necessária para minimizar a lesão neuronal.

A hidrocefalia que se inicia na infância difere significativamente daquela que se inicia na idade adulta. Nesta última, as causas de hidrocefalia são poucas, como tumores, meningites e hemorragias. O ponto de obstrução da drenagem ventricular em adultos pode geralmente ser demonstrado com alto nível de acurácia e representa um ponto específico de obstrução¹⁵. Na faixa etária pediátrica, as potenciais causas de hidrocefalia não estão apenas relacionadas às três principais do adulto (tumor, hemorragias e infecção), mas também às anormalidades do desenvolvimento cerebral que causam obstrução da drenagem de LCR. Além disso, tais obstruções podem ser difíceis de serem definidas radiologicamente¹⁶. Sendo assim, muitas vezes é difícil determinar em quais pontos de obstrução está a base da hidrocefalia, e um paciente apenas pode ter vários pontos de obstrução, dificultando muito a abordagem cirúrgica do quadro¹⁷.

O diagnóstico de hidrocefalia é baseado em exames de imagem, atualmente tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio. Entretanto, no passado, o diagnóstico era feito com o uso de ventriculografia e angiografia e, posteriormente, pela ultrassonografia transfontanela.

PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES DO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

Atualmente, a colocação de *shunts* ventriculoperitoneais é o principal aspecto do tratamento da hidrocefalia, seja por via cirúrgica aberta ou por ventriculostomia endoscópica (terceiro ventrículo). Esta última modalidade requer maior habilidade técnica e de materiais; entretanto, pode apresentar menores taxas de complicação e morbidade, como infecção pós-operatória.

A sepse tem sido reportada como uma das complicações mais frequentes e graves dos *shunts* ventriculoperitoneais, sendo a maioria dos casos de provável origem no momento da cirurgia. As bactérias do gênero *Staphylococcus* coagulase-negativas (especialmente *Staphylococcus epidermidis*) são frequentes, podendo também ocorrer infecções por germes Gram-negativos como *Bacillus* sp. A infecção continua sendo a complicação precoce mais significativa das cirurgias de *shunt* ventriculoperitoneal, com incidência reportada variando entre 3% a 20%, sendo a média entre 5% e 10%¹⁸. As infecções relacionadas aos *shunts* não apenas implicam maior tempo de internação para o paciente, como também podem resultar em complicações neurológicas graves, principalmente se a infecção for causada por uma bactéria Gram-negativa.

Prática ainda não corrente em nosso meio, porém muito estudada nos Estados Unidos e na Europa, o uso de cateteres de derivação ventricular, impregnados de antibióticos, pode estar relacionado à diminuição nas taxas de

infecção e tudo o que disso é decorrente, sendo que, como já exposto, a infecção é a principal complicação decorrente de cirurgias de *shunts* ventriculoperitoneais¹⁹.

A CRIANÇA COM CRANIOESTENOSE

O fechamento precoce das suturas cranianas resulta em cranioestenose (ou craniossinostose) e pode resultar em dismorfismo craniofacial com prejuízo do crescimento cerebral e atrasos de desenvolvimento cognitivo, se não tratada adequadamente²⁰. A incidência estimada desta doença é de aproximadamente 0,6 para cada 1.000 nascimentos. As cranioestenoses sindrômicas ocorrem em aproximadamente 20% dos casos e comumente afetam duas ou mais suturas. Mais de 150 síndromes identificadas podem incluir a cranioestenose como parte de suas apresentações clínicas, sendo as mais comuns as síndromes de Apert e Crouzon. Nestas doenças, as suturas coronais comumente são afetadas (anomalia denominada braquicefalia); além disso, os pacientes podem apresentar hipoplasia de linha média e apneia obstrutiva do sono por conta de anomalias anatômicas de vias aéreas²¹.

A principal complicação do manejo operatório de pacientes com cranioestenose é lidar com as inevitáveis e muitas vezes significativas perdas sanguíneas que ocorrem durante tais procedimentos. Este fato fica ainda mais importante se levarmos em consideração que a maior parte destas cirurgias é feita em lactentes jovens. Koh²², em revisão não sistemática a respeito do manejo operatório das cranioestenoses, identificou estudos que estimaram a perda sanguínea cirúrgica: Meyer *et al.*²³ encontraram perda sanguínea de 91% ± 66% da volemia estimada durante o período perioperatório; Kearney *et al.*²⁴ reportaram uma perda média de 24% da volemia em reparos de suturas sagitais, 21% para reparo unicoronal, 65% para reparo bicoronal e 42% no reparo da sutura metópica; de fato, a transfusão sanguínea durante cirurgias de cranioestenose é praticamente inevitável, estimando em 96,3% dos casos tal necessidade.

A CRIANÇA COM TUMOR DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Os tumores cerebrais em crianças são grandes desafios cirúrgicos, principalmente por localizarem-se em áreas do sistema nervoso central de difícil acesso, grandes dimensões e riscos de sequelas por lesões de estruturas encefálicas nobres, a despeito do caráter benigno histológico de muitas das lesões. Por outro lado, a sobrevida de crianças com tumores cerebrais aumentou significativamente nos últimos anos, com a maioria atingindo a idade adulta²⁵. Com isso, pacientes com sequelas neurológicas decorrentes do tumor ou do procedimento cirúrgico em si, como problemas cognitivos e psicológicos, epilepsia, acidentes vasculares encefálicos, deficiências endocrinológicas (como *diabetes insipidus* e pan-hipopituitarismo) ou recidivas tumorais, apresentam maior morbidade durante

períodos de tempo mais longos. Os tumores primários do sistema nervoso central, não metastáticos, mais frequentes em crianças estão listados na Tabela 1²⁶.

Tabela 1 – Tumores cerebrais mais comuns em crianças, por ordem de frequência

Neoplasias gliais (astrocitomas)
Ependimomas
Tumores primitivos ectodérmicos (meduloblastomas)
Craniofaringiomas e tumores hipofisários
Papiloma de plexo coroide
Gangliogliomas
Tumores pineais
Meningiomas

Os tumores primários cerebrais são as neoplasias sólidas mais comuns da infância, representando até 20% de todos os tumores pediátricos²⁶. A incidência de tumores cerebrais tem aumentado nas últimas décadas, provavelmente em consequência de melhorias nos métodos de diagnóstico por imagem. A incidência estimada está entre 2,76 e 4,28 para 100.000 crianças/ano. Em nosso meio, poucos dados disponíveis elucidam a incidência dos tumores em crianças. Argollo *et al.*²⁷ calcularam incidência de 1,85 para cada 100.000 crianças/ano em coorte no estado da Bahia, na faixa etária de 1 a 15 anos. O diagnóstico de tumores cerebrais na população pediátrica é desafiador, usualmente sendo necessárias várias consultas ao pediatra ou a serviços de emergência antes do diagnóstico correto. Isto se deve, em parte, à baixa especificidade dos sintomas em fase inicial. Argollo *et al.*²⁸, em estudo transversal, atestaram que em até 50% dos casos os sintomas iniciais podem ser apenas cefaleia, náuseas e vômitos, o que pode retardar o diagnóstico. Entretanto, os avanços das técnicas cirúrgicas e terapias adjuvantes têm, como descrito acima, aumentado a sobrevida das crianças afetadas.

Tumores mais frequentes em crianças, os craniofaringiomas são originados dos remanescentes do epitélio escamoso da bolsa de Rathke, compreendendo de 2% a 5% dos tumores do sistema nervoso central²⁹. Historicamente, suas características histológicas benignas e localizações acessíveis cirúrgicas tornam os mesmos tumores ideais para o desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas. A morbidade resultante da ressecção tumoral radical, com o intuito de reduzir as chances de recidiva, é explicada pela íntima relação anatômica dos craniofaringiomas com a neuro-hipófise e, particularmente, com o hipotálamo. A disfunção hipotalâmico-hipofisária (caracterizada por pan-hipopituitarismo, obesidade, hiperfagia, comportamento obsessivo de procura de alimentos e distúrbios neuropsicológicos) afeta dramaticamente a qualidade de vida de crianças e familiares³⁰.

Complicações perianestésicas em crianças com tumores cerebrais podem também advir da posição prona cirúrgica, preferida pela localização preferencial em fossa posterior como descrito³¹. Os pinos utilizados na cirurgia podem causar fraturas cranianas, fístulas durais e hematomas intracranianos. Lesões de substância cinzenta e de nervos cranianos também podem ocorrer, bem como lesão de centro respiratório, podendo causar apneia no período pós-operatório.

Em nosso meio, estudo epidemiológico conduzido por Monteiro *et al.*³² em 2003, por meio da análise dos dados do DATASUS, mostraram que no período de 1980 a 1988 houve crescimento de 50% na mortalidade atribuída a tumores cerebrais em todas as faixas etárias, com maior predominância até os 10 anos de idade, com aumento da taxa de 2,24 para 3,35 para cada 100.000 habitantes.

ANTIBIOTICOPROFILAXIA NO PERÍODO PERIOPERATÓRIO EM NEUROCIRURGIA

Meningite pós-operatória é uma importante causa de morbimortalidade após craniotomias. Nestes tipos de procedimentos, as infecções mais frequentes são as do sítio cirúrgico, seguidas pela meningite. A meningite pós-operatória causa maior mortalidade ou sequelas neurológicas quando comparada às infecções extradurais. O proposto pela maioria dos autores não consegue definir com precisão a eficácia da profilaxia antibiótica para ocorrência de meningite; não consegue afirmar também que, quando a mesma ocorre, a despeito da antibioticoterapia, geralmente é por germes resistentes de difícil tratamento.

As infecções pós-operatórias neurocirúrgicas apresentam altas taxas de morbidade e estão entre as mais graves e ameaçadoras infecções³³. Um dos estudos pioneiros no uso de antibióticos locais e sistêmicos na prevenção de infecções utilizou um esquema intraoperatório de antibióticos profiláticos consistindo de gentamicina ou tobramicina intramusculares, vancomicina intravenosa e solução de irrigação cirúrgica com estreptomomicina, sem antibióticos pós-operatórios, promovendo total proteção contra infecções pós-operatórias em uma série de 1.732 procedimentos cirúrgicos³⁴.

Barker *et al.* reuniram pela primeira vez em 1994 estudos randomizados dos anos 1980 em uma metanálise confirmando a eficácia dos antibióticos intravenosos na redução de infecções do sítio cirúrgico, sem diferenças significativas entre um curto esquema e uso ou protocolos de uso mais prolongado³⁵.

Até o momento, apenas recomendações genéricas para neurocirurgias limpas e procedimentos de *shunts* ventriculoperitoneais foram escritas, sem ainda estabelecer a classe de antibióticos ou o período ideais de administração dos mesmos.

Barker *et al.* republicaram metanálise em 2007 a respeito do uso de antibioticoterapia profilática na prevenção

de meningite pós-craniotomia³⁶. Neste trabalho, foram reunidos seis estudos controlados em um total de 1.729 pacientes. O uso de antibióticos reduziu as taxas de infecção pós-operatórias em cinco dos seis estudos. A razão de chances combinada para ocorrência de meningite com o uso de antibióticos foi de 0,43 (IC 95% 0,2-0,92, $p = 0,03$). A análise dos subgrupos não detectou diferenças na eficácia dos antibióticos quando usada ou não cobertura para germes Gram-negativos, ou se o estudo era simples ou duplo-cego. Tal benefício, reduzindo-se o risco de meningite em praticamente 50%, é clinicamente significativo.

A maior parte dos casos nos quais ocorre febre no período pós-operatório não tem diagnóstico etiológico ou topográfico de infecção estabelecido, sendo motivo para alerta e investigação exaustiva clínica e laboratorial para melhor compreensão³⁷.

USO PROFILÁTICO DE DROGAS ANTICONVULSIVANTES NO PERÍODO PERIOPERATÓRIO

Em geral, a incidência de crises convulsivas em pacientes com tumores cerebrais supratentoriais é de até 40%, exceto em pacientes com astrocitomas de baixo grau, que podem apresentar crises no período pré-operatório em até 75% dos casos³⁸.

Tendo em vista a profilaxia das crises no período pós-operatório, a fenitoína ainda é a droga mais utilizada; entretanto, alta incidência de efeitos colaterais ainda é encontrada, como indução enzimática do citocromo P450 (particularmente danosa para pacientes que necessitam de quimioterapia neoadjuvante com drogas de metabolização hepática). De maneira similar, a carbamazepina e o fenobarbital também induzem de maneira significativa o sistema enzimático, enquanto o ácido valproico pode acarretar distúrbios de coagulação e do funcionamento das plaquetas. Estudos recentes com o levetiracetam, que pode ser utilizado tanto via oral como intravenosa, têm sido promissores, com alta eficácia na prevenção de crises e baixa incidência de efeitos colaterais, quando comparadas às demais³⁹; entretanto, seu alto custo e baixa disponibilidade em nosso meio comprometem a utilização da droga no contexto neurocirúrgico atual.

É consenso atualmente que, se um paciente neurocirúrgico apresenta convulsões antes do procedimento cirúrgico, a terapêutica com drogas anticonvulsivantes é obrigatória. Entretanto, escolher entre qual droga e por quanto tempo recebê-la, bem como optar pela terapêutica profilática em pacientes sem convulsões, são questões mais complexas e que carecem de uma recomendação definitiva⁴⁰.

A ocorrência de convulsões pode trazer graves consequências ao paciente, não apenas do ponto de vista de sequelas neurológicas, como também pelo ponto de aumento do consumo cerebral de oxigênio, aumento da pressão intracraniana, hipóxia cerebral, acidose e traumas

decorrentes de quedas. Por outro lado, são raras as convulsões no período pós-operatório e comuns os efeitos colaterais das drogas anticonvulsivantes, incluindo disfunção cognitiva, supressão da medula óssea, insuficiência hepática e redução na ação de drogas quimioterápicas.

O conceito do uso “mandatório” de profilaxia anticonvulsivante em craniotomias vem de estudos de quase 20 anos. Em metanálise publicada com seleção de quatro estudos controlados e randomizados com o uso de fenitoína⁴¹, houve tendência de redução de crises convulsivas em três dos quatro ensaios clínicos. No geral, a razão de chances para a ocorrência de crises foi de 0,42 (0,25-0,71; $p < 0,01$).

Tais dados contrastam com a recomendação da Academia Americana de Neurologia, um ano antes, que não orientou o uso rotineiro de tal profilaxia⁴². Recente metanálise publicada pelo grupo Cochrane concluiu que não houve diferenças entre os grupos controle e intervenção na prevenção de uma primeira crise convulsiva em pacientes com tumores cerebrais⁴³. A mesma análise mostrou que os pacientes em uso de drogas antiepilépticas tinham seis vezes mais chances de efeitos adversos, dados que reduziram ainda mais a indicação de tal terapia. Entretanto, em uma pesquisa epidemiológica, constatou-se que mais de 70% dos neurocirurgiões tinham o hábito de utilizar drogas antiepilépticas após cirurgias de tumores cerebrais⁴⁴.

MANEJO DAS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS EM NEUROCIRURGIA PEDIÁTRICA

HIPONATREMIA

A incidência de hiponatremia depende muito da população de pacientes em estudo. No geral, em pacientes hospitalizados, pode ocorrer em até 20% dos casos, podendo atingir até 50% em pacientes neurocirúrgicos⁴⁵.

Hiponatremia é o distúrbio eletrolítico mais comum em pacientes submetidos à neurocirurgia. A hiponatremia grave pode resultar em edema cerebral e os sintomas de hiponatremia refletem os seus efeitos no sistema nervoso central; além disso, a magnitude destes sintomas está relacionada à gravidade da hiponatremia e da velocidade de queda dos níveis plasmáticos de sódio.

Sintomas iniciais podem incluir cefaleia, náuseas e vômitos; à medida que a hiponatremia se agrava, confusão mental, convulsões, estupor e coma podem se desenvolver. Estudos mostram que, em pacientes adultos neurocirúrgicos com hiponatremia, a mortalidade é significativamente mais elevada e está relacionada diretamente com a gravidade deste distúrbio eletrolítico⁴⁶.

No paciente neurocirúrgico, a hiponatremia é frequentemente atribuída a uma das duas condições seguintes: a síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) e a síndrome cerebral perdedora de sal⁴⁷. A primeira apresenta hiponatremia resultante de excesso de retenção de água, enquanto a segunda é caracterizada por hiponatremia, poliúria e desidratação. Ambas são descritas em vários cenários neurocirúrgicos. Tumores do eixo hipotalâmico-hipofisário podem evoluir com ambas as complicações, enquanto tumores fora deste eixo evoluem mais comumente com SIADH.

O diagnóstico diferencial entre as duas condições clínicas anteriormente descritas é fundamental, tendo em vista as estratégias de tratamento que são completamente diferentes em ambas as síndromes. Na SIADH, por causa do excesso de secreção de hormônio antidiurético (ADH), o paciente deve permanecer com restrição hídrica (incluindo volumes administrados em medicações) de aproximadamente 70 mL/100 kcal e, a depender do estado volêmico, diuréticos de alça (furosemida) e/ou aumento da oferta de sódio podem ser prescritos. Na síndrome perdedora de sal, reposição volêmica com salina isotônica e aumento da oferta de sódio são mandatórios, dado o risco de desidratação grave. Na Tabela 2, podemos observar critérios clínicos e laboratoriais para o diagnóstico diferencial.

DIABETES INSIPIDUS

A ressecção de tumores supresselares, com extensão para a haste hipofisária, pode causar perda de função da hipófise e conseqüente prejuízo na secreção de hormônio antidiurético. Dependendo da extensão do tumor e do tipo de abordagem cirúrgica, a incidência de pan-hipopituitarismo no período pós-operatório pode chegar a 85%, mesmo em pacientes com função hipofisária normal antes do ato cirúrgico⁴⁸.

Tabela 2 – Parâmetros clínicos e laboratoriais para diagnóstico diferencial de hiponatremia no período pós-operatório em neurocirurgia

Parâmetro	SIADH	Síndrome cerebral perdedora de sal
Balanço hídrico	Zero ou levemente positivo	Negativo
Sódio urinário	> 20 mEq/L	> 20 mEq/L
Albumina sérica	Normal	Aumentada
Hematócrito	Normal	Aumentado
Potássio	Baixo ou normal	Alto ou normal
Estase jugular	Presente	Ausente

SIADH, síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Os craniofaringiomas são tumores cuja complicação pós-operatória principal é o *diabetes insipidus*. A ausência de secreção de ADH promove hipernatremia por perda de solvente do intravascular, poliúria e desidratação. Esta complicação pode se iniciar logo nas primeiras horas do período pós-operatório, com débito urinário superior a 150 mL/hora. O diagnóstico requer suspeição clínica pelo tipo de procedimento cirúrgico, além da ocorrência de hipernatremia crescente (acima de 150 mEq/L), níveis de sódio urinário abaixo de 20 mEq/L, hiperosmolaridade plasmática e desidratação. A desmopressina, por via intranasal, análogo sintético do ADH, deve ser repostada nas primeiras horas do pós-operatório para evitar as complicações metabólicas descritas. Este medicamento pode ser utilizado também por via intravenosa ou oral, porém dá-se preferência à via nasal pela maior facilidade na titulação das doses e do manejo de complicações decorrentes de superdosagem, como oligúria e hiponatremia diluicional.

HIPERGLICEMIA

A ocorrência de hiperglicemia em qualquer período pós-operatório é comum, tendo em vista o estresse cirúrgico e a liberação de hormônios contrarreguladores de insulina como catecolaminas, glucagon e cortisol. Diversos trabalhos reconhecem a importância da hiperglicemia em terapia intensiva pediátrica aumentando a morbimortalidade dos pacientes durante a internação hospitalar. No contexto neurocirúrgico, a hiperglicemia é pouco estudada. Em estudo de coorte retrospectivo, Mekitarian Filho *et al.*⁴⁹ encontraram incidência de hiperglicemia de 62,6% em 198 crianças submetidas a diversos procedimentos neurocirúrgicos; entretanto, a análise múltipla não demonstrou neste estudo associação entre hiperglicemia e aumento do tempo de internação hospitalar ou em UTI, bem como de ventilação pulmonar mecânica.

FEBRE SEM SINAIS LOCALIZATÓRIOS

Como descrito anteriormente, o achado de febre, principalmente nas primeiras 48 horas após o procedimento cirúrgico, é muito comum e objeto de extensas e caras investigações. É consenso que a investigação completa, incluindo hemograma, provas de atividade inflamatória (PCR e pró-calcitonina) e culturas, incluindo exame micológico de urina e culturas para fungos, deve ser solicitada após 48 horas de febre ou se o paciente apresentar piora do estado geral com sinais de sepse grave e/ou choque séptico, em vigência de antibioticoprofilaxia mandatória prévia.

EDEMA CEREBRAL E DÉFICIT FOCAL NEUROLÓGICO TRANSITÓRIO

A manipulação cirúrgica em qualquer área do sistema nervoso central pode causar edema perilesional de diversos graus, o que pode impactar na sintomatologia clínica do período pós-operatório. A utilização de corticoides sistêmicos é comum no período perioperatório em neurocirurgia

pediátrica no intuito de reduzir tais complicações; entretanto, não existem evidências que justifiquem o benefício da utilização destas drogas. Conhecidos são os efeitos adversos das mesmas, como hiperglicemia, infecção e dificuldade em cicatrização de ferida operatória, mas é incerto o papel de tais complicações com o uso de corticoides.

Do mesmo modo, pouco se sabe sobre a incidência de déficits focais neurológicos nos diversos tipos de neurocirurgia em crianças, sendo sua incidência variável entre 5% e 15% de acordo com grandes séries de casos⁷. Em alguns tipos cirúrgicos, como ressecção de meningiomas e manipulação cirúrgica da coluna vertebral, os déficits podem ser mais comuns. Hamilton *et al.*⁵⁰ encontraram cerca de 1% de déficits relacionados à compressão nervosa ou síndrome da cauda equina em 108.419 procedimentos de coluna em estudo retrospectivo. Em tumores supratentoriais como gliomas e meningiomas, os achados mostram desenvolvimento de novo déficit em 6,8% a 29% dos casos^{51,52}, sendo que, nos meningiomas, análise múltipla realizada em 57 adultos mostrou que o único fator associado ao aumento de morbimortalidade foi o déficit citado.

CONCLUSÃO

O conhecimento das complicações em neurocirurgia pediátrica é fundamental para o manejo adequado do paciente em pós-operatório imediato. Os três procedimentos mais comuns em crianças envolvem correção de cranioestenoses, hidrocefalia e *shunts* ventriculoperitoneais e tumores cerebrais, cada qual com suas complicações mais comuns. Sangramento, infecção e distúrbios do sódio são as complicações relatadas com maior frequência. Neurocirurgias eletivas são procedimentos potencialmente contaminados e devem ser acompanhados de cefalosporinas, preferencialmente de segunda geração, como profilaxia por 48 a 72 horas. Anticonvulsivantes são mandatórios na prescrição do pós-operatório imediato, se o paciente apresentar crises convulsivas antes do procedimento.

REFERÊNCIAS

1. Estrach MFS, Lasaosa FJC, Matute SS, Quesada AG, Rico AP. Postoperatorio de tumores cerebrales en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:282-6.
2. Piatt JH. Recognizing neurosurgical conditions in the pediatricians office. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51:237-70.
3. Rekeate HL. The pediatric neurosurgical patient: the challenge of growing up. *Semin Pediatr Neurol*. 2009;16:2-8.
4. Bell MJ, Carpenter J, Au AK, Keating RF, Mysers JS, Yaun A *et al*. Development of a pediatric neurocritical care service. *Neurocrit Care*. 2009;10:4-10.
5. Cohen MM, Cameron CB, Duncan PG. Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period. *Anesth Analg*. 1990;70:160.
6. Hiljamae H. Anesthetic risk factors. *Acta Chir Scand*. 1989;550(Suppl.):11-9.
7. Drake JM, Riva-Cambrin J, Jea A, Auguste K, Tamber M, Lamberti-Pasculli M. Prospective surveillance of complications in a pediatric neurosurgery unit. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;5:544-8.
8. Aleksic V, Radulovic D, Milakovic B, Nagulic M, Vucovic D, Antunovic V *et al*. A retrospective analysis of anesthesiologic complications in pediatric neurosurgery. *Pediatr Anaesth*. 2009;19:879-86.
9. Bissonnette B. In: Bissonnette B, Dalens B, editors. *Pediatric anesthesia: principles and practice*. New York: McGraw Hill Inc; 2001. p. 1620.
10. Bissonnette B. Spécificité de l'anesthésie de l'enfant en neurochirurgie. *Ann Fr Anesth Réanim*. 2002;21:73-7.

11. Bracco D, Bissonnette B. Neuroanesthesia and neurotraumatology: Anesthetic considerations and post-operative management. In: Bissonnette B, Dalens B, editors. *Pediatric anesthesia: principles and practice*. New York: McGraw Hill Inc., 2001, p. 1120.
12. Gurtner C, Paut O, Bissonnette B. Temperature regulation: physiology and pharmacology. In: Bissonnette B, Dalens B, editors. *Pediatric anesthesia: principles and practice*. New York: McGraw Hill Inc.; 2001. p. 184.
13. Doufas AG. Consequences of inadvertent perioperative hypothermia. *Best Prat Res Clin Anaesthesiol*. 2003;17:535-49.
14. Emejulu JKC, Ugwu JO. Combating complications following ventriculoperitoneal shunting in a new centre. *Pediatr Neurosurg*. 2009;45:446-50.
15. Rekate HL. Adults with hydrocephalus treated in infancy and childhood. In: Ellenbogen R, editors. *Pediatric neurosurgery for the general neurosurgeon*. New York: Thieme Verlag; 2002. p. 19-27.
16. Rekate HL. Selecting patients for endoscopic third ventriculostomy. *Neurosurg Clin North Am*. 2004;15:30-49.
17. Rekate HL. The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2008;22:2.
18. Casey AT, Kimmings EJ, Kleinlugtebeld AD, Taylor WA, Harkness WF, Hayward RD. The long-term outlook for hydrocephalus in childhood: a ten-year cohort study of 155 patients. *Pediatr Neurosurg*. 1997;27:63-70.
19. Simon TD, Riva-Cambria J, Srivastava R, Bratton SL, Dean JM, Kestle JR. Hospital care for children with hydrocephalus in the United States: utilization, charges, comorbidities and deaths. *J Neurosurg Pediatr*. 2008;1:131-7.
20. Kabbani H, Raghuveter TS. Craniostomy. *Am Fam Physician*. 2004;69:2863-70.
21. Faberowski LW, Black S, Mickle JP. Craniostomy: an overview. *Am J Anesthesiol*. 2000;27:76-82.
22. Koh JL, Gries H. Perioperative management of pediatric patients with craniostomy. *Anesthesiology Clin*. 2007;25:465-81.
23. Meyer P, Renier D, Arnaud E, Jarreau MM, Charron B, Buy E *et al*. Blood loss during repair of craniostomy. *Br J Anaesth*. 1993;71:854-7.
24. Kearney RA, Rosales JK, Howes WJ. Craniostomy: an assessment of blood loss and transfusion practices. *Can J Anaesth*. 1989;36:473-7.
25. Grill J, Puget S, De Carli E, Amoroso L, Taylor M, Brauner R *et al*. Childhood cerebral tumors: Morbidity and follow-up into adulthood. *Neurochirurgie*. 2008;54:623-41.
26. Maher CO, Raffel C. Neurosurgical treatment of brain tumors in children. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51:327-57.
27. Argollo N, Lessa I. Estimativa da prevalência de neoplasia cerebral na faixa etária pediátrica pelo método de captura-recaptura. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57:435-41.
28. Argollo N, Lessa I. Associação de sinais e sintomas com neoplasias cerebrais na infância. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76:361-7.
29. Campbell PG, McGettigan B, Luginbuhl A, Yadla S, Rosen M, Evans JJ. Endocrinological and ophthalmological consequences of an initial endonasal endoscopic approach for resection of craniopharyngiomas. *Neurosurg Focus*. 2010;28:1-10.
30. Puget S, Garnett M, Wray A, Grill J, Habrand JL, Bodaert N *et al*. Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. *J Neurosurg Pediatr*. 2007;106:3-12.
31. Soriano SG, Eldredge EA, Rockoff MA. Pediatric neuroanesthesia. *Anesthesiol Clin North Am*. 2002;20:389-404.
32. Monteiro GTR, Koifman S. Brain tumors mortality in Brazil, 1980-1998. *Cad Saúde Pública*. 2003;19:1139-51.
33. Valentini LG, Casali C, Chatenoud L, Chiaffarino C, Uberti-Foppa C, Broggi G. Surgical site infections after elective neurosurgery: a survey of 1747 patients. *Neurosurgery*. 2007;61:88-96.
34. Malis LI. Prevention of neurosurgical infection by intraoperative antibiotics. *Neurosurgery*. 1979;5:339-43.
35. Barker II FG. Efficacy of prophylactic antibiotics for craniotomy: a meta-analysis. *Neurosurgery*. 1994;35:484-90.
36. Barker II FG. Efficacy of prophylactic antibiotics against meningitis after craniotomy: a meta-analysis. *Neurosurgery*. 2007;60:887-94.
37. Walid MS, Woodall MN, Nutter JP, Ajjan M, Robinson JS Jr. Causes and risk factors for postoperative fever in spine surgery patients. *South Med J*. 2009;102:283-6.
38. Zachenhofer I, Donat M, Oberndorfer S, Roessler K. Perioperative levetiracetam for prevention of seizures in supratentorial brain tumor surgery. *J Neurooncol*. 2011;101:101-6.
39. Milligan TA, Hurwitz S, Bromfield EB. Efficacy and tolerability of levetiracetam versus phenytoin after supratentorial neurosurgery. *Neurology*. 2008;71:665-9.
40. Klimek M, Dammers R. Antiepileptic drug therapy in the perioperative course of neurosurgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:564-7.
41. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizures prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia*. 2001;42:515-24.
42. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC *et al*. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors - report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000; 54:1886-93.
43. Tremmon-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD004424.
44. Siomin V, Angelov L, Li L, Vogelbaum MA. Results of a survey of neurosurgical practice patterns regarding the prophylactic use of antiepilepsy drugs in patients with brain tumors. *J Neurooncol*. 2005;74:211-5.
45. Upadhyay UM, Gormley WB. Etiology and management of hyponatremia in neurosurgical patients. *J Intensive Care Med*. 2011. [Epub ahead of print].
46. Sherlock M, O'Sullivan E, Adha A, Temes RE, Frontera JA, Ostapovich N *et al*. The incidence and pathophysiology of hyponatremia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34:617-23.
47. Rahman M, Freidman WA. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery*. 2009;65:925-36.
48. Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, Takeshita A, Takeuchi Y, Ito J *et al*. Surgical outcome in 90 patients with craniopharyngioma: an evaluation of transsphenoidal surgery. *World Neurosurg*. 2010;74:320-30.
49. Mekitariani Filho E, Carvalho WB, Cavalheiro S, Horigoshi NK, Freddi NA. Hyperglycemia and postoperative outcomes in pediatric neurosurgery. *Clinics*. 2011;66:1637-40.
50. Hamilton DK, Smith JS, Sansur CA, Glassman SD, Ames CP, Berven SH *et al*. Rates of new neurological deficit associated with spine surgery based on 108,419 procedures: a Report of the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Committee. *Spine*. 2011;36:1218-28.
51. Tate MC, Kim CY, Chang EF, Polley MY, Berger MS. Assessment of morbidity following resection of cingulate gyrus gliomas. *J Neurosurg*. 2011;114:640-7.
52. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Chang HQ, Parsa AT, Berger MS *et al*. Risk factors for the development of serious medical complications after resection of meningiomas. *J Neurosurg*. 2011;114:697-704.