

Eric Benedet Lineburger

Relação do índice bispectral e da taxa de
supressão do traçado do eletroencefalograma com
disfunção cognitiva pós-operatória em cirurgia de
revascularização do miocárdio

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação da
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus
de Botucatu, para obtenção do título
de Mestre.

Orientador: Prof. Titular José Reinaldo Cerqueira Braz

Botucatu – SP
2014

*“O primeiro passo para aplicar
o método científico consiste em
ser curioso sobre o mundo.”*

LINUS PAULING

Dedicatória

Dedico este trabalho, a todos os pacientes
e seus familiares, que vivem nesse tempo
onde a ciência ainda procura respostas
para aliviar o sofrimento do coração,
preservando a mente.

Dedicatória

Ao Professor Doutor José Reinaldo Cerqueira Braz,

Meu orientador. Autor do meu
primeiro livro de anestesiologia.

*Pensar é o trabalho mais difícil que existe,
e esta é, provavelmente, a razão que tão poucas
pessoas se dedicam a ele.*

Henry Ford

Agradecimentos

Sempre defendi que o melhor desempenho da especialidade anestesiologia, vem do fruto do seu trabalho em equipe. Tendo esse pensamento em mente, possibilitou a conclusão desse trabalho perioperatório. Vivenciamos em equipe, uma rotina de avaliações rígidas por cerca de dois anos.

Agradeço a todos os que trabalharam para a compilação desses dados, especialmente a equipe de médicos anestesiólogos e residentes em anestesiologia do Hospital São José de Criciúma, Santa Catarina.

Para toda a equipe de cirurgia cardiovascular do Hospital São José.

Ao Centro de Pesquisa do Hospital São José e todos que se dedicam a ciência na instituição.

Aos acadêmicos de medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense, que desde cedo são impulsionados para a luz da ciência.

Para a minha família que não mediu esforços em me apoiar nessa jornada.

Aos funcionários do Departamento de Anestesiologia da UNESP de Botucatu.

Ao professor José Eduardo Corrente, pela excelência no processo de análise estatística, norteando nossos achados.

Para todos aqueles que contribuíram de alguma forma para a conclusão desse estudo, fica também meu agradecimento.

Lineburger EB. Relação do índice bispectral e da taxa de supressão do traçado do eletroencefalograma com disfunção cognitiva pós-operatória em cirurgia de revascularização do miocárdio. Botucatu, 2014. 48p. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Resumo

Introdução: Não está claro na literatura se os valores do índice bispectral (BIS) e da taxa de supressão do traçado de eletroencefalograma (TS), estão relacionados à disfunção cognitiva pós-operatória (DCPO).

Objetivo: Avaliar os valores de BIS e TS e sua relação com a DCPO após cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) em pacientes submetidos a anestesia com sevoflurano (SEVO) guiada pelo BIS.

Tipo de estudo: Observacional prospectivo.

Local do estudo: Hospital de ensino.

Pacientes: Noventa pacientes adultos programados para CRM com ou sem circulação extra-corpórea (CEC).

Intervenções: A anestesia foi induzida com propofol, remifentanil e atracúrio e mantida com concentrações expiradas de SEVO (ET_{SEVO}) em valores de concentração alveolar mínima (CAM_{SEVO}) adaptada à idade, tendo como alvo valores de BIS de 40-60. O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) para avaliação cognitiva dos pacientes foi aplicado na admissão hospitalar e três meses após a cirurgia.

Variáveis estudadas: Os valores de BIS, TS, ET_{SEVO} e CAM_{SEVO} foram registrados a cada 5 minutos durante o procedimento. Redução de um desvio padrão (DP) ou mais no MEEM basal foi definida como DCPO.

Resultados: A proporção de DCPO foi de 40%. Os pacientes foram alocados em dois grupos: com ($n = 36$) ou sem DCPO ($n = 54$). Não houve diferença significativa na incidência de DCPO entre os pacientes que foram submetidos à CRM com ou sem CEC ($p = 1,0$). Quanto às características dos pacientes, somente os valores de índice de massa corporal (IMC) foram maiores no grupo sem DCPO ($p = 0,009$). Valores médios de BSR, ET_{SEV} e MAC_{SEV} foram maiores no grupo sem DCPO ($p < 0,05$). Em uma análise multivariada, valores menores de TS (Razão de Chances-RC 0,008, Intervalo de Confiança-IC 95% [0,001-0,53], $p = 0,02$), CAM_{SEVO} (RC 0,001, IC 95% [0,001-0,08], $p = 0,008$), ET_{SEVO} (RC 0,03, IC 95% [0,002-0,66], $p = 0,02$) e IMC (RC 0,82, IC 95% [0,70-0,96], $p = 0,01$)

foram fatores de risco independentes para incidência de DCPO. Os valores de BIS não influenciaram a incidência de DCPO (RC 1,0, IC 95% [0,95-1,11], $p = 0,40$).

Conclusão: A anestesia com SEVO guiada pelo BIS para valores de 40 a 60 não é fator preditivo de DCPO após CRM. Valores de TS são inversamente correlacionados com o desenvolvimento de DCPO.

Palavras-chave: Monitor consciência, BIS, revascularização do miocárdio, eletroencefalograma

Lineburger, EB. Relationship of bispectral index and burst suppression rate of the electroencephalogram with postoperative cognitive dysfunction in coronary artery bypass grafting surgery. Botucatu, 2014, 48p. Thesis (Master's program in Anesthesiology). Botucatu Medical School, UNESP-Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"

Abstract

BACKGROUND: It is still controversial whether bispectral index (BIS) and burst suppression ratio (BSR) values are related to postoperative cognitive dysfunction (POCD).

OBJECTIVE: To evaluate BIS and BSR values and their relation to POCD after coronary artery bypass grafting (CABG) surgery in patients undergoing BIS-guided sevoflurane (SEVO) anaesthesia.

DESIGN: Prospective, observational study.

SETTING: Teaching hospital.

PATIENTS: Ninety adult patients scheduled for on- or off-pump CABG surgery.

INTERVENTIONS: Anaesthesia was induced with propofol, remifentanyl and atracurium and maintained with end-tidal SEVO (ET_{SEVO}) at age-adapted minimum alveolar concentration (MAC_{SEVO}) targeting BIS values of 40-60. Mini-Mental State Examination (MMSE) for cognitive assessment of the patients was applied on hospital admission and at 3 months after surgery.

MAIN OUTCOME MEASUREMENTS: BIS, BSR, ET_{SEVO} and MAC_{SEVO} values were recorded every 5 minutes during the procedure. A decrease of 1 standard deviation or more from the basal MMSE was defined as POCD.

RESULTS: The POCD proportion was 40%. The patients were allocated into two groups: with POCD ($n=36$) or no POCD ($n=54$). There was no difference of POCD incidence between patients who were submitted to on- versus off-pump CABG ($P=1.0$). With regard to the patient's characteristics, only body mass index (BMI) was higher in the no-POCD group ($P=0.009$). Mean BSR, ET_{SEVO} and MAC_{SEVO} values were higher in the no-POCD group ($P<0.05$). In a multivariable analysis, lower values of BSR (odds ratio-OR 0.008; 95%CI [0.001-0.53]; $P=0.02$), MAC_{SEVO} (OR 0.001; 95%CI [0.001-0.08]; $P=0.008$), ET_{SEVO} (OR 0.03; 95%CI [0.002-0.66]; $P=0.02$) and BMI (OR 0.82; 95%CI [0.70-0.96]; $P=0.01$) were independent predictors of risk for POCD incidence. BIS values did not influence POCD incidence (OR 1.0; 95%CI [0.95-1.11]; $P=0.40$).

CONCLUSION: BIS-guided SEVO anaesthesia titrated to a range between 40 and 60 is not a predictive factor of POCD after CABG surgery. BSR values are inversely correlated with the

development of POCD.

Keywords: Monitor, consciousness, BIS, coronary artery bypass, electroencephalogram.

Lista de Abreviaturas

ASA –	Sociedade Americana de Anestesiologistas;
BIS –	índice bispectral;
CAM _{SEVO} –	concentração alveolar mínima de sevoflurano;
CEC –	circulação extra-corpórea;
CRM –	cirurgia de revascularização do miocárdio;
DCPO –	disfunção cognitiva pós-operatória;
DP –	desvio padrão;
EEG –	eletroencefalograma;
ET _{CO2} –	pressão final expirada de dióxido de carbono;
ETI –	ecocardiografia transesofágica intraoperatória;
ET _{SEVO} –	concentração final expirada de sevoflurano;
FC –	frequência cardíaca;
FEVE –	fração de ejeção do ventrículo esquerdo;
G –	Gauge;
IC –	intervalo de confiança;
IL –	interleucina;
IMC –	índice de massa corporal;
IRM –	imagem de difusão por ressonância magnética;
IV –	intravenoso;
LTP –	potenciação de longa duração;
MEEM –	mini-exame do estado mental;
MEEM _{PRE} –	mini-exame do estado mental pré-operatório;
PAM –	pressão arterial média;
PVC –	pressão venosa central;
RC –	razão de chances;
SCA –	Sociedade de Anestesiologistas Cardiovascular;
SEVO –	sevoflurano;
SNC –	sistema nervoso central;
SQE –	sequência de quatro estímulos;
tCEC –	tempo de circulação extra-corpórea;
tCir –	tempo de cirurgia;
tClamp –	tempo de clampeamento da aorta;
TGF –	fator de transformação de crescimento;
T _N –	temperatura nasofaríngea;
TNF –	fator de necrose tumoral;
T _R –	temperatura retal;
TS –	taxa de supressão do traçado de eletroencefalograma;
UTI –	unidade de terapia intensiva;
$\Delta T_{N/R}$ –	diferença de temperatura nasofaríngea/retal;

Lista de Figura

Figura 1	Fluxograma da seleção e alocação dos pacientes do estudo.....	23
-----------------	---	----

Lista de Tabelas

Tabela 1	Proporção de DCPO em CRM com e sem CEC.....	24
Tabela 2	Dados das características dos pacientes de acordo com o grupo estudado.....	25
Tabela 3	Dados intraoperatórios (médias $\pm$ DP) dos pacientes.....	26
Tabela 4	Regressão logística para a ocorrência de DCPO.....	27

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVO.....	17
3 PACIENTES E MÉTODO.....	18
3.1 Avaliação pré-operatória.....	18
3.2 Manejo intraoperatório	18
3.3 Avaliação pós-operatória.....	21
3.4 Análise estatística.....	21
4 RESULTADOS.....	23
5 DISCUSSÃO.....	28
6 CONCLUSÃO	35
7 REFERÊNCIAS	36
APÊNDICE.....	47
8.1 Anexo 1 - Mini-exame do estado mental.....	47
8.2 Anexo 2 - Tabela de anotação dos dados intraoperatórios.....	48

1 INTRODUÇÃO

A disfunção cognitiva pós-operatória (DCPO) é o efeito adverso neurológico mais comum encontrado no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) (Lombard & Mathew, 2010). A DCPO pode ser demonstrada em cerca de metade dos pacientes no pós-operatório imediato e em 25% dos pacientes após seis meses de cirurgia (Newman et al., 2001). Este tipo de disfunção cerebral afeta vários domínios da cognição, incluindo memória, concentração e velocidade psicomotora (Roach et al., 1996).

A incidência de DCPO varia em cada um dos estudos devido à falta de consenso na definição de DCPO. Dependendo da definição utilizada (por exemplo, 20% de diminuição ou declínio de um desvio padrão do valor basal do teste utilizado), pode ocorrer diferença de mais de 30% na incidência de DCPO após seis meses de CRM (Mahanna et al., 1996). Além disso, diferenças metodológicas na maioria dos estudos sobre o tema, como a falta de grupo controle, o desconhecimento da trajetória cognitiva pré-operatória dos pacientes, o tempo insuficiente de acompanhamento no pós-operatório e estudos retrospectivos podem alterar a incidência de DCPO (Avidan & Evers, 2011; Avidan et al., 2009; Newman et al., 2001; McDonagh et al., 2010).

A cirurgia e anestesia, pela inflamação e neurotoxicidade dos anestésicos, respectivamente, têm sido implicadas no desenvolvimento de DCPO, de acordo com dados obtidos de estudos clínicos e laboratoriais (Baranov et al., 2009). Uma micróglia cerebral propensa à lesão pelo insulto de mediadores inflamatórios, tais como TNF- α , IL-1 β e IL-6, liberados por estímulo cirúrgico periférico, pode culminar em alterações neurodegenerativas que podem levar à destruição da barreira hemato-encefálica, alterando sinapses e neurônios e ocasionando DCPO persistente (Eckenhoff, et al., 2012; Terrando et al., 2011; Terrando et al., 2010). Existem também evidências, embora controversas, que os anestésicos inalatórios podem levar à aceleração da apoptose neuronal, tornando os neurônios suscetíveis à neurodegeneração (Eckenhoff et al., 2004; Dong et al., 2009). Experimentos em

animais sugerem que, mesmo em doses clínicas, os anestésicos podem prejudicar a memória e aprendizagem durante meses ou mesmo anos após a cirurgia (Culley et al., 2003; Culley et al., 2004; Bianchi et al., 2008; Wan et al., 2007). Essas mudanças estão associadas com τ -hiperfosforilação, ativação da caspase-3 e deposição β -amilóide no cérebro (Ikeda et al., 2007; Run et al., 2009; Fütterer et al., 2004; Kalenka et al., 2010; Zhang et al., 2008; Xie et al., 2006a; Abramov et al., 2009; Dong et al., 2009).

Embora os dados atuais demonstrem que o anestésico em si pode ser prejudicial para a função cognitiva, até o momento, nenhuma evidência concreta demonstrou o papel dos anestésicos inalatórios no desenvolvimento persistente de DCPO (Cottrell & Hartung, 2012; Xie & Tanzi, 2006b; Baranov et al., 2009; Tang et al., 2010). De fato, alguns estudos mostram até mesmo algum tipo de proteção cerebral com estes agentes, principalmente o sevoflurano (SEVO), por possível proteção anti-inflamatória, através do pré-condicionamento isquêmico (Schoen et al., 2011; Royse et al., 2011). Além disso, em relação à profundidade da anestesia inalatória, há evidências de proteção cerebral em níveis mais profundos de anestesia com o isoflurano (Valentim et al., 2008b).

A monitoração intraoperatória do eletroencefalograma processado (EEG) com o índice bispectral (BIS) incorpora o domínio de tempo, domínio de frequência e análise bispectral do traçado do EEG. Ele produz um número adimensional de 0 a 100, com 0 indicando supressão cerebral completa e 90-100 consistente com o estado de vigília, para indicar a profundidade da hipnose (Chan & Gin, 2000; Liu, 2004). Ao direcionar os valores de BIS de 40 a 60 durante a anestesia, as doses de hipnóticos são reduzidas de 11% a 27% (Liu, 2004; Punjasawadwong et al., 2007). Há controvérsia se a anestesia guiada pelo BIS oferece proteção contra DCPO (Monk et al., 2005; Farag et al., 2006; Leslie & Short, 2011; Kalkman et al., 2011). Os pacientes de cirurgia cardíaca, com frequência, possuem reserva fisiológica baixa, e doses clínicas de anestésicos podem proporcionar profunda depressão do SNC (sistema nervoso central), evidenciado por baixos valores do BIS e o aparecimento de surtos de supressão ou supressão persistente no traçado EEG.

A taxa de supressão de surtos (TS) do traçado do eletroencefalograma é um parâmetro derivado do BIS. A TS é definida como intervalos maiores a 0,5 segundo, no quais a voltagem do EEG encontra-se abaixo de $\pm 0,5 \mu V$. A TS é a fração da *epoch* (período de tempo de análise de 2 segundos) em que o EEG é isoeletrico (não excede $\pm 0,5 \mu V$). Devido à natureza especialmente variável (não estacionária) da supressão de surtos, esta deve ser calculada em média durante um intervalo de, pelo menos, 30 *epochs* (60 segundos). O valor normal da TS é 0 (zero).

A neuromonitorização pode ser útil na predição da resposta cerebral aos anestésicos e, conseqüentemente, na forma de condução da anestesia, pela titulação da profundidade hipnótica, almejando faixa aceitável de valores de BIS de 40 a 60 (Crosby, 2011).

2 OBJETIVO

O objetivo do estudo foi correlacionar os valores de BIS e TS com a ocorrência de DCPO após CRM, em pacientes submetidos a anestesia com sevoflurano guiada pelo BIS.

3 PACIENTES E MÉTODO

Após obtenção da aprovação do comitê de ética local (documento número 258/2012) e de consentimento informado por escrito, foram analisados 200 pacientes com estado físico II ou III pela Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) programados para CRM com ou sem circulação extracorpórea (CEC). O estudo prospectivo e observacional foi realizado no Hospital São José, Criciúma, Santa Catarina, uma instituição de ensino.

Os pacientes foram excluídos se tivessem disfunção neurológica ou cognitiva (≤ 23 pontos no Mini Exame do Estado Mental – MEEM) prévia, doença cerebrovascular, doença degenerativa do SNC, distúrbios neuropsiquiátricos, história de abuso de álcool ou drogas, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) inferior a 30% e procedimentos de urgência ou emergência.

3.1 Avaliação pré-operatória

O MEEM é um questionário de fácil realização e validado para avaliação da função cognitiva (Folstein et al., 1975)(Anexo 1).

Os pacientes foram submetidos a uma entrevista padrão. Os fatores sociais e comportamentais, características demográficas, função física, doenças coexistentes e função cognitiva foram avaliados. Completou-se o MEEM para avaliação cognitiva basal na admissão hospitalar por entrevistadores treinados que desconheciam o protocolo de estudo e manejo perioperatório. De forma a não interferir com a monitorização BIS e dose de anestésicos, não se utilizou medicação sedativa no pré-operatório.

3.2 Manejo intraoperatório

Uma técnica anestésica padrão foi realizada para todos os pacientes. Chegando à sala de operação, após 8 horas de jejum, os pacientes foram inicialmente monitorados com pressão arterial invasiva, oximetria de pulso,

eletrocardiografia (D_{II}, V₄ e V₅). Após preparação cuidadosa da pele que recobre as regiões frontais e temporais, limpando-a com álcool a 70%, foram colocados os sensores do BIS (eletrodo 1 a dois centímetros acima da ponte do nariz, eletrodo 4 diretamente acima da sobrancelha, eletrodo 3 na região temporal entre o canto do olho e o cabelo e eletrodo 2 na linha entre os eletrodos 1 e 4). Dois cateteres intravenosos (IV) periféricos 14-G foram colocados na veia cefálica de ambos os braços e uma infusão de 6 mL.kg⁻¹ de solução de Ringer com lactato foi iniciada. Uma técnica espinal foi realizada para injeção intratecal de sufentanil (5 ug) e de morfina (200 ug) através do interespaço L₂-L₃, com o paciente na posição sentada. A monitorização do bloqueio neuromuscular foi feita pela sequência de quatro estímulos (SQE) do adutor do polegar, utilizando o aparelho TOF-Watch-SX® (Organon Teknika BV, Boxtel, Holanda).

Todos os pacientes receberam aquecimento ativo por meio de colchão com circulação de água aquecida em temperatura inicialmente fixada em 38°C por meio de conexão ao aparelho Medi-Therm III, modelo MTA 6900 (Gaymar Industries Inc., Orchard Park, NY, EUA). O colchão foi colocado na região dorsal do paciente a partir da região torácica média e abaixo, recoberto por lençol de algodão.

Após período de 3 min de pré-oxigenação (100% de O₂), iniciou-se a indução anestésica com remifentanil IV, com dose de infusão de 0,5-2 ug.kg⁻¹.min⁻¹, utilizando bomba de infusão computadorizada (Perfusor®, BBraun, Melsungen, Alemanha), titulada de acordo com a resposta hemodinâmica de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC), seguido de *bolus* IV de propofol (1,5-2,0 mg.kg⁻¹) e *bolus* de atracúrio (0,5 mg.kg⁻¹), que foi administrado para facilitar a intubação traqueal com tubo com balonete. Todos os pacientes receberam profilaxia para úlcera de estresse com ranitidina 50 mg IV.

Os pulmões foram ventilados mecanicamente usando o modo de controle de volume da estação de trabalho de anestesia Dräger Primus (Dräger Medical, Lübeck, Alemanha). A pressão inspiratória foi ajustada para manutenção de volume corrente de 8 mL.kg⁻¹. A frequência respiratória foi ajustada para manter a pressão de CO₂ ao final da expiração (ET_{CO2}) em aproximadamente 35 mmHg, utilizando-se baixo fluxo de gás fresco (0,5 L.min⁻¹ de O₂). As concentrações finais

expiradas de sevoflurano (ET_{SEVO}), oxigênio e ET_{CO_2} , temperaturas nasofaríngea (T_N) e retal (T_R), e valores de BIS, TS e da ventilação foram monitorados pelo monitor integrado à estação de anestesia Primus. Uma sonda para exame de ecocardiografia transesofágica intraoperatória (ETI) (M-Turbo® Sonosite, Bothell, WA, EUA) foi inserida no esôfago.

A manutenção da anestesia foi obtida com concentração alveolar mínima de SEVO (CAM_{SEVO}) ajustada pela idade com valores de 0,3 a 0,7 e 0,3-1,6 vol% de ET_{SEVO} para obtenção de valores de BIS de 40 a 60. A infusão contínua de remifentanil foi titulada durante todo o procedimento para manutenção de PAM e $FC \pm 20\%$ dos valores basais. Hipertensão ($PAM > 20\%$ do valor basal pré-operatório) e/ou taquicardia ($FC > 20\%$ do valor basal pré-operatório) foram tratados aumentando-se a infusão contínua de remifentanil. Em caso de insucesso no tratamento, uma infusão de nitroglicerina ($0,8-1,5 \text{ ug.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) foi iniciada. A hipotensão ($PAM < 20\%$ dos valores basais) não responsiva à redução da infusão de remifentanil foi avaliada com ETI e tratada com infusão de fluidos ou efedrina 5 mg IV, conforme necessário, em caso de hipovolemia ou titulando-se cuidadosamente inotrópicos e vasodilatadores, nas situações de disfunção ventricular. O controle da glicemia foi obtido por amostras de sangue da linha arterial (artéria radial) e avaliado por um dispositivo de monitorização da glicemia (Precision Xceed, Abbott Diabetes Care Inc. Alameda, CA, EUA). Um ultrassom (M-Turbo® Sonosite, Bothell, WA, EUA) foi utilizado para identificação e punção da veia jugular interna, seguido de monitoramento da pressão venosa central (PVC). O ultrassom também foi utilizado para escaneamento epiaórtico da aorta ascendente, com a função de se evitar punção e manipulação nos casos de aorta gravemente afetada por placas ateroscleróticas (Edelman et al., 2011).

Nos pacientes submetidos à circulação extracorpórea (CEC), a temperatura central foi mantida em, no mínimo, 35°C , os valores de PAM mantidos de 60 a 80 mmHg e mantido valor mínimo de hemoglobina de 8 g.dL^{-1} durante a hemodiluição máxima.

Os valores do BIS foram registrados a cada 5 minutos após 15 minutos da esternotomia para se evitar a ocorrência de valores mais baixos do BIS associados

ao aprofundamento do plano anestésico devido aos estímulos nociceptivos oriundos desse procedimento. Os valores de TS, PAM, T_N e T_R foram igualmente registrados a cada 5 minutos até o final da cirurgia. Os valores de glicose sanguínea foram obtidos a cada 20 minutos durante o período operatório e tratados, se ≥ 150 mg.dL⁻¹. O tempo total de CEC (tCEC) e de clampeamento aórtico (tClamp) também foram registrados.

Todos os pacientes foram extubados na sala de operação, após terem apresentado critérios para extubação (paciente cooperativo e alerta, ventilação espontânea, sustentação de cabeça elevada, $SQE \geq 0,9$, $SpO_2 > 96\%$ em FiO_2 de 1, $ET_{CO_2} < 45$ mmHg, hemodinâmica estável, temperatura central $\geq 35^\circ C$ e sem evidências de complicações cirúrgicas. Para analgesia pós-operatória, administrouse, 15 minutos antes do final da cirurgia, metamizol 2 g IV. Dexametasona 8 mg e ondansetrona 8 mg IV foram administrados para prevenção de náuseas e vômitos. Reversão do bloqueio neuromuscular com anticolinesterásicos não foi utilizada. No caso de analgesia inadequada, um *bolus* de fentanil 50-100 ug IV foi administrado. Os pacientes foram transferidos para a unidade de terapia intensiva (UTI) para completar a recuperação do período pós-operatório imediato.

3.3 Avaliação pós-operatória

Os pacientes foram reavaliados com o MEEM, após período mínimo de 90 dias após a alta hospitalar. Os entrevistadores desconheciam o protocolo de estudo e manejo perioperatório. A DCPO foi definida como diminuição ≥ 2 pontos (1 desvio padrão) do MEEM basal (Rasmussen et al., 2001).

3.4 Análise estatística

Os dados obtidos de cada paciente foram inseridos em planilha Excel para análise estatística. Considerando-se os valores das médias e desvios-padrão (DP) para dados pareados de valores de TS, estabeleceu-se um tamanho amostral de 66 pacientes, com intervalo de confiança (IC) de 95% e probabilidade de erro tipo I (α) de 0,05 e erro tipo II (β) de 0,10 (poder de 90%).

Os pacientes foram alocados em dois grupos: com DCPO ou sem DCPO. Comparações de variáveis categóricas foram feitas com o teste exato de Fisher e comparações de variáveis quantitativas com o teste t de Welch. As variáveis contínuas foram apresentadas como média $\pm$ desvio padrão ou mediana e comparadas com o teste t de Student ou U Mann-Whitney Rank-sum, conforme indicado. As variáveis selecionadas na análise univariada ($p < 0,25$) e aquelas consideradas clinicamente relevantes foram submetidas à regressão logística multivariada e ajustadas para possíveis fatores de interferência. Os resultados da regressão logística multivariada foram expressos como Razão de Chances (RC) e IC de 95%. Em todas as análises, foi adotado o nível de significância de $p < 0,05$. Os dados foram avaliados utilizando-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

4 RESULTADOS

Dos 200 pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade e foram selecionados para o estudo, 65 pacientes não puderam participar por causa dos critérios de exclusão. Um total de 135 pacientes foi avaliado pelo questionário MEEM antes da cirurgia. Destes, em 45 pacientes não foi possível a aplicação do questionário MEEM para avaliação cognitiva pós-operatória, devido a óbito ou desistência. Esses pacientes foram excluídos, determinando uma amostra final de 90 pacientes (Figura1).

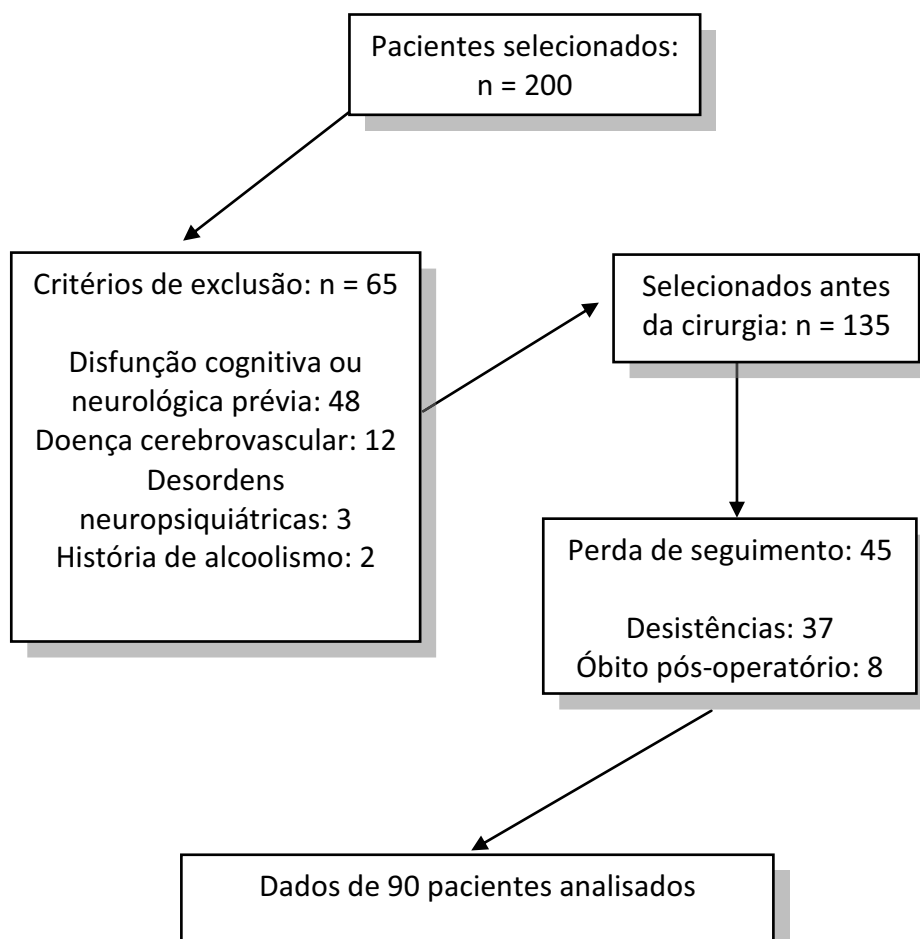


Figura 1. Fluxograma da seleção e alocação dos pacientes do estudo.

Trinta e seis, de noventa pacientes (40%), apresentaram DCPO. Não houve diferença significativa na incidência de DCPO entre os pacientes que foram submetidos à cirurgia com ou sem CEC ($p = 1,0$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Proporção de DCPO em CRM com e sem CEC

Cirurgia	DCPO		<i>p</i>
	Ausente (n = 54)	Presente (n = 36)	
CRM com CEC*	41 (76%)	27 (75%)	1,00
CRM sem CEC*	13 (24%)	9 (25%)	1,00

*Número de pacientes (porcentagens); DCPO = disfunção cognitiva pós-operatória; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; CEC = circulação extracorpórea.

As características dos pacientes com ou sem DCPO são apresentadas na tabela 2. Não houve diferença significativa entre os grupos no que diz respeito às características do paciente, com exceção dos valores de IMC e obesidade que foram maiores no grupo sem DCPO.

Tabela 2 - Dados das características dos pacientes de acordo com o grupo estudado

Características	Média ± DP	Mínimo	Máximo	Mediana	p
Idade, anos					0,197
Sem DCPO	60 ± 9	37	74	60	
DCPO	63 ± 9	47	80	62	
IMC, kg .m⁻²					0,009
sem DCPO	28,0 ± 4,5	19,8	41,1	28,1	
DCPO	25,9 ± 3,0	20,8	33,9	25,0	
Sexo*					0,104
Masculino					
sem DCPO	41 (76)				
DCPO	21 (58)				
Feminino					
sem DCPO	13 (24)				
DCPO	15 (42)				
Comorbidades pré-operatórias					
Tabagismo*					1,000
sem DCPO	14 (26)				
DCPO	10 (28)				
Hipertensão*					0,349
sem DCPO	45 (83)				
DCPO	33 (92)				
Diabetes mellitus*					1,000
sem DCPO	25 (69)				
DCPO	11 (31)				
Obesidade,*IMC > 30					0,023
sem DCPO	18 (33)				
DCPO	4 (11)				

*Número de pacientes (porcentagens); IMC = índice de massa corporal; DCPO = disfunção cognitiva pós-operatória.

Houve diferença significativa entre os grupos em relação aos valores de TS, ET_{SEVO} e MAC_{SEVO} , cujos valores foram maiores no grupo sem DCPO ($p < 0,05$). Todas as demais variáveis não mostraram diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$) (Tabela 3).

Tabela 3 - Dados intraoperatórios (médias $\pm$ DP) dos pacientes

Variáveis	Disfunção Cognitiva Pós-Operatória		<i>p</i>
	Ausente	Presente	
BIS	49 $\pm$ 7	51 $\pm$ 7	0,208
TS (%)	0,31 $\pm$ 0,69	0,03 $\pm$ 0,06	0,005
ET_{SEVO} (%)	0,85 $\pm$ 0,25	0,75 $\pm$ 0,19	0,038
CAM_{SEVO} (%)	0,41 $\pm$ 0,11	0,35 $\pm$ 0,08	0,006
tCir (min)	222 $\pm$ 44	216 $\pm$ 32	0,401
PAM (mmHg)	65 $\pm$ 6	66 $\pm$ 7	0,500
tCEC (min)*	53 $\pm$ 39	49 $\pm$ 33	0,613
tClamp (min)*	34 $\pm$ 25	30 $\pm$ 20	0,446
T_N (°C)	35,6 $\pm$ 0,4	35,7 $\pm$ 0,5	0,576
T_R (°C)	36,0 $\pm$ 0,5	36,0 $\pm$ 0,5	0,850
$\Delta T_N/T_R$ (°C)	0,4 $\pm$ 0,3	0,4 $\pm$ 0,4	0,830
Glicemia (g.dL ⁻¹)	123 $\pm$ 24	121 $\pm$ 22	0,748
MEEM _{PRE}	27 $\pm$ 2	28 $\pm$ 2	0,068

BIS = índice bispectral; TS = taxa de supressão; ET_{SEVO} = concentração final expirada de sevoflurano; CAM_{SEVO} = concentração alveolar mínima de sevoflurano; tCir = tempo de cirurgia; PAM = pressão arterial média; tCEC* = tempo de circulação extra-corpórea no grupo com CEC; tClamp* = tempo de clampeamento da aorta no grupo com CEC; T_N = temperatura nasofaríngea; T_R = temperatura retal; $\Delta T_N/T_R$ = diferença de temperatura nasofaríngea/retal; MEEM_{PRE} = mini-exame do estado mental pré-operatório

A análise multivariada demonstrou que valores mais baixos de TS (RC 0,008, IC 95% [0,001-0,53], $p = 0,02$), MAC_{SEVO} (RC 0,001, IC 95% [0,001-0,08], $p = 0,008$), ET_{SEVO} (RC 0,03 IC 95% [0,002-0,66], $p = 0,02$) e IMC (RC 0,82, IC 95% [0,70-0,96], $p = 0,01$) foram fatores de risco independentes para incidência de DCPO. Os valores do BIS não influenciaram a incidência de DCPO (RC 1,0, IC 95% [0,95-1,11], $p = 0,40$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Regressão logística para a ocorrência de DCPO

Variáveis	RC*	(IC 95%)	<i>p</i>
BIS	1,0	(0,95-1,11)	0,40
TS (%)	0,008	(0,001-0,53)	0,02
ET_{SEVO} (%)	0,03	(0,002-0,66)	0,02
CAM_{SEVO} (%)	0,001	(0,001-0,08)	0,008
tCir (min)	0,996	(0,99-1,01)	0,64
PAM (mmHg)	1,036	(0,922-1,16)	0,54
tCEC (min)	1,005	(0,979-1,03)	0,72
T_N (°C)	1,467	(0,213-10,11)	0,69
T_R (°C)	1,078	(0,228-5,09)	0,92
Glicemia (g.dL)	0,999	(0,968-1,03)	0,93
$MEEM_{PRE}$	1,247	(0,83-1,87)	0,28
IMC (kg.m ²)	0,25	(0,70-0,96)	0,01

DCPO = disfunção cognitiva pós-operatória; RC = razão de chances; IC = intervalo de confiança; *RC ajustada em um modelo contendo variáveis de interferência; BIS = índice bispectral; TS = taxa de supressão; ET_{SEVO} = concentração final expirada de sevoflurano; CAM_{SEVO} = concentração alveolar mínima de sevoflurano; tCir = tempo de cirurgia; PAM = pressão arterial média, tCEC = tempo de circulação extra-corpórea, T_N = temperatura nasofaríngea, T_R = temperatura retal; $MEEM_{PRE}$ = mini-exame do estado mental pré-operatório; IMC = índice de massa corporal.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que valores do BIS dentro da faixa hipnótica de 40 a 60 não foi fator preditivo para ocorrência de DCPO em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio.

Há controvérsias em relação aos baixos valores de BIS e a ocorrência de alterações cognitivas após anestesia geral. Estudos anteriores têm demonstrado que a titulação dos agentes anestésicos de acordo com os valores de BIS de 40 a 60 pode diminuir a ocorrência de níveis profundos de anestesia (geralmente valores de BIS abaixo de 30) e, conseqüentemente, evitar a ocorrência de neurotoxicidade dos fármacos anestésicos, especialmente em pacientes mais vulneráveis, com menor ocorrência de DCPO (Fedorow & Grocott, 2010; Chan et al., 2008; Chan, 1999). Outros autores encontraram o oposto e salientam o papel dos agentes anestésicos na redução do metabolismo cerebral e a resposta ao estresse cirúrgico com níveis mais profundos de anestesia, reduzindo a ocorrência de DCPO (Farang et al., 2006; An et al., 2011; Valentim et al., 2010; Valentim et al., 2008a; Roach et al., 1999).

Em nosso estudo, o aparecimento de TS no traçado EEG também foi significativamente correlacionado com menor incidência de DCPO. A ocorrência de TS no EEG é relativamente comum em níveis profundos de anestesia, geralmente com valores de BIS abaixo de 40. Alguns autores defendem o uso da monitorização do BIS para evitar o seu aparecimento (Radtke et al., 2013). Este padrão de EEG não ocorre durante o sono fisiológico. O sevoflurano, mas não o halotano, pode produzir TS em doses clínicas (BIS de 40 a 60). Entretanto, taxas mais elevadas de supressão ocorrem com valores de BIS abaixo de 30, onde a TS assume uma relação linear com os valores do BIS (Black et al., 2000; Kuroda et al., 1997). Alguns autores sustentam a hipótese de que períodos de TS do traçado do EEG estão relacionados com concentrações expiradas mais elevadas de SEVO e anestesia prolongada (Constant et al., 2005). Este parece ser o caso dos nossos

pacientes que, em geral, não apresentaram TS sustentada, mas sim curtos períodos de supressão durante a anestesia.

A presença de TS sustentada foi associada com aumento da mortalidade em seis meses de pacientes que foram sedados durante ventilação mecânica na UTI, assim como representou fator de risco independente para maior incidência de delírio após cirurgia cardíaca (Radtke et al., 2013; Watson et al., 2008). O aparecimento de TS durante o estado hipnótico normal de anestesia, com valores de BIS de 40-60, pode estar associado às alterações na oferta e demanda de O₂ cerebral, como demonstrado em animais (Burda et al., 1991). Na verdade, concentrações supressivas de SEVO podem causar vasodilatação cerebral e deficiência na auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral durante a CEC (Reinsfelt et al., 2011).

Níveis mais profundos de anestesia, como demonstrado por maiores valores de ET_{SEVO} e MAC_{SEVO}, foram protetores em relação à ocorrência de DCPO em nosso estudo. Esses achados são corroborados na literatura por estudos recentes, que mostraram proteção cognitiva dos anestésicos inalatórios, especialmente com o SEVO, através de pré e pós-condicionamento isquêmico (Schoen et al., 2011; Royse et al., 2011). Estudo em ratos mostrou um possível mecanismo de ação do SEVO, ativando via neuronal o sistema de sinalização de linha, que consiste em quatro receptores de proteínas no SNC responsáveis por processos neurorreparadores induzidos pela inflamação e pela angiogênese cerebral (Yang et al., 2012). Evidências também sugerem que o SEVO tem a capacidade de atuar protegendo a potenciação de longa duração (LTP) no hipocampo, que tem uma série de mecanismos de proteção cognitiva, incluindo memória e aprendizagem. Zhu et al. (2009) demonstraram no hipocampo de ratos, que houve inibição da LTP induzida pela expressão aumentada de mediadores inflamatórios, tais como TNF e IL-1 β , devido a ocorrência de isquemia coronária. Com a inalação de SEVO, houve reversão da inibição da LTP por pré-condicionamento farmacológico com esse agente (Zhu et al., 2009).

Assim, um processo inflamatório como patogênese da DCPO tem sido aceito na literatura (Riedel et al., 2014). Autores propõem que a anestesia e a cirurgia

podem ter ação prejudicial ao sistema nervoso central, ao ocasionarem acentuada resposta inflamatória, com liberação de mediadores inflamatórios, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, e de respostas anti-inflamatórias, com liberação de IL-4, IL-10 e TGF- β , através de aferentes vagais para o SNC, “quebrando” a barreira hemato-encefálica e provocando uma resposta neuro-inflamatória, que pode resultar em DCPO (Eckenhoff & Laudansky, 2012).

Outros autores mostraram que uma micróglia afetada por doença cerebral subclínica ocasionaria resposta inflamatória exagerada, produzindo moléculas neurotóxicas em resposta aos sinais inflamatórios periféricos, resultantes da cirurgia (Terrando et al., 2011; Cunningham et al., 2005).

A evolução da imagem radiológica na medicina, especialmente através da imagem de difusão por ressonância magnética (IRM), favoreceu a avaliação prévia e pós-operatória de pacientes com alteração cerebral assintomática submetidos à cirurgia cardíaca. Estudo mostrou que 24 de 31 pacientes submetidos à troca de valva aórtica percutânea sofreram 131 novos infartos cerebrais diagnosticados por IRM, sendo que apenas 6% dos pacientes haviam sido clinicamente diagnosticados previamente com acidente vascular cerebral (Fairbairn et al., 2012). Esses resultados indicam a possibilidade de haver muitos pacientes assintomáticos, com baixa reserva neurológica, submetidos à cirurgia cardíaca e com micróglia propensa a apresentar respostas inflamatórias detrimenais (Cunningham et al., 2005; Perry et al., 2007).

Berger et al., em recente editorial (2014), discutiram os efeitos da anestesia em pacientes com debilidade e a incidência de delírio no pós-operatório. Segundo os autores, a associação de exposição às concentrações menores de anestésicos inalatórios com menor incidência de delírio no pós-operatório, como foi demonstrado em estudo recente (Whitlock et al., 2014), provavelmente reflete a percepção do anestesiológista sobre a debilidade do paciente mais idoso e com baixa reserva cognitiva, fazendo com que o mesmo utilize menores doses dos anestésicos. Assim, há um dilema em relação à anestesia entre planos mais profundos *versus* planos mais superficiais de anestesia, como sendo uma das

causas de proteção cerebral ou consequência da fragilidade do paciente, respectivamente (Berger et al., 2014).

Além do papel da inflamação, outros fatores de risco intraoperatório estão provavelmente implicados no desenvolvimento de DCPO, como embolia cerebral, hipoperfusão, CEC, anemia, hiperglicemia, hipertermia e instabilidade hemodinâmica intraoperatória (Bartels et al., 2013; Harten et al., 2012). Em nosso estudo, utilizamos protocolos para manutenção dos parâmetros dentro da faixa fisiológica normal.

A ateromatose da aorta tem sido associada a eventos embólicos intraoperatórios detectados por Doppler transcraniano (Mackensen et al., 2003). O grau de ateromatose aórtica não foi preditivo de DCPO, após seis semanas da cirurgia, em estudo com 162 pacientes submetidos a CABG (Bar-Yosef et al., 2004). No entanto, resultados de um pequeno ensaio clínico de 40 pacientes, usando IRM, demonstraram correlação positiva entre novas alterações isquêmicas cerebrais e DCPO, após seis semanas de CRM (Barber et al., 2008). Em CRM com mínima manipulação da aorta ascendente torácica, houve redução na incidência de acidente vascular cerebral, mas os dados sobre a incidência de DCPO nos estudos são escassos (Edelman et al., 2011). Brady et al. (2010) delimitaram os limites da curva de auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) em pacientes de cirurgia cardíaca submetidos à CEC, utilizando Doppler transcraniano na artéria cerebral média e oximetria cerebral transcutânea. Os valores médios de PAM do limite inferior da curva de auto-regulação do FSC foram de 66 ± 12 mmHg. Na presente pesquisa, os valores médios da PAM foram de 66 ± 7 mmHg nos pacientes que desenvolveram DCPO. Algumas evidências conflitantes mostraram que os estados de baixo fluxo durante a CEC seriam fator de risco para DCPO (Siepe et al., 2010; Gottesman et al., 2007).

A CEC tem sido também implicada no desenvolvimento de DCPO. Estudo em animal demonstrou que a ativação da citocina pró-inflamatória cerebral TNF- α e a disfunção neurológica ocorreram em proporções semelhantes em cirurgia cardíaca com e sem CEC (Jungwirth et al., 2009). Outro estudo comparou a incidência de déficit cognitivo no pós-operatório de CRM com ou sem CEC em 1.156 pacientes.

Em ambos os grupos, os pacientes apresentaram baixa frequência (20% em cada grupo) de déficit cognitivo leve no pós-operatório e 10% dos pacientes em ambos os grupos foram classificados com déficit cognitivo importante após um ano de seguimento (Kozora et al., 2010). Nossos resultados indicaram também proporções similares de DCPO após CRM com ou sem CEC.

O controle rígido da glicose sérica em pacientes de cirurgia cardíaca tem sido proposto em alguns protocolos (Joint Commission, 2012). Quanto aos resultados neurológicos, esse controle no perioperatório permanece ambíguo em vários trabalhos (Puskas et al., 2007; Butterworth et al., 2005). Insulinoterapia intensiva em pacientes criticamente enfermos tem sido implicada em aumento do risco de óbito em estudos de grande escala (Finfer et al., 2012). O papel do controle glicêmico perioperatório no desenvolvimento de DCPO não foi ainda esclarecido.

Hemodiluição extrema (hematócrito de 15% a 18%) durante a CEC tem sido associado com disfunção cognitiva em grande número de ensaios clínicos. Os estudos mostraram desde um pior desempenho psicomotor em pacientes pediátricos de um ano de idade, até declínio cognitivo em seis semanas após a cirurgia, incluindo também vários resultados negativos neurológicos e clínicos, especialmente na população idosa (Mathew et al., 2007; Jonas et al., 2003; Fang et al., 1997; DeFoe et al., 2001). Os *Guidelines* da Sociedade de Anestesiologistas Cardiovascular (SCA) sobre transfusão sanguínea perioperatória e conservação de sangue em cirurgia cardíaca recomendam transfusão sanguínea durante a CEC somente se os níveis de hemoglobina estiverem abaixo de 6g.dL^{-1} (classe IIa, nível de evidência C), a menos que o paciente tenha fatores de risco para diminuição da oferta de oxigênio cerebral (história de AVC, diabetes mellitus, doença cerebrovascular, estenose carotídea). Os riscos de transfusão devem ser sempre cuidadosamente considerados contra potenciais benefícios (Ferraris et al., 2011).

A hipotermia reduz o tamanho do infarto cerebral experimental e seu uso na proteção cerebral após parada cardíaca está sendo cada vez mais reconhecido (Dietrich et al., 1990; Minamisawa et al., 1990; Bernard et al., 2002). O benefício de hipotermia leve a moderada durante a CEC não foi comprovado em relação à

incidência de DCPO. Estudo comparando grupos de pacientes hipotérmicos (28-30°C) *versus* normotérmicos (35,5-36,5°C) durante CEC verificou taxas de DCPO semelhantes entre os grupos, após seis semanas da cirurgia (Grigore et al., 2001). Os períodos de vulnerabilidade neurológica durante a CRM, como os de canulação aórtica, são feitos em normotermia, tornando difícil prever qualquer impacto da hipotermia em relação à proteção cerebral (Croughwell et al., 1994; Cook et al., 1996). Estratégias para se evitar hipertermia no período de reaquecimento após um período hipotérmico de CEC e para limitar diferenças significativas entre as temperaturas nasofaríngeas e do perfusato da CEC (diferença máxima de 2°C), resultaram em atenuação da DCPO (Grigore et al., 2002). Na presente pesquisa utilizaram-se protocolos rígidos de controle de temperatura central dos pacientes. Não houve diferença significativa das temperaturas analisadas entre os grupos.

Como evidenciado em nosso estudo, a maior incidência de DCPO em pacientes com menor IMC é corroborada por outros estudos, que indicaram pior prognóstico neurológico e cardiovascular em pacientes com menores IMC. Zittermann et al. (2014) mostraram um padrão em forma de U para o IMC em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, onde os extremos de IMC tiveram alta morbidade e mortalidade por eventos cardiovasculares e neurológicos e os pacientes com menor morbidade e mortalidade tinham IMC na faixa de 25 -28 kg.m⁻². O baixo peso foi associado como fator de risco independente para a mortalidade a médio prazo, duplicando a mortalidade nestes pacientes (Zittermann et al., 2014).

O MEEM é um questionário confiável, de fácil execução e amplamente utilizado em estudos envolvendo avaliação cognitiva no período perioperatório. Ele exclui certos aspectos relacionados ao humor e experiências mentais anormais (Folstein et al., 1975). O fato de termos usado apenas um teste e sem um grupo controle para avaliação dos efeitos de aprendizado do teste foram algumas limitações do estudo. Talvez, a maior limitação do estudo é o fato de não se ter considerado a trajetória cognitiva pré-operatória dos pacientes. O conhecimento da trajetória cognitiva antes da cirurgia definiria melhor o desempenho cognitivo dos pacientes após a cirurgia (Saczynski et al., 2012). Evidências se acumulam mostrando que os pacientes que vieram com trajetórias cognitivas pré-operatórias

conhecidas podem apresentar diferentes evoluções do estado cognitivo no pós-operatório: piorar, manter ou melhorar a trajetória, mesmo que esta melhoria se deva à desaceleração da disfunção cognitiva pré-operatória. A limitação funcional pré-operatória imposta por doenças pode melhorar no pós-operatório em alguns pacientes, com resposta semelhante da função cognitiva, principalmente se a cirurgia for indicada de forma adequada e for bem sucedida (Avidan et al., 2009; Radtke et al., 2012).

6 CONCLUSÃO

A anestesia com sevoflurano guiada pelo BIS não é fator preditivo de DCPO após CRM. Valores de TS são inversamente correlacionados com o desenvolvimento de DCPO.

7 REFERÊNCIAS¹

Abramov E, Dolev I, Fogel H, Ciccotosto GD, Ruff E, Slutsky I. Amyloid-beta as a positive endogenous regulator of release probability at hippocampal synapses. *Nat Neurosci*. 2009;12:1567–76.

An J, Fang Q, Huang C, Qian X, Fan T, Lin Y, Guo Q. Deeper total intravenous anesthesia reduced the incidence of early postoperative cognitive dysfunction after microvascular decompression for facial spasm. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2011;23:12–7.

Avidan MS, Evers AS. Review of clinical evidence for persistent cognitive decline or incident dementia attributable to surgery or general anesthesia. *J Alzheimers Dis*. 2011;24:201–16.

Avidan MS, Searleman AC, Storandt M, Barnett K, Vannucci A, Saager L, Xiong C, Grant EA, Kaiser D, Morris JC, Evers AS. Long-term cognitive decline in older subjects was not attributable to noncardiac surgery or major illness. *Anesthesiology*. 2009;111:964–70.

Baranov D, Bickler PE, Crosby GJ, Culley DJ, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG, Hogan KJ, Jevtovic-Todorovic V, Palotás A, Perouansky M, Planel E, Silverstein JH, Wei H, Whittington RA, Xie Z, Zuo Z. Consensus statement: First International Workshop on Anesthetics and Alzheimer's disease. *Anesth Analg*. 2009;108:1627–30.

Barber PA, Hach S, Tippet LJ, Ross L, Merry AF and Milson P. Cerebral ischemic lesions on diffusion-weighted imaging are associated with neurocognitive decline after cardiac surgery. *Stroke*. 2008;39:1427–33.

¹ As referências desta obra foram revisadas a partir da norma Vancouver abaixo. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal: sample references [Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2013 [Last updated 2013 Aug 20] [First published 2003 July 9]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. National Library of Medicine. List of journals indexed in Index Medicus. Washington; 2008. 390 p.

- Bartels K, McDonagh DL, Newman MF, Mathew JP. Neurocognitive outcomes after cardiac surgery. *Curr Opin Anesthesiol*. 2013;26:91-7.
- Bar-Yosef S, Anders M, Mackensen GB, Ti LK, Mathew JP, Phillips-Bute B, Messier RH, Grocott HP. Aortic atheroma burden and cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1556-62.
- Berger M, Nadler J, Mathew JP. Preventing delirium after cardiothoracic surgery: provocative but preliminary evidence for bispectral index monitoring. *Anesth Analg*. 2014;118:706-7.
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346:557- 63.
- Bianchi SL, Tran T, Liu C, Lin S, Li Y, Keller JM, Ekenhoff RG, Ekenhoff MF. Brain and behavior changes in 12-month-old Tg2576 and nontransgenic mice exposed to anesthetics. *Neurobiol Aging*. 2008;29:1002-10.
- Black S, Mahla ME, Cucchiara RF. Neurologic monitoring. In: Miller RD *Anesthesia*. 5th ed. London: Churchill Livingstone. 2000:1324 -50.
- Brady K, Joshi B, Zweifel C, Smielewski P, Czosnyka M, Easley RB, Hogue CW Jr. Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Stroke*. 2010;41:1951-6.
- Burda J, Marsala M, Radonak J, Marsala J. Graded postischemic reoxygenation ameliorates inhibition of cerebral cortical protein synthesis in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1991;11:1001-5.
- Butterworth J, Wagenknecht LE, Legault C, Zaccaro DJ, Kon ND, Hammon JW Jr, Rogers AT, Troost BT, Stump DA, Furberg CD, Coker LH. Attempted control of hyperglycemia during cardiopulmonary bypass fails to improve neurologic or neurobehavioral outcomes in patients without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 130:1319.e1-1319.e9.

- Chan MT, Gin T. What does the bispectral EEG index monitor? *Eur J Anaesthesiol*. 2000;17:146-8.
- Chan MT, Lo CC, Lok CK, Chan TW, Choi KC, Gin T. Psychometric testing of the Chinese quality of recovery score. *Anesth Analg*. 2008;107:1189-95.
- Chan RCK. What does cognitive failure questionnaire measure? General cognitive failure or specific domain deficits? *Arch Clin Neuropsychol*. 1999;14:735-6.
- Constant I, Seeman R, Murat I. Sevoflurane and epileptiform EEG changes. *Paediatr Anaesth*. 2005;15:266-74.
- Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC, Buda DA. Cerebral hyperthermia during cardiopulmonary bypass in adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:268-9.
- Cottrell JE, Hartung J. Developmental disability in the young and postoperative cognitive dysfunction in the elderly after anesthesia and surgery: do data justify changing clinical practice? *Mt Sinai J Med*. 2012;79:75-94.
- Crosby G. General anesthesia—minding the mind during surgery. *N Engl J Med*. 2011;365:660-1.
- Croughwell ND, Newman MF, Blumenthal JA, White WD, Lewis JB, Frasco PE, Smith LR, Thyrum EA, Hurwitz BJ, Leone BJ, Schell RM, Reves JG. Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1994;58:1702-8.
- Culley DJ, Baxter MG, Yukhananov R, Crosby G. Long-term impairment of acquisition of a spatial memory task following isoflurane-nitrous oxide anesthesia in rats. *Anesthesiology*. 2004;100:309-14.
- Culley DJ, Baxter MG, Yukhananov R, Crosby G. The memory effects of general anesthesia persist for weeks in young and aged rats. *Anesth Analg*. 2003;96:1004-9.
- Cunningham C, Wilcockson DC, Champion S, Lunnon K, and Perry V.H. Central and systemic endotoxin challenges exacerbate the local inflammatory response and increase neuronal death during chronic neurodegeneration. *J Neurosci* 2005;25:9275-84.

DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, Forest RJ, Pieroni JW, Warren CS, Bogosian ME, Krumholz CF, Clark C, Clough RA, Weldner PW, Lahey SJ, Leavitt BJ, Marrin CA, Charlesworth DC, Marshall P, O'Connor GT. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:769-76.

Dietrich WD, Busto R, Valdes I, Loor Y. Effects of normothermic versus mild hyperthermic forebrain ischemia in rats. *Stroke*. 1990;21:1318-25.

Dong Y, Zhang G, Zhang B, Moir RD, Xia W, Marcantonio ER, Culley DJ, Crosby G, Tanzi RE, Xie Z. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases beta amyloid protein levels. *Arch Neurol*. 2009;66:620-31.

Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H, Carnini A, Kang B, Wei W, Pidikiti R, Keller JM, Eckenhoff MF. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity. *Anesthesiology*. 2004;101:703-9.

Eckenhoff RG, Laudansky KF. Anesthesia, surgery, illness and Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;47:162-6.

Edelman JJ, Yan TD, Bannon PG, Wilson MK, Vallely MP. Coronary artery bypass grafting with and without manipulation of the ascending aorta: a meta-analysis. *Heart Lung Circ*. 2011;20:318-24.

Fairbairn TA, Mather AN, Bijsterveld P, Worthy G, Currie S, Goddard AJ, Blackman DJ, Plein S, Greenwood JP. Diffusion-weighted MRI determined cerebral embolic infarction following transcatheter aortic valve implantation: assessment of predictive risk factors and the relationship to subsequent health status. *Heart*. 2012; 98:18-23.

Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C, Lesser ML, Isom OW, Gold JP. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation*. 1997;96:194-9.

Farag E, Chelune GJ, Schubert A, Mascha EJ. Is depth of anesthesia, as assessed by the bispectral index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? *Anesth Analg*. 2006;103:633-40.

Fedorow C, Grocott HP. Cerebral monitoring to optimize outcomes after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:89-94.

Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, Song HK, Clough ER, Shore-Lesserson LJ, Goodnough LT, Mazer CD, Shander A, Stafford-Smith M, Waters J, Baker RA, Dickinson TA, FitzGerald DJ, Likosky DS, Shann KG. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:944-82.

Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, Mitchell I, Foster D, Dhingra V, Henderson WR, Ronco JJ, Bellomo R, Cook D, McDonald E, Dodek P, Hébert PC, Heyland DK, Robinson BG. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2012;367:1108-18.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh P. "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.

Fütterer CD, Maurer MH, Schmitt A, Feldmann RE Jr, Kuschinsky W, Waschke KF. Alterations in rat brain proteins after desflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 2004;100:302-8.

Gottesman RF, Hillis AE, Grega MA, Borowicz LM Jr, Seines OA, Baumgartner WA, McKhann GM. Early postoperative cognitive dysfunction and blood pressure during coronary artery bypass graft operation. *Arch Neurol*. 2007;64:1111-4.

Grigore AM, Grocott HP, Mathew JP, Phillips-Bute B, Stanley TO, Butler A, Landolfo KP, Reves JG, Blumenthal JA, Newman MF; Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2002;94:4-10.

Grigore AM, Mathew J, Grocott HP, Reves JG, Blumenthal JA, White WD, Smith PK, Jones RH, Kirchner JL, Mark DB, Newman MF. Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology*. 2001;95:1110-9.

Harten AE, Scheeren TWL, Absalom AR. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012;66:280-93.

Ikeda Y, Ishiguro K, Fujita SC. Ether stress-induced Alzheimer-like tau phosphorylation in the normal mouse brain. *FEBS Lett*. 2007;581:891-7.

Joint Commission. Surgical care improvement project. http://www.jointcommission.org/surgical_care_improvement_project. [Accessed 3 October 2012].

Jonas RA, Wypij D, Roth SJ, Bellinger DC, Visconti KJ, du Plessis AJ, Goodkin H, Laussen PC, Farrell DM, Bartlett J, McGrath E, Rappaport LJ, Bacha EA, Forbess JM, del Nido PJ, Mayer JE Jr, Newburger JW. The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1765-74.

Jungwirth B, Kellermann K, Qing M, Mackensen GB, Blobner M, Kochs EF. Cerebral tumor necrosis factor alpha expression and long-term neurocognitive performance after cardiopulmonary bypass in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138:1002-7.

Kalenka A, Gross B, Maurer MH, Thierse HJ, Feldmann RE Jr. Isoflurane anesthesia elicits protein pattern changes in rat hippocampus. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2010;22:144-54.

Kalkman CJ, Peelen LM, Moons KG. Pick up the pieces: depth of anesthesia and long-term mortality. *Anesthesiology*. 2011;114:485-7.

Kozora E, Kongs S, Collins JF, Hattler B, Baltz J, Hampton M, Grover FL, Novitzky D, Shroyer AL. Cognitive outcomes after on- versus off pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:1134-41.

Kuroda Y, Murakami M, Tsuruta J, Murakawa T, Sakabe T. Blood flow velocity of middle cerebral artery during prolonged anesthesia with halothane, isoflurane, and sevoflurane in humans. *Anesthesiology*. 1997;87:527-32.

Leslie K, Short TG. Low bispectral index values and death: the unresolved causality dilemma. *Anesth Analg*. 2011;113:660-3.

Liu SS. Effects of Bispectral Index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis *Anesthesiology*. 2004;101:311-31.

Lombard FW, Mathew JP. Neurocognitive dysfunction following cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;14:102-10.

Mackensen GB, Ti LK, Phillips-Bute BG, Mathew JP, Newman MF, Grocott HP. Cerebral embolization during cardiac surgery: impact of aortic atheroma burden. *Br J Anaesth*. 2003;91:656-61.

Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, Croughwell ND, Clancy CP, Smith LR, Newman MF. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:1342-7.

Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, Stafford-Smith M, Podgoreanu MV, Grocott HP, Hill SE, Smith PK, Blumenthal JA, Reves JG, Newman MF. Effects of extreme hemodilution during cardiac surgery on cognitive function in the elderly. *Anesthesiology* 2007;107:577-84.

McDonagh DL, Mathew JP, White WD, Phillips-Bute B, Laskowitz DT, Podgoreanu MV, Newman MF. Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E4 genotype, and biomarkers of brain injury. *Anesthesiology*. 2010;112:852-9.

Minamisawa H, Smith ML, Siejö BK. The effect of mild hyperthermia and hypothermia on brain damage following 5, 10, and 15 minutes of forebrain ischemia. *Ann Neurol*. 1990;28:26-33.

- Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2005;100:4-10.
- Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2001;344:395-402.
- Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol* 2007; 7:161-7.
- Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD003843.
- Puskas F, Grocott HP, White WD, Mathew JP, Newman MF, Bar-Yosef S. Intraoperative hyperglycemia and cognitive decline after CABG. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1467-73.
- Radtke FM, Franck M, Herbig TS, Papkalla N, Kleinwaechter R, Kork F, Brockhaus WR, Wernecke KD, Spies CD. Incidence and risk factors for cognitive dysfunction in patients with severe systemic disease. *J Int Med Res*. 2012;40:612-20.
- Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2013;110 (Suppl 1):i98-105.
- Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45: 275-89
- Reinsfelt B, Westerlind A, Ricksten SE. The effects of sevoflurane on cerebral blood flow autoregulation and flow-metabolism coupling during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:118-23.

Riedel B, Browne K, Silbert B. Cerebral protection: inflammation, endothelial dysfunction and postoperative cognitive dysfunction. *Curr Opin Anesthesiol*. 2014;27:89-97.

Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1857-63.

Roach GW, Newman MF, Murkin JM, Martzke J, Ruskin A, Li J, Guo A, Wisniewski A, Mangano DT. Ineffectiveness of burst suppression therapy in mitigating perioperative cerebrovascular dysfunction. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology*. 1999;90:1255-64.

Royse CF, Andrews DT, Newman SN, Stygall J, Williams Z, Pang J, Royse AG. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia*. 2011;66:455-64

Run X, Liang Z, Zhang L, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Gong CX. Anesthesia induces phosphorylation of tau. *J Alzheimers Dis*. 2009;16:619-26

Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med*. 2012;367:30-9.

Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, Lueloh A, Sedemund-Adib B, Berger KU, Hueppe M, Heringlake M. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2011;106:840-50.

Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, Zemmann S, Benk C, Schlensak C, Beyersdorf F. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;40:200-7.

Tang J, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG. Anesthesia and the old brain. *Anesth Analg*. 2010;110:421-6.

Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK, Yang T, Monaco C, Feldmann M, Fagerlund J M, Charo IF, Akassoglou K, Maze M. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol*. 2011;70:986-95.

Terrando N, Monaco C, Ma D, Foxwell BM, Feldmann M, Maze M. Tumor necrosis factor-alpha triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:20518-22.

The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurological outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:549-56

Valentim AM, Alves HC, Olsson IA, Antunes LM. The effects of depth of isoflurane anesthesia on the performance of mice in a simple spatial learning task. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2008a;47:16-9.

Valentim AM, Alves HC, Silva AM, Olsson IA, Antunes LM. Effects of depth of isoflurane anaesthesia on a cognition task in mice. *Br J Anaesth* 2008b;101:434-5

Valentim AM, Di Giminiani P, Ribeiro PO, Rodrigues P, Olsson IA, Antunes LM. Lower isoflurane concentration affects spatial learning and neurodegeneration in adult mice compared with higher concentrations. *Anesthesiology*. 2010;113:1099-108

Wan Y, Xu J, Ma D, Zeng Y, Cibelli M, Maze M. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology*. 2007;106:436-43.

Watson PL, Shintani AK, Tyson R, Pandharipande PP, Pun BT, Ely EW. Presence of electroencephalogram burst suppression in sedated, critically ill patients is associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2008;36:3171-7.

Whitlock EL, Torres BA, Lin N, Helsten DL, Nadelson MR, Mashour GA, Avidan MS. Postoperative delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial. *Anesth Analg*. 2014;118:809-17.

Xie Z, Dong Y, Maeda U, Alfilie P, Culley DJ, Crosby G, Tanzi RE. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels. *Anesthesiology*. 2006a;104:988-94.

Xie Z, Tanzi RE. Alzheimer's disease and post-operative cognitive dysfunction. *Exp Gerontol*. 2006b;41:346-59.

Yang Q, Yan W, Li X, Hou L, Dong H, Wang Q, Dong H, Wang S, Zhang X, Xiong L. Activation of canonical Notch signaling pathway is involved in the ischemic tolerance induced by sevoflurane preconditioning in mice. *Anesthesiology*. 2012;117:996-1005.

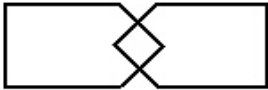
Zhang B, Dong Y, Zhang G, Moir RD, Xia W, Yue Y, Tian M, Culley DJ, Crosby G, Tanzi RE, Xie Z. The inhalation anesthetic desflurane induces caspase activation and increases amyloid betaprotein levels under hypoxic conditions. *J Biol Chem*. 2008;283:11866-75.

Zhu J, Jianga X, Shib E, Maa H, Wanga J. Sevoflurane preconditioning reverses impairment of hippocampal long-term potentiation induced by myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26:961-8.

Zittermann A, Becker T, Gummert JF, Börgermann J. Body mass index, cardiac surgery and clinical outcome. A single-center experience with 9125 patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:168-75.

APÊNDICE

Anexo 1 – Mini-exame do estado mental

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL		p o n t o s
1. Orientação temporal (0-5): ANO - ESTAÇÃO - MÊS - DIA - DIA DA SEMANA		
2. Orientação espacial (0-5): ESTADO - RUA - CIDADE - LOCAL - ANDAR		
3. Registro (0-3): nomear: PENTE - RUA - CANETA		
4. Cálculo- tirar 7 (0-5): 100-93-86-79-65		
5. Evocação (0-3): três palavras anteriores: PENTE - RUA - CANETA		
6. Linguagem 1 (0-2): nomear um RELÓGIO e uma CANETA		
7. Linguagem 2 (0-1): repetir: NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ		
8. Linguagem 3 (0-3): siga o comando: Pegue o papel com a mão direita, dobre-o ao meio, coloque-o em cima da mesa.		
9. Linguagem 4 (0-1): ler e obedecer: FECHÉ OS OLHOS		
10. Linguagem 5 (0-1): escreva uma frase completa		
11. Linguagem 6 (0-1): copiar o desenho. 		
TOTAL		

Anexo 2 – Tabela de anotação dos dados intraoperatórios

Horario	Bis	BSR	Temp (Retal)	Temp (NF)	E+ sev	CAM	Glicemia	PAM
15:55	44	0	36,5	35,4	1,1	0,5	75	69
16:00	47	0	36,5	35,9	1,1	0,5		72
05	47	0	36,4	35,9	1,2	0,5		63
10	44	0	36,3	35,8	1,2	0,5		86
15	46	0	36,2	35,9	1,2	0,5	* 76	68
20	46	0	36,1	35,8	1,2	0,5		50
25	42	0	36,1	35,8	1,1	0,5		73
30	43	0	36,1	35,9	1,1	0,5		68
35	45	0	36,1	35,9	1,1	0,5	* 77	61
40	43	0	36,1	35,9	1,3	0,5		60
45	33	0	36,9	35,8	1,8	0,5		41
50	35	0	35,6	35,6	0,8	0,4		52
55	52	0	35,4	35,4	0,7	0,7	* 99	62
17:00	51	0	35,2	35,2	0,6	0,3		60
05	57	0	35,2	35,1	0,6	0,3		56
10	59	0	35,2	35,1	0,6	0,2		55
15	61	0	35,2	35,1	0,5	0,2	* 97	61
20	61	0	35,2	35,1	0,5	0,2		70
25	60	0	35,2	35,1	0,5	0,2		65
30	61	0	35,8	35,1	0,8	0,2	*	57
35	74	0	36,0	35,9	0,5	0,2	* 124	53
40	46	0	36,1	36,3	1,3	0,6		55
45	41	0	36,1	36,3	1,4	0,6		55
50	31	0	36,1	36,3	1,4	0,6		55
55	57	0	36,1	36,3	0,8	0,2	* 117	72
18:00	52	0	36,1	36,2	0,9	0,4		54
05	49	0	36,2	36,2	0,9	0,4		55
10	58	0	36,1	36,0	0,8	0,4		49
15	47	0	36,3	36,0	1,3	0,6	* 160	19
20	44	0	36,3	36,0	1,4	0,7		24
25	42	0	36,2	36,0	1,5	0,7		33
30	43	0	36,2	36,0	1,1	0,5		70
35	44	0	36,2	36,1	0,9	0,4	*	60