

**JULIANA CALDAS RIBEIRO**

**Avaliação da hemodinâmica encefálica em pacientes de alto risco submetidos a cirurgia cardíaca: papel do balão de contrapulsção intra-aórtico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar

**SÃO PAULO**  
**2016**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, Juliana Caldas

Avaliação da hemodinâmica encefálica em pacientes de alto risco submetidos a cirurgia cardíaca : papel do balão de contrapulsção intra-aórtico / Juliana Caldas Ribeiro. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.

Orientadora: Ludhmila Abrahão Hajjar.

Descritores: 1.Balão intra-aórtico 2.Complicações pós-operatórias 3.Lesões encefálicas 4.Revascularização miocárdica 5.Velocidade do fluxo sanguíneo 6.Delirium/diagnóstico

USP/FM/DBD-487/16

*“Foi o tempo que dedicaste a tua rosa que a fez tão importante”.*

*Antoine de Saint-Exupéry*

*Dedico este trabalho a todos que doam seu  
tempo para compartilhar comigo essa  
experiência que se chama vida.*

*Por vezes breve,  
frágil,  
louca,  
mas em especial,  
bela e única.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente aos meus pacientes e suas famílias pela participação marcante neste estudo e em minha vida.

À Professora Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar e ao Professor Dr. Ronney Panerai. Professora Ludhmila, grande idealizadora do projeto, que sempre acreditou em mim, me incentivando de um jeito único, e uma proteção sem igual. Sem sua força e dedicação esse projeto não se realizaria. Professor Ronney, pelo incansável entusiasmo pela ciência, paciência exemplar em ensinar a técnica. Seu grande legado foi me mostrar que conhecimento anda junto com humildade.

Ao Professor Dr. Edson Shu, Dr. Marcelo e a todos do grupo da Neurossonologia Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sem eles os objetivos do trabalho não seriam o mesmo. Introduziram o conhecimento do ultrassom transcraniano em minha trajetória. Meu sincero agradecimento.

À Profa. Dra. Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, pelo comprometimento ímpar com a realização do projeto.

À querida amiga e dupla, Graziela dos Santos Rocha Ferreira, grande presente deste estudo. Minha eterna gratidão por dividir o IABCS comigo.

À enfermeira Ligia Câmara pela amizade, dedicação e disponibilidade sem igual para execução dos exames.

Às enfermeiras Jaqueline Jardim, Suely Pereira Zeferino, Natalia Mian, pela amizade e colaboração fundamentais para a execução das escalas cognitivas. À Raphaela e a Larissa pela parceria na realização dos exames.

À Julia Tizue Fukushima, pela dedicação e brilhante análise estatística.

À equipe da UTI Cirúrgica do InCor, referência inigualável em cuidados ao paciente crítico cardiológico.

A todos do Departamento de Ciência Cardiovascular da Universidade de Leicester pela excelente recepção. Em especial, Prof. Dr. Thompson Robinson, por todo apoio na escrita dos manuscritos e a Victoria Haunton, pela colaboração e parceria.

À amiga Bhart Patel, companheira de todas horas durante minha estadia na Inglaterra.

Às amigas de sempre e que nessa fase se mantiveram presente, Adriana Ribas e Paula Sakemi Fukuhara.

À minha família, minha alegria, meu sorriso, meu melhor de mim, meus primos, verdadeiros irmãos quando eu era filha única. Minhas tias, Núbia Caldas, Sônia Regina e Rita Chaves, pela torcida e apoio durante toda minha trajetória na medicina. Minha avó Vandelice Caldas e D. Emilia Pereira, exemplos de mulheres.

Meus irmãos, Carolina, Gustavo e Hugo, grandes amores e donos das minhas melhores lembranças.

Meu padrasto e amigo Dirceu, pela leveza, amor e torcida diária.

Meus pais Pedro e Nádia, por serem meus alicerces e tornarem meus sonhos realidade. Essa conquista é de vocês também. Eu amo tanto que não cabe em mim.

Por último e imprescindível, meu grande amor, meu marido e melhor amigo, Igor Bittencourt. Só ele é capaz de embarcar em todas as aventuras dessa vida comigo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.  
*Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.*

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana,  
Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão  
de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO .....	1
2	OBJETIVOS .....	5
2.1	Primário .....	6
2.2	Secundários .....	6
3	REVISÃO DA LITERATURA .....	8
3.1	Complicações Neurológicas após Cirurgia Cardíaca .....	9
3.1.1	<i>Delirium</i> pós-operatório .....	10
3.1.2	Disfunção cognitiva pós-operatória .....	12
3.1.3	Acidente vascular cerebral isquêmico pós-operatório .....	15
3.2	Complexidade da Hemodinâmica Cerebral Humana .....	17
3.2.1	Regulação do fluxo sanguíneo cerebral .....	18
3.2.1.1	Componente Cardiovascular .....	19
3.2.1.2	Acoplamento neurovascular .....	20
3.2.1.3	Autorregulação cerebral .....	21
3.3	Efeitos da cirurgia cardíaca na autorregulação cerebral .....	31
3.4	Hemodinâmica Encefálica e BIA .....	39
4	MÉTODOS .....	41
4.1	Desenho do Estudo .....	42
4.2	Avaliação da Hemodinâmica Encefálica .....	44
4.3	Análise da Autorregulação Cerebral Dinâmica .....	45
4.4	Avaliação de <i>Delirium</i> Pós-Operatório .....	46
4.5	Avaliação Neurocognitiva .....	46
4.6	Critérios de Inclusão .....	47
4.7	Critérios de Exclusão .....	48
4.8	Pacientes .....	49
4.9	Análise Estatística .....	50
5	RESULTADOS .....	52
5.1	Características Clínicas e Demográficas .....	53
5.2	Parâmetros da Hemodinâmica Sistêmica .....	55
5.3	Parâmetros da Hemodinâmica Cerebral .....	56
5.4	Avaliação de <i>Delirium</i> Pós-Operatório .....	61
5.5	Avaliação Neurocognitiva .....	65
5.6	Acidente Vascular Cerebral Pós-Operatório .....	66



6	DISCUSSÃO .....	67
7	CONCLUSÕES .....	76
8	ANEXOS .....	78
9	REFERÊNCIAS .....	84
	APÊNDICE .....	119

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACM	- Artéria cerebral média
ANOVA	- Análise de variância
AR	- Autorregulação
ARI	- Índice de autorregulação
AVCi	- Acidente vascular cerebral isquêmico
BIA	- Balão intra-aórtico de contra-pulsção
CAM	- <i>Confusion Assessment Method</i>
CAM-ICU	- <i>Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit</i>
CAPPesq -	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CCL	- Comprometimento cognitivo leve
CEC	- Circulação extracorpórea
DAC	- Doença da artéria carotídea
DTC	- Doppler transcraniano
ECMO	- Membrana de oxigenação extracorpórea
ETCO <sub>2</sub>	- Fração expirada de CO <sub>2</sub>
EuroSCORE	- <i>European system for cardiac operative risk</i>
FC	- Frequência cardíaca
FSC	- Fluxo sanguíneo cerebral
GC	- Grupo controle
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IABCS	- Balão de contra-pulsção intra-aórtico eletivo em pacientes de alto risco submetidos a cirurgia cardíaca
IAM	- Infarto agudo do miocárdio
IAO	- Insuficiência aórtica
iECA	- Inibidor da enzima conversora de angiotensina
InCor	- Instituto do Coração

LCR	- Líquido cefalorraquidiano
MMSE	- <i>Mini Mental State Examination</i>
NO	- Óxido nítrico
O <sub>2</sub>	- Oxigênio
PA	- Pressão arterial sistêmica
PaCO <sub>2</sub>	- Pressão de dióxido de carbono
PAM	- Pressão arterial média
PETCO <sub>2</sub>	- Pressão expiratória final de CO <sub>2</sub>
PIC	- Pressão intracraniana
PPC	- Pressão de perfusão cerebral
RM	- Revascularização do miocárdio
TAVI	- Implante de valva aórtica transcater
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva
VFSC	- Velocidade de fluxo sanguíneo cerebral
VSC	- Volume de sangue cerebral

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma modificado dos principais determinantes do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e seus mecanismos de regulação .....	19
Figura 2 - Curva modificada mostrando o fluxo sanguíneo cerebral constante em um intervalo da pressão arterial média.....	21
Figura 3 - Demonstração dos três mecanismos da autorregulação cerebral e outros mecanismo de controle cerebrovascular.....	27
Figura 4 - Flutuações espontâneas da pressão arterial e da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral.....	30
Figura 5 - Fluxograma da revisão sistemática.....	33
Figura 6 - Fluxograma com os modelos lineares e métodos analíticos utilizados nos estudos de autorregulação nesta revisão sistemática.....	37
Figura 7 - Fluxograma do estudo .....	50
Figura 8 - Gravação contínua de PA e VSFC de um paciente do sexo masculino, 63 anos com o BIA 1:3 .....	59

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características das publicações incluídas que avaliaram efeitos da cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea na autorregulação cerebral .....	34
Tabela 2 - Características basais, demográficas e cirúrgicas dos participantes incluídos no estudo .....	54
Tabela 3 - Parâmetros da hemodinâmica sistêmica e encefálica dos pacientes incluídos no estudo .....	58
Tabela 4 - Avaliação da incidência de delirium, de declínio neurocognitivo e acidente vascular cerebral isquêmico nos pacientes incluídos no estudo .....	62
Tabela 5 - Análise univariada da ocorrência de delirium nos pacientes incluídos no estudo .....	63
Tabela 6 - Análise univariada dos parâmetros hemodinâmicos da ocorrência de delirium nos pacientes incluídos no estudo .....	64
Tabela 7 - Regressão logística multivariada da ocorrência de delirium nos pacientes incluídos no estudo .....	65

## RESUMO

Ribeiro JC. *Avaliação da hemodinâmica encefálica em pacientes de alto risco submetidos a cirurgia cardíaca: papel do balão de contrapulsção intra-aórtico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

**Introdução:** A cirurgia cardíaca resulta em taxa considerável de complicações neurológicas, incluindo *delirium*, disfunção cognitiva e acidente vascular cerebral isquêmico. Supõe que a fisiopatologia envolva embolia, aterotrombose, hipofluxo, redução do débito cardíaco e alterações da autorregulação cerebral. O balão de contrapulsção intra-aórtico (BIA) é um dispositivo de assistência circulatória comumente utilizado no perioperatório de pacientes de alto risco com o objetivo de otimização do débito cardíaco e da perfusão coronária. Apesar do benefício hemodinâmico do BIA, não é conhecido seu efeito na hemodinâmica encefálica. **Objetivo:** Avaliar os efeitos do BIA na hemodinâmica encefálica em pacientes de alto risco submetido a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC). **Métodos:** Trata-se de um subestudo do estudo clínico prospectivo e randomizado “Balão de contra-pulsção intra-aórtico eletivo em pacientes de alto risco submetidos a cirurgia cardíaca”, realizado no Instituto do coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre 2014 e 2016. Dos 181 pacientes incluídos no estudo randomizado, 67 pacientes foram incluídos no subestudo. Os pacientes eram adultos, submetidos a cirurgia cardíaca de revascularização miocárdica (RM) com fração de ejeção menor ou igual a 40% e/ou EuroScore maior ou igual a 6. Os mesmos foram randomizados para uso do BIA logo após a indução anestésica ou para grupo controle. A velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (VFSC) pelo ultrassom Doppler transcraniano e a pressão arterial (PA) pelo Finometer foram continuamente gravados por 5 minutos antes da

cirurgia (T1), 24h após (T2) e 7 dias após (T3). O índice de autorregulação (ARI) foi estimado através da resposta ao degrau da VFSC a mudanças na PA, derivados da análise da função de transferência. As seguintes complicações clínicas neurológicas foram avaliadas: *delirium*, disfunção cognitiva e acidente vascular cerebral isquêmico. **Resultados:** Dos pacientes incluídos no estudo, 34 foram alocados para a estratégia de uso profilático do balão intra-aórtico e 33 para a estratégia controle. Não houve diferenças significativas entre os grupos BIA e controle respectivamente, nos três tempos de avaliação, em relação ao ARI (T1 -  $5,5 \pm 1,9$  vs  $5,7 \pm 1,7$ ; T2 -  $4,0 \pm 1,9$  vs  $4,1 \pm 1,6$ ; T3 -  $5,7 \pm 2,0$  vs  $5,7 \pm 1,6$ ,  $P= 0,978$ ) e em relação à VFSC (T1 -  $57,3 \pm 19,4$  vs  $59,3 \pm 11,8$ ; T2 -  $74,0 \pm 21,6$  vs  $74,7 \pm 17,5$ ; T3 -  $71,1 \pm 21,3$  vs  $68,1 \pm 15,1$ ;  $P=0,952$ ). O grupo BIA e o grupo controle apresentaram incidência semelhante de complicações neurológicas (*delirium* na unidade de terapia intensiva - 26,5% vs 24,2%,  $P=0,834$ , acidente vascular cerebral isquêmico - 3,0% vs 2,9%,  $P=1,00$ , e declínio cognitivo pós-operatório através das escalas *Mini Mental State Examination* MMSE - 16,7% vs 40,7%;  $P= 0,073$  e Avaliação Cognitiva Montreal MoCA - 79,16% vs 81,5%;  $P= 1,000$ ). **Conclusões:** O uso profilático do BIA em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio não altera a hemodinâmica encefálica e não está associado ao aumento de complicações neurológicas como *delirium*, declínio cognitivo e acidente vascular cerebral isquêmico.

Descritores: Balão intra-aórtico. Complicações pós-operatórias. Lesões encefálicas. Revascularização miocárdica. Velocidade do fluxo sanguíneo. Delírio/diagnóstico

## ABSTRACT

Ribeiro JC. *Cerebral hemodynamic in high-risk cardiac patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: the role of intra-aortic balloon* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

**Introduction:** Cardiac surgery is associated with a high incidence of neurologic complications, such as delirium, cognitive decline and stroke. The pathophysiology probably involves embolism, thrombosis, decreased cardiac output and abnormalities in cerebral autoregulation. The intraaortic balloon pump (IABP) is an assist device commonly in high-risk patients undergoing cardiac surgery aiming to increase the cardiac output and to improve the coronary perfusion. However, the effect of the IABP on the cerebral hemodynamic is unknown. **Objectives:** To assess the effect of IABP on cerebral hemodynamics in high-risk patients undergoing cardiac surgery with cardio-pulmonary bypass (CPB). **Methods:** This is a substudy of the randomized controlled trial “Intraaortic Balloon Counterpulsation in Patients Undergoing Cardiac Surgery (IABCS trial)”, performed at the Heart Institute/University of Sao Paulo, from 2014 to 2016. Of the 181 patients included in the IABCS, 67 were included if they were submitted to cardiac surgery and if they had one of these two criteria: left ventricular ejection fraction equal or lower than 40% and/or EuroSCORE equal or higher than 6. Patients were allocated to the strategy of prophylactic IABP after anesthesia induction or to control. Cerebral blood flow velocity (CBFV) through transcranial *Doppler* and blood pressure (BP) through Finometer or intra-arterial line were continuously recorded over 5 minutes preoperatively (T1), after 24h (T2) and 7 days after surgery (T3). Autoregulation index (ARI) was estimated from the CBFV response to a step change in BP derived by transfer function analysis. The following complications neurologic were



evaluated: *delirium*, cognitive decline and stroke. **Results:** Of the included patients, 34 were allocated to the IABP group and 33 to control group. There were no significant differences between the IABP and the control respectively in the following parameters: ARI (T1 –  $5.5 \pm 1.9$  vs  $5.7 \pm 1.7$ ; T2 -  $4.0 \pm 1.9$  vs  $4.1 \pm 1.6$ ; T3 -  $5.7 \pm 2.0$  vs  $5.7 \pm 1.6$ , P= 0.978), CBFV (T1 -  $57.3 \pm 19.4$  vs  $59.3 \pm 11.8$ ; T2 -  $74.0 \pm 21.6$  vs  $74.7 \pm 17.5$ ; T3 –  $71.1 \pm 21.3$  vs  $68.1 \pm 15.1$ ; P=0.952). Both groups (IABP and control) had similar incidence of neurological complications (delirium - 26.5% vs 24.2%, P=0.834, stroke - 3.0% vs 2.9%, P=1.00, and cognitive decline through the scales *Mini Mental State Examination* MMSE - 16,7% vs 40,7%; P= 0.073 and *Montreal Cognitive Assessment* MoCA - 79.16% vs 81.5%; P= 1.000). **Conclusions:** The prophylactic use of IABP in high-risk patients undergoing cardiac surgery does not change the cerebral hemodynamic and is not associated with higher incidence of neurologic complications such as delirium, cognitive decline and stroke.

Descriptors: Intra-aortic balloon pumping. Postoperative complications.  
Brain injuries; Myocardial revascularization. Blood flow velocity.  
Delirium/diagnosis.

# **1 INTRODUÇÃO**

Nas últimas décadas, avanços consideráveis ocorreram na cirurgia cardíaca, incluindo a evolução das técnicas anestésicas, progressos tecnológicos da circulação extracorpórea (CEC), proteção miocárdica e cuidados intensivos pós-operatórios. Apesar disso, a incidência de complicações neurológicas como *delirium*, declínio cognitivo e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) continua elevada, e resulta em considerável morbidade pós-operatória<sup>1-3</sup>.

O acidente vascular cerebral isquêmico está associado a altas taxas de mortalidade (33% após um ano e 53% após cinco anos) e aproximadamente 50% dos pacientes têm sequelas significativas. O declínio cognitivo está presente em até 50% dos pacientes e o *delirium* é diagnosticado em até 70% dos pacientes de alto risco submetidos a cirurgias cardíacas<sup>2,4-6</sup>.

Ao longo do tempo, as características demográficas dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca mudaram. A média de idade dos pacientes aumentou de 64 anos em 2001 para 67 anos em 2010, assim como a presença de múltiplas comorbidades, dos antecedentes de procedimentos percutâneos e cirurgias prévias (National Cardiac Surgery Audit, UCL, 2012)<sup>7</sup>. Além disso, os procedimentos cirúrgicos estão cada vez mais complexos. Todas essas mudanças fazem com que estes pacientes apresentem maior frequência de

complicações neurológicas, maior tempo de hospitalização e aumento de custos para o sistema de saúde durante o tratamento<sup>8,9</sup>.

O balão de contrapulsção intra-aórtico (BIA) é um dispositivo de assistência circulatória comumente utilizado no perioperatório de cirurgia cardíaca em pacientes de alto risco, assim como no tratamento do choque cardiogênico<sup>10,11</sup>. O seu uso está entre as 11 intervenções que podem contribuir para o aumento de sobrevida perioperatória, segundo recente consenso internacional<sup>12</sup>.

O racional para o uso do BIA está fundamentado nos seus efeitos hemodinâmicos: diminuição da pós-carga ventricular esquerda, aumento do fluxo sanguíneo coronariano e redução da demanda de oxigênio miocárdico<sup>13</sup>. Seus efeitos hemodinâmicos resultam em aumento do débito cardíaco, redução da pressão arterial sistólica, aumento da pressão arterial diastólica e redução da resistência vascular sistêmica<sup>14</sup>. Em cirurgia cardíaca, o BIA tem o potencial de reduzir a ocorrência do baixo débito cardíaco além de resultar em vasodilatação coronária, protegendo o miocárdio dos efeitos deletérios da CEC e da resposta inflamatória consequente ao trauma cirúrgico<sup>15</sup>. Uma recente metanálise com estudos randomizados, demonstrou que o uso pré-operatório profilático do BIA reduz a mortalidade em 30 dias em pacientes de alto risco submetidos a cirurgia eletiva de revascularização miocárdica (RM)<sup>16</sup>.

Apesar do benefício do BIA nas complicações cardiovasculares e do seu conhecido efeito na hemodinâmica sistêmica, não há estudos definidores a respeito de seu papel na hemodinâmica encefálica.

A regulação cerebral humana é um fenômeno extremamente complexo e envolve vários componentes e sistemas. A autorregulação cerebral (AR) é a capacidade do cérebro de manter o FSC estável, apesar das mudanças na pressão arterial média (PAM) na faixa de 50-150 mmHg<sup>17</sup>. Sabe-se que o comprometimento desta habilidade cerebral está associado a inúmeras doenças e complicações cerebrovasculares<sup>18-22</sup>. Embora os efeitos da cirurgia cardíaca e do uso do BIA na AR sejam desconhecidos, o comprometimento da AR torna o cérebro menos tolerante a alterações da PAM, aumentando significativamente o risco de oligemia, hiperemia cerebral e conseqüentemente, aumentando os riscos de lesões neurológicas no período pós-operatório.

O conhecimento atual sobre os efeitos hemodinâmicos sistêmicos do BIA e a demanda crescente por medidas efetivas para redução do risco de complicações neurológicas pós-operatórias em cirurgia cardíaca, associados à lacuna nas evidências científicas sobre os efeitos hemodinâmicos encefálicos do BIA deram origem à motivação para elaboração desse trabalho.

O presente estudo clínico, prospectivo, controlado e randomizado foi conduzido para avaliar os efeitos do uso do balão intra-aórtico na hemodinâmica encefálica por meio da avaliação seriada da autorregulação cerebral em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca.

## **2 OBJETIVOS**

## 2.1 Primário

Avaliar o efeito do balão de contrapulsção intra-aórtico na hemodinâmica cerebral de pacientes de alto risco submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, por meio da análise seriada da autorregulação dinâmica.

## 2.2 Secundários

a) Avaliar prospectivamente a evolução da AR dinâmica e a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes de alto risco.

b) Avaliar a incidência de *delirium* no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes de alto risco.

c) Avaliar o efeito do balão de contrapulsção intra-aórtico na ocorrência de *delirium* no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes de alto risco.

d) Analisar se há associação entre a ocorrência de *delirium* e alterações da AR dinâmica no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes de alto risco.

e) Avaliar o efeito do balão de contrapulsção intra-aórtico na ocorrência de declínio cognitivo no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes de alto risco.

f) Analisar se há associação entre a ocorrência de declínio cognitivo e alterações da AR dinâmica no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes de alto risco.

g) Avaliar o efeito do balão de contrapulsção intra-aórtico na ocorrência de AVCi no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes de alto risco.



### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

### **3.1 Complicações Neurológicas após Cirurgia Cardíaca**

Danos cerebrais pós-operatórios e distúrbios neuropsicológicos são complicações frequentes da cirurgia cardíaca e podem ser devastadores para os pacientes e suas famílias, resultando em aumento da mortalidade, perda de independência, redução da qualidade de vida dos pacientes e dos seus cuidadores. As complicações neurológicas representam um problema para o sistema de saúde, que exigem hospitalizações prolongadas, acompanhamento adicional e, portanto, maiores custos<sup>2,23</sup>.

Em um grande estudo multicêntrico (2108 pacientes), 6,1% dos pacientes submetidos a RM apresentaram complicações neurológicas. Este estudo mostrou que lesões cerebrais estão associadas a um aumento da mortalidade de cinco a dez vezes, aumento em dois a quatro vezes da duração da hospitalização e de três a seis vezes na necessidade de uso do sistema de saúde em médio a longo prazo. Neste estudo metade das lesões neurológicas foram AVCi<sup>24</sup>.

A incidência de danos neurológicos em cirurgia cardíaca está relacionada com a idade e é significativamente maior em pacientes com idade maior ou igual a 65 anos<sup>25</sup>. Doenças neurológicas e disfunção cognitiva pré-operatórias também foram relacionadas com aumento da incidência<sup>26,27</sup>. Entretanto, a causa da lesão cerebral após cirurgia cardíaca é multifatorial.

Alguns mecanismos principais foram propostos para explicar a ocorrência dos danos neurológicos: embolia, hipoperfusão, resposta inflamatória sistêmica, distúrbio metabólico, mas a etiologia dessa lesão permanece não compreendida, faltam estudos definidores<sup>2</sup>.

A lesão neurológica pode ter uma variedade de manifestações. Roach *et al.* definiram lesão neurológica após RM em dois tipos. Tipo I, são os eventos cerebrais mais graves, neste grupo inclui AVCi fatal ou não fatal, estupor ou coma na alta. As complicações do tipo II incluem deterioração da função neurocognitiva, memória, agitação, *delirium* e redução da sensibilidade emocional<sup>24</sup>. Em 2004, o *College of Cardiology/American Heart Association* aceitaram essa classificação<sup>28</sup>. Juntos, os dois tipos de lesão cerebral ocorrem entre 30% a 70% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC e em 30% a 50% em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca sem CEC<sup>25</sup>. Os três déficits neurológicos pós-operatório mais comumente encontrados são: *delirium*, declínio cognitivo pós-operatório e AVCi<sup>3</sup>.

### 3.1.1 *Delirium* pós-operatório

*Delirium* é uma alteração cognitiva definida por início agudo, curso flutuante, distúrbios da consciência, atenção, orientação, memória, pensamento, percepção e do comportamento (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5<sup>th</sup> Edition: DSM-5). A incidência em cirurgia cardíaca é estimada entre 26% e 52%, podendo ser de até 70% em pacientes de alto risco de acordo com alguns estudos<sup>5,27,29</sup>. Existem três subtipos clínicos: hiperativo, hipoativo e misto, com uma percentagem significativa de sub-diagnóstico, em especial na forma hipoativa<sup>5,30</sup>.

*Delirium* após a cirurgia cardíaca está associado a um aumento de mortalidade pós-operatória hospitalar ou após a alta do paciente, aumento do tempo de internação na UTI e aumento dos custos do sistema de saúde<sup>5,31,32</sup>. Embora *delirium* possa resolver durante a hospitalização, o que pode ser mais surpreendente - e mais grave - é sua associação com as consequências cognitivas e funcionais a longo prazo<sup>33</sup>. Além disso, Martin *et al.*<sup>34</sup> descobriram que o desenvolvimento de *delirium* pós-operatório na cirurgia de RM aumentou o risco de AVCi em até cinco anos após a cirurgia.

*Delirium* pós-operatório ocorre mais comumente em pacientes com comprometimento cognitivo basal, antecedente de AVCi, depressão, diabetes mellitus, fibrilação atrial e idade avançada<sup>27,35,36</sup>. Outros fatores de risco foram relatados em uma recente metanálise, duração da cirurgia, intubação prolongada, tipo de cirurgia, transfusão de sanguínea, elevação de marcadores inflamatórios, nível de cortisol plasmático e complicações pós-operatórias<sup>37</sup>.

Sabe-se que *delirium* pós-operatório é um marcador de lesão da microcirculação cerebral e que os pacientes que desenvolvem *delirium* podem ter um sistema nervoso central mais vulnerável<sup>38</sup>. Os mecanismos subjacentes ao *delirium* após a cirurgia cardíaca não são totalmente elucidados, podendo incluir disfunção endotelial, anormalidades nos mediadores inflamatórios, estresse oxidativo e aumento da concentração plasmática de cortisol no período perioperatório<sup>39-41</sup>. Alterações no FSC já foram relatados em pacientes com *delirium*, mas o papel dos mecanismos reguladores do FSC, tanto antes quanto após a cirurgia, ainda é desconhecido<sup>42</sup>.

Sendo assim, *delirium* é uma complicação comum na unidade de terapia intensiva cirúrgica cardiológica e sua associação com morbidade e mortalidade já está bem descrita. *Delirium* é potencialmente evitável, protocolos de prevenção para pacientes de alto risco, assim como a detecção e o tratamento precoce das pessoas afetadas são estratégias importantes para redução da incidência dessa complicação neurológica após a cirurgia cardíaca. É importante ressaltar que a contribuição da avaliação da AR e da hemodinâmica cerebral tem potencial considerável para melhorar os atuais métodos para a predição da *delirium* que não incluem medidas da hemodinâmica encefálica<sup>27,43</sup>.

### **3.1.2 Disfunção cognitiva pós-operatória**

Logo após o advento da CEC foram levantadas preocupações sobre os efeitos deletérios na função cognitiva dos pacientes no período pós-operatório. Os pacientes e os cuidadores observaram um notório declínio no desempenho cognitivo após a cirurgia cardíaca em um número significativo de casos. Essas preocupações anedóticas foram posteriormente confirmadas através de um estudo de coorte observacional, Shaw *et al.*<sup>44</sup> compararam pacientes submetidos à RM *versus* cirurgia vascular. Neste estudo, os pacientes submetidos à RM tiveram maiores taxas de complicações neuropsicológicas após a cirurgia cardíaca e os autores concluíram que a CEC foi provavelmente responsável por esse aumento do número de complicações. Posteriormente, outro estudo observacional longitudinal com 261 pacientes mostrou que a maioria dos déficits

neuropsicológicos persistiam por até cinco anos após a alta hospitalar, entretanto este estudo não incluiu grupo de controle, podendo gerar conclusões equivocadas<sup>4</sup>.

Hoje se sabe que a prevalência de declínio cognitivo pós-operatório é cerca de 25% a 50% ocorrendo em até 70% dos pacientes ao longo do tempo<sup>45</sup>. De fato, a disfunção neurocognitiva tem um curso evolutivo em relação ao tempo, sendo por vezes diagnosticada em até 70% dos pacientes na primeira semana pós-operatória, até 50% após seis semanas, e em cerca de 40% de seis a 12 meses após a cirurgia<sup>46</sup>. Apesar de alguns estudos terem demonstrados que uma grande proporção de pacientes retomam o nível da função cognitiva pré-operatório após três meses da cirurgia<sup>47,48</sup>, muitos dos pacientes não retomam.

Além do curso evolutivo em relação ao tempo, já foi relatado uma importante associação do declínio cognitivo coma presença de *delirium* no período pós-operatório. Importante estudo publicado em 2012, avaliou pacientes submetidos à cirurgia cardíaca durante um ano. Este estudo demonstrou que pacientes que desenvolvem *delirium* no período pós-operatório apresentam um maior declínio cognitivo e a duração do *delirium* é um fator importante. O autor sugere que maior duração reduz significativamente a probabilidade do paciente retomar o desempenho cognitivo do pré-operatório, aos seis meses após a cirurgia cardíaca<sup>33</sup>.

Redução do nível educacional e da função cognitivo pré-operatória são fatores já relacionados à redução do declínio cognitivo após a cirurgia cardíaca<sup>49</sup>. Essas características podem ser um marcador para doença

cerebrovascular pré-existente, como infartos silenciosos não diagnosticados e alteração da regulação do FSC. Foi proposto recentemente a avaliação desses pacientes no período pré-operatório como um meio de identificar os pacientes de alto risco<sup>50</sup>. A idade avançada, AVCi diagnosticado e a coexistência de um ou mais fatores de risco para o pós-operatório da cirurgia também são fatores relacionados ao declínio cognitivo<sup>51</sup>, entretanto poucos fatores de risco potencialmente reversíveis foram identificados até o momento.

A patofisiologia do declínio cognitivo transitório e a longo prazo após a cirurgia cardíaca permanecem desconhecidos. A presença de microembolia durante a cirurgia tem sido amplamente assumida como a principal causa do declínio cognitivo pós-operatório<sup>2</sup>, entretanto poucos estudos mostraram uma correlação robusta entre o número de êmbolos e declínio cognitivo<sup>52</sup>. Além disso, recente estudo publicado em 2015 não encontrou associação significativa entre redução da função cognitiva e a presença, o tamanho ou o número de novas lesões na Ressonância Nuclear Magnética de crânio no pós-operatório de cirurgia cardíaca<sup>53</sup>.

Embora a patogênese do declínio cognitivo, após a RM ser provavelmente multifatorial, crescem as evidências de que os fatores de risco relacionados ao paciente, tais como, a extensão e presença de doenças cerebrovasculares pré-existentes, alterações na dinâmica do FSC e doenças vasculares sistêmicas, apresentem maior efeito sobre o declínio cognitivo do que as variáveis do procedimento, como a utilização ou não da técnica de CEC<sup>46</sup>.

### 3.1.3 Acidente vascular cerebral isquêmico pós-operatório

O acidente vascular cerebral isquêmico continua sendo uma das mais debilitantes e devastadoras complicações da cirurgia cardíaca. O AVCi pós-operatório é uma séria preocupação para os pacientes e suas famílias. Na cirurgia cardíaca em pacientes que apresentam AVCi, a mortalidade intra-hospitalar aumenta de 4% para 38%<sup>54</sup>. Quando os pacientes sobrevivem, ocorre: um aumento significativo de morbidade, aumento da permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), um maior tempo de internação hospitalar e conseqüentemente aumento importante nos custos do sistema de saúde.

A incidência de AVCi após cirurgia cardíaca varia em torno de 1% a 10% dos casos de acordo com a literatura. Na cirurgia de RM isolada, o AVCi pós-operatório ocorre em cerca de 1% a 5%, na cirurgia de reparação ou substituição valvar isolada ocorre entre 5% a 9%, em pacientes submetidos à cirurgia combinada de RM e cirurgia valvar ocorre em até 10% dos casos<sup>55</sup>. Outro estudo publicado recentemente, demonstrou que apesar da crescente prevalência de doença aterosclerótica, nos pacientes submetidos a (crase) RM isolada houve redução da incidência de AVCi pós-operatório, para uma taxa global de 1,6%.<sup>56</sup>. As taxas de incidência de AVCi variam com a literatura, com os riscos subjacentes da população dos pacientes envolvidos com a definição e métodos para o diagnóstico de AVCi. A incidência estimada aumenta consideravelmente quando o infarto radiográfico está incluído na definição de AVCi, e o método diagnóstico usado é a RNM ao invés de tomografia computadorizada de crânio<sup>46</sup>.



Importante ressaltar que os infartos radiográficos nem sempre são acompanhados por déficits clínicos, o que não significa prejuízos futuros.

Idade avançada, história de AVCi prévia, hipertensão arterial sistêmica e diabetes são preditores de complicações neurológicas pós-operatórias, incluindo AVCi<sup>57,58</sup>. Os mecanismos dessas associações estão, provavelmente, relacionados com a saúde dos vasos sanguíneos e da regulação do FSC desses pacientes, tanto que pacientes com doenças nos vasos que rodeiam o coração, pescoço e cérebro, como placas em aorta, carótida e artéria cerebral média (ACM) são mais comumente afetados<sup>55</sup>. Recente revisão sistemática demonstrou que pacientes com AVCi apresentam comprometimento importante da regulação do FSC, através de estudos com Doppler transcraniano (DTC)<sup>59</sup>.

Outro fator de risco fortemente associado ao AVCi após a cirurgia cardíaca é a presença de fibrilação atrial no pós-operatório<sup>60</sup>. O diagnóstico de AVCi relacionado a esta taquiarritmia tende ocorrer mais tardiamente mas ainda durante a internação hospitalar, após um intervalo de tempo com estado neurológico pós-operatório normal<sup>61</sup>.

Os mecanismos tradicionalmente atribuídos ao AVCi após a cirurgia cardíaca são macroembolização e/ou microembolização e o uso da CEC na cirurgia<sup>2,62,63</sup>. Acreditou-se, por muito tempo, que o uso da CEC era único responsável pelo aumento do número de complicações neurológicas pós-operatória e evitar o seu uso nas cirurgias cardíacas fez parte de protocolos com o objetivo de reduzir complicações neurológicas pós-operatória. Entretanto, múltiplos ensaios clínicos randomizados não mostraram redução

nas taxas de AVCi pós-operatório na cirurgia cardíaca<sup>64-67</sup>. Recentes dados sugerem que a hipoperfusão, resposta inflamatória sistêmica e alteração da autorregulação cerebral durante a cirurgia também podem ser fontes presumidas de lesão neurológica<sup>68,69</sup>. Este dado sugere que a causa é multifatorial e que principal estratégia para prevenir eventos adversos neurológicos pós-operatório na cirurgia cardíaca é individualizar a decisão quanto ao procedimento cirúrgico e o manejo perioperatório para pacientes de alto risco.

### **3.2 Complexidade da Hemodinâmica Cerebral Humana**

A complexidade do cérebro como um todo é demonstrada pelo potencial de pequenas lesões causarem perda significativa de função, enquanto lesões maiores ocasionalmente terem resultados assintomáticos.

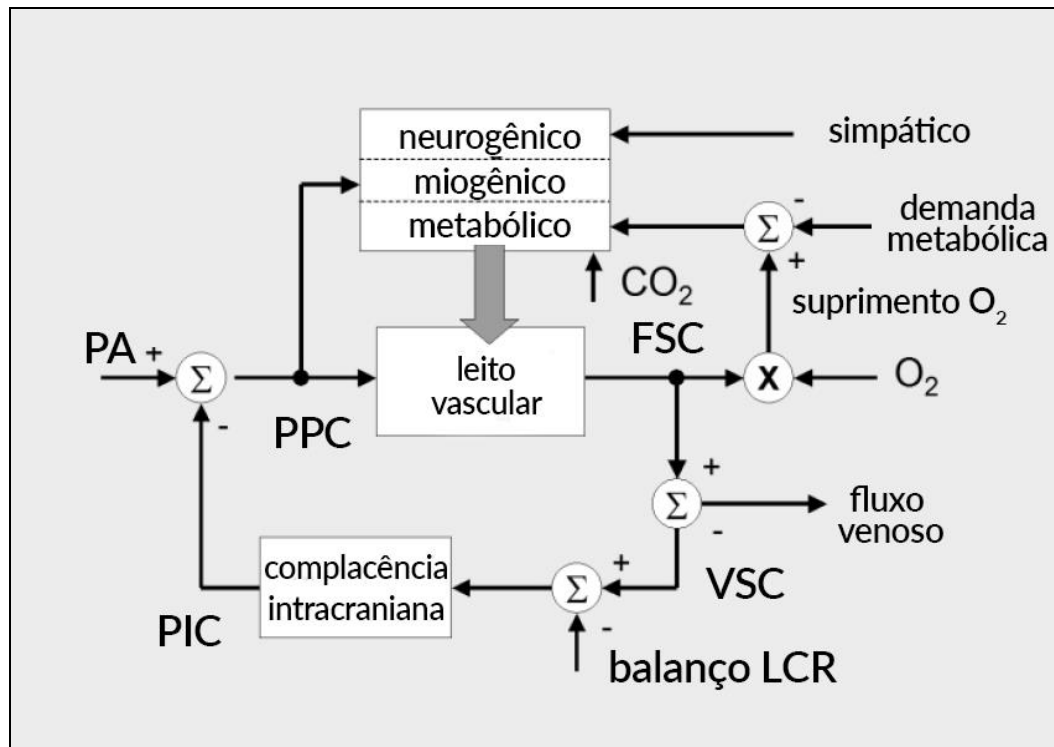
Várias patologias de incidência significativa e impacto considerável na qualidade de vida, tais como insuficiência cardíaca, AVCi, traumatismo craniano, doença arterial carotídea e hemorragia cerebral envolvem alterações do FSC e dos seus mecanismos regulatórios<sup>18,20,22,70-72</sup>. A melhor compreensão dos determinantes do FSC humano é um grande desafio, em especial pela dificuldade de realizar medições intracraniana.

### 3.2.1 Regulação do fluxo sanguíneo cerebral

O cérebro representa apenas 2% do peso corporal total, entretanto recebe até 15% a 20% do débito cardíaco, sendo um dos órgãos mais perfundidos do corpo humano. Devido à capacidade limitada para o armazenamento do substrato e a alta taxa metabólica, a regulação do FSC necessita ocorrer de forma excessivamente precisa, para manter constante o suprimento de nutrientes e oxigênio necessários para o cérebro<sup>73</sup>. Reduções substanciais no FSC rapidamente levam à perda da consciência<sup>74</sup> e, se mantido, evoluem para danos cerebrais e até morte encefálica<sup>75</sup>.

A regulação da perfusão cerebral humana é extremamente complexa e é dependente de componentes e sistemas, que operam em níveis moleculares, celulares e supracelulares (Figura 1)<sup>76-79</sup>. Diferente da maioria dos outros órgãos, a perfusão cerebral sofre uma forte influência da pressão intracraniana (PIC), que é normalmente maior que a pressão venosa cerebral. Existe ainda uma segunda distinção importante entre o cérebro e os outros órgãos, que é a presença de mecanismos de autorregulação que tendem a manter o FSC relativamente constante, apesar das mudanças na pressão de perfusão cerebral<sup>17</sup>.

Os sistemas regulatórios do FSC incluem a quimiorregulação, autorregulação cerebral e acoplamento neurovascular para atender a demanda metabólica cerebral local e, provavelmente, uma influência direta neurovascular autonômica (Figura 1)<sup>17,80,81</sup>. A interação destes componentes, bem como a sua estrutura detalhada ainda não está completamente elucidada. No entanto, é possível observar um grande progresso científico neste campo de estudo.



**Figura 1 - Fluxograma modificado dos principais determinantes do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e seus mecanismos de regulação. O leito vascular inclui pequenas artérias e arteríolas que controlam a resistência vascular, através das mudanças no diâmetro da artéria exercidas pelo músculo liso. PA, pressão arterial sistêmica; PPC, a pressão de perfusão cerebral; PIC, pressão intracraniana; VSC, volume de sangue cerebral; LCR, líquido cefalorraquidiano [Fonte: Adaptado de Panerai<sup>80</sup>]**

### 3.2.1.1 Componente Cardiovascular

Em 1890, Roy e Sherrington relataram a importância da PA na regulação do FSC quando descreveram que o suprimento do FSC varia diretamente com a pressão do sangue arterial sistêmica<sup>82</sup>. A pressão fornecida aos vasos cerebrais é dependente de fatores intra e extra cerebrais: o coração fornece o débito cardíaco enquanto vasos periféricos proporcionam a resistência e ambos contribuem para a PA no suprimento do fluxo sanguíneo cerebral. Nesse sentido, o equilíbrio entre a resistência

cerebrovascular e a resistência vascular periférica determina a proporção do débito cardíaco que atinge o cérebro<sup>80,82</sup>. Posteriormente, grande número de estudos avaliaram a contribuição da PAM como determinante do FSC<sup>83-85</sup>.

Existe uma estreita ligação entre o coração e o cérebro, qualquer evento patológico ou fisiológico que afete o coração ou a vasculatura sistêmica como um todo, tem o potencial de alterar a circulação cerebral, como por exemplo, choque cardiogênico, insuficiência cardíaca, arritmia podem prejudicar o FSC<sup>70,86,87</sup>, assim como as condições que afetam a vasculatura sistêmica, tais como sepse<sup>88,89</sup>.

### **3.2.1.2 Acoplamento neurovascular**

O FSC local é fortemente acoplado ao metabolismo neural, que em função da associação física entre neurônios, células da glia (astrócitos, micróglia, oligodendrócitos), e células vasculares (endotélio, células de músculo liso e pericitos), forma a denominada “unidade neurovascular”<sup>90,91</sup>. A interação complexa e dinâmica de todos esses componentes exerce o controle do FSC, adequando-o à demanda tecidual local<sup>90,92</sup>.

Este processo neuronal e vascular é essencial para manter a atividade cerebral adequada. O tecido nervoso tem uma alta taxa metabólica e é intimamente dependente do FSC adequado<sup>93</sup>. Neste contexto, um aumento na atividade sináptica leva rapidamente à vasodilatação das arteríolas pré-capilares e conseqüentemente aumento no FSC, isso gera um aumento de substrato energético necessário para suprir a demanda metabólica local<sup>94</sup>. Esta ativação robusta do acoplamento neuronal ao FSC

pode ser facilmente observado com Ultrassom Doppler transcraniano, através da estimulação visual por exemplo, levando a ativação do córtex occipital, provocando um aumento entre 20% e 30% na velocidade de fluxo sanguíneo cerebral<sup>95,96</sup>.

### 3.2.1.3 Autorregulação cerebral

A autorregulação cerebral é definida como a habilidade do cérebro em manter FSC constante na presença de mudanças na pressão arterial sistêmica, entre o intervalo de 50 mmHg e 150 mmHg, como mostrado na figura abaixo (Figura. 2)<sup>17</sup>. Lassen<sup>97</sup> foi um dos primeiros a demonstrar a complexidade da AR, quando em 1959 traçou os resultados de vários estudos em um único gráfico, e demonstrou uma zona de platô, que corresponde a um FSC constante, apesar das mudanças da PAM até um certo intervalo de pressões, dando origem da curva de AR.

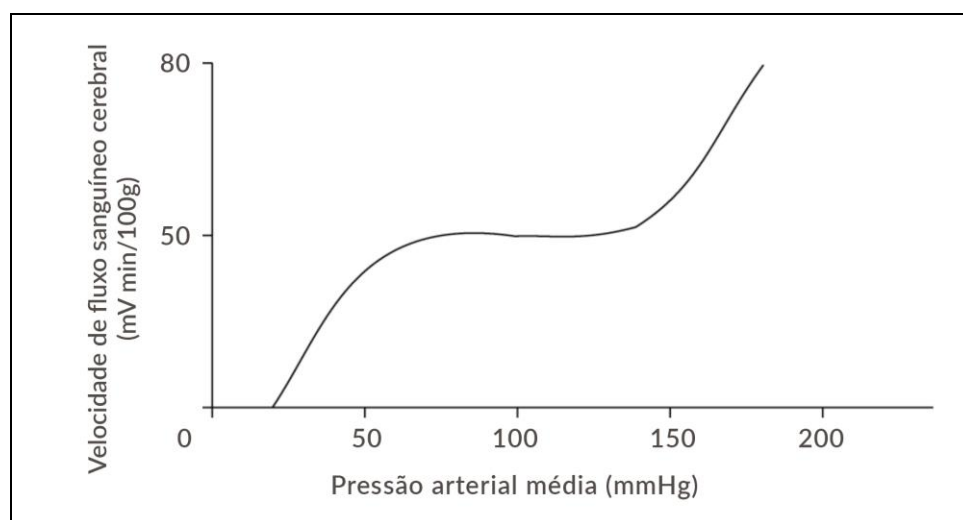


Figura 2 - Curva modificada mostrando o fluxo sanguíneo cerebral constante em um intervalo da pressão arterial média [Fonte: Adaptado de Lassen<sup>97</sup>]

Esta habilidade cerebral protege o parênquima de lesões de hipoperfusão ou hiperperfusão. Para isso, existem mecanismos que interagem, mediam e modulam a AR - o miogênico, o metabólico e o neurogênico (Figura 3)<sup>17,19,98</sup>.

Os mecanismos, fatores, limites e até a definição de AR é um debate constante na ciência<sup>81</sup>. Em indivíduos saudáveis por exemplo, o limite inferior de AR mostrou-se variável<sup>99</sup>. Por outro lado, sobram evidências da associação entre comprometimento da AR e várias patologias de incidência significativa e impacto considerável na qualidade vida<sup>18,20,69,83,100,101</sup>. Por isso, investigadores têm proposto limites mais sensíveis e menos específicos para índices de AR, com o objetivo de identificar pacientes que necessitem de mais investigação, a fim de minimizar o risco de danos secundários com o comprometimento da AR<sup>70,102</sup>.

### **Mecanismo miogênico**

Relatado pela primeira vez há mais de 100 anos atrás por Bayliss<sup>103</sup>, a resposta miogênica é uma propriedade intrínseca da musculatura lisa, em responder a alterações na carga mecânica ou pressão intravascular. Essa propriedade é um componente crucial da função da resistência arterial sendo mais proeminente na circulação cerebral do que em muitos outros leitos vasculares.

O mecanismo miogênico da autorregulação propõe que o leito vascular encefálico altere quando submetido a aumento na pressão transmural. Através das propriedades mecanorreceptores, as células do

músculo liso causam vasoconstrição em resposta ao aumento da pressão ou vasodilatação em resposta à diminuição da pressão, contribuindo assim para a autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral<sup>104</sup>.

A iniciação ou desenvolvimento da resposta miogênica ocorre através de mecanismos iônicos e enzimáticos, os quais alteram a concentração de cálcio intracelular. Os canais iônicos têm um papel proeminente no início da resposta miogênica<sup>105</sup>. O aumento da pressão provoca despolarização da membrana das células do músculo liso, que provoca o influxo de cálcio através da abertura através de canais  $\text{Ca}^{++}$  voltagem dependente<sup>106,107</sup>. O aumento do cálcio intracelular aumenta a fosforilação da cadeia leve da miosina, resultando em vasoconstrição cerebral<sup>108</sup>.

As propriedades elétricas destes canais sugerem fortemente que sua composição é formada por cátions não seletivos<sup>109,110</sup>. Estudo *in vitro* mostrou que essa resposta é abolida na presença de inibidores de canais de  $\text{Ca}^{++}$  voltagem dependente<sup>111</sup>.

A importância do mecanismo miogênico é demonstrada por inúmeros estados patológicos nos quais os mecanismos miogênicos são desregulados, causando lesão cerebral secundária, como isquemia e edema vasogênico<sup>112,113</sup>. Por exemplo, durante um evento isquêmico focal causado por um trombo ou um êmbolo que ocorre oclusão de um vaso cerebral, neste caso ocorre tanto uma redução no fluxo sanguíneo cerebral, como na pressão, e ambos componentes contribuem para a autorregulação. A diminuição do fluxo causa hipóxia, que quando intensa pode promover a vasodilatação através do mecanismo metabólico<sup>114</sup>, enquanto a diminuição



da pressão provoca vasodilatação pelo mecanismo miogênico. A diminuição do tônus vascular causada pelo o envolvimento dos dois mecanismos, metabólico e miogênico, reduz a resistência cerebrovascular de forma importante, o que pode causar formação de edema vasogênico devido ao aumento significativo da pressão hidrostática na microcirculação cerebral<sup>115</sup>.

Apesar do mecanismo miogênico ser uma resposta intrínseca da musculatura lisa, esse mecanismo pode ser modulado por fatores extrínsecos do endotélio como a acetilcolina, trifosfato de adenosina, óxido nítrico (NO) e outras substâncias que podem aumentar ou reduzir o tônus do endotélio, afetando assim resistência vascular<sup>78</sup>.

### **Mecanismo Metabólico**

No mecanismo metabólico a resistência arterial é modificada por produtos derivados do endotélio, pressão de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ), pressão parcial de oxigênio ( $\text{O}_2$ ) e liberação de substâncias vasoativas específicas, tais como adenosina que é liberada pelos neurônios em resposta ao suprimento sanguíneo insuficiente<sup>122</sup>.

A perfusão cerebral humana é extremamente sensível às alterações da  $\text{PaCO}_2$ . Estudos com ultrassom Doppler transcraniano mostraram um aumento aproximado de 3% a 6% e/ou redução de 1% a 3% no fluxo, por cada mudança de milímetro de mercúrio do  $\text{CO}_2$  em indivíduos sob normocapnia<sup>116,117</sup>.

Embora toda a vasculatura cerebral, desde as grandes artérias do pescoço até as arteríolas corticais penetrantes sejam sensíveis às alterações dos gases sanguíneos, as arteríolas piais são geralmente

consideradas como o local de maior modulação da resistência vascular cerebral<sup>81</sup>. Essas artérias dilatam até 40% em resposta tanto ao aumento da PaCO<sub>2</sub><sup>118</sup>. O aumento da PaCO<sub>2</sub>, causa relaxamento da camada muscular dos vasos, gerando vasodilatação e então um aumento do FSC, enquanto a redução da PaCO<sub>2</sub> gera uma vasoconstrição da vasculatura e consequente redução do FSC<sup>119,120</sup>.

A vasoreatividade ao CO<sub>2</sub> é um fenômeno conhecido que avalia o efeito do CO<sub>2</sub> no FSC. Os mecanismos celulares responsáveis por esse fenômeno cerebrovascular têm sido objeto de inúmeros estudos desde a década de sessenta, no entanto os resultados são conflitantes. Estudo com manipulação direta do pH não alterou o FSC em situações que o PaCO<sub>2</sub> manteve-se constante<sup>121,122</sup>. Em contraste, a manipulação do pH extra vascular induziu alterações no diâmetro arteriolar<sup>118,123</sup>. Não está definido se é a PaCO<sub>2</sub> ou o pH o principal responsável pela mudança na FSC. Entretanto, estudo mais recentes *in vivo* corroborou com a importância do pH extracelular<sup>124</sup>. Os íons de H<sup>+</sup> resultam em variação do pH no tônus vascular cerebral, mediada por NO, Ca<sup>++</sup> intracelular e adenosina ativada pelos canais de K<sup>+</sup><sup>125</sup>. Na prática clínica, existem evidências que indicam que o teste de vasoreatividade ao CO<sub>2</sub> é um dos marcadores não-invasivos, com capacidade de avaliar a fisiologia vascular cerebral<sup>126</sup>.

A vasculatura cerebral também é sensível à hipóxia, mas apenas a uma PaO<sub>2</sub> abaixo de 50 mmHg. A resposta depende da concentração de PaCO<sub>2</sub>; hipercapnia aumenta e hipocapnia reduz a sensibilidade cerebrovascular à hipóxia<sup>127</sup>.

### **Mecanismo neurogênico**

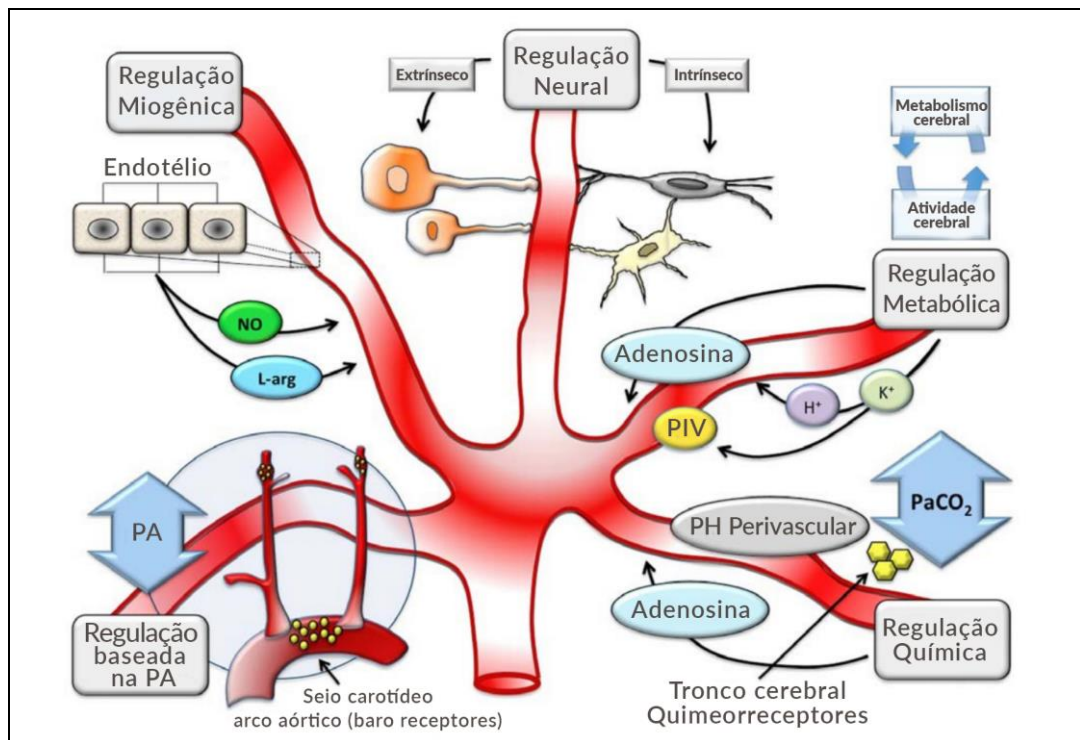
O papel do mecanismo neurogênico no controle da AR é incerto e controverso. No entanto, sabe-se que a circulação cerebral é ricamente suprida por nervos perivasculares adrenérgicos e que as células musculares lisas das arteríolas possuem receptores alfa e beta adrenérgicos<sup>128</sup>. A influência do sistema nervoso autônomo no tônus vascular cerebral é baseado na inervação dos vasos cerebrais pelos nervos simpático e parassimpático<sup>129</sup>.

O sistema nervoso simpático tem o papel de aumentar o tônus muscular dos vasos cerebrais, exercendo vasoconstrição mediada por neurotransmissores a fim de manter a pressão arterial abaixo do limite superior do mecanismo autorregulatório<sup>130</sup>. Ao considerar o papel do sistema nervoso simpático na regulação do FSC, duas vias principais podem ser identificadas: (i) inervação de vasos por fibras nervosas simpáticas oriundas do gânglios simpático ou núcleos de tronco encefálico; (ii) efeitos de agentes simpático circulante.

Recente revisão publicada sobre regulação simpática do FSC reportou quatro estudos que interromperam cirurgicamente a entrada dos gânglios simpáticos cervicais nas artérias cerebrais e demonstraram um aumento do FSC. Outros seis estudos utilizando bloqueio ganglionar farmacológico também mostraram aumento do FSC. A maioria dos estudos presentes nessa revisão não foram capazes de diferenciar se as alterações da AR foram resultados dos efeitos cardiovasculares ou do efeito direto do agente farmacológico na AR<sup>131</sup>.

Acredita-se que o sistema nervoso autônomo parassimpático leva à vasodilatação cerebral. Foi descrito anteriormente seu papel importante em estados patológicos como a migrânea, quando o sistema trigêmiovascular age na sensação de dor através de potentes vasodilatadores liberados pelo nervo trigêmio<sup>132</sup>.

Apesar dos detalhes da regulação do FSC através do mecanismo neurogênico não estarem totalmente elucidados, estudos com Doppler transcraniano suportam a influencia na autorregulação cerebral dinâmica, tanto do sistema nervoso simpático<sup>133-135</sup> como parassimpático<sup>136,137</sup>.



**Figura 3 - Demonstração dos três mecanismos da autorregulação cerebral e outros mecanismo de controle cerebrovascular. L-arg, L-arginina; NO, óxido nítrico; PaCO<sub>2</sub>, pressão parcial de CO<sub>2</sub>; PIV, Peptídeo vasoativo intestinal; PA, pressão arterial [Fonte: Adaptado de Taccone et al.<sup>98</sup>]**

### **Avaliação da autorregulação cerebral**

Devido a importância da avaliação da AR em muitos estados patológicos, a disponibilidade de informações e metodologias precisas é essencial. Muitas vezes a escolha de uma técnica de medição adequada depende do equilíbrio entre a necessidade clínica, a disponibilidade, a precisão e a praticidade.

Possivelmente o desenvolvimento mais importante para compreensão da AR foi o estudo da AR dinâmica. A AR estática, usada mais comumente no passado é a relação de estado estacionário entre o FSC e a PA<sup>83,97</sup>. A avaliação da AR estática é feita através da situação de regime permanente: primeiramente uma medição do FSC é obtida sob uma temperatura e PAM constantes. Em seguida, após a manipulação da PAM, realiza-se outra medição do FSC (também em equilíbrio ou em regime permanente). De acordo com a resposta do FSC, à autorregulação é avaliada. Sendo assim, se o FSC muda significativamente com um aumento ou manipulação da PAM, a AR é calculada, se o FSC é mantido perto do nível da linha de base com a mudança da PAM, a AR é considerada preservada<sup>17,83</sup>. As alterações da PAM são induzidas mais frequentemente por agentes farmacológicos, como droga vasoativa para elevar a PA ou nitroprussiato e trimetafano para reduzi-la<sup>138,139</sup>.

Por outro lado, a AR dinâmica representa a resposta transiente do relacionamento entre o FSC e a PA<sup>140</sup>. Este conceito baseia-se em observações da relativamente rápida recuperação do FSC (em segundos) quando sendo desafiado por uma redução súbita da PA, por exemplo. A

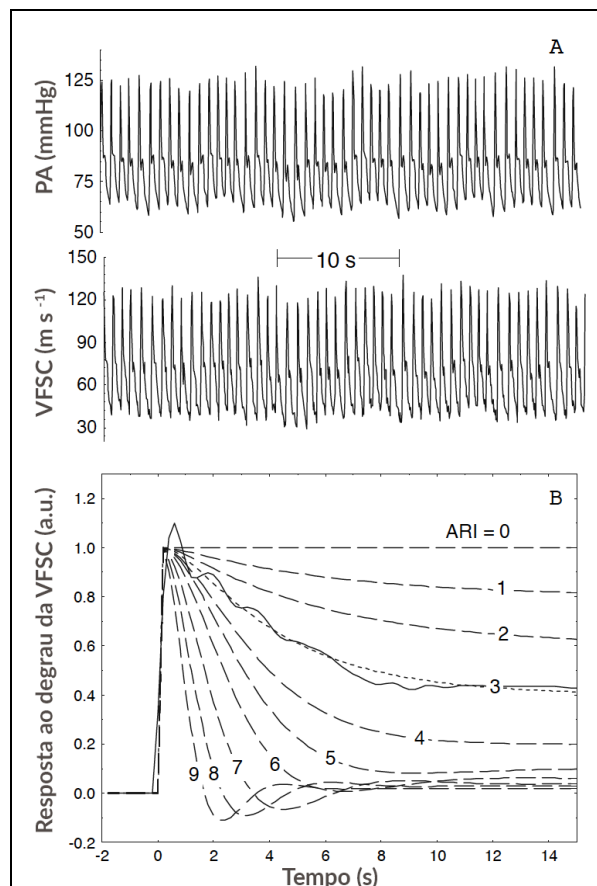
avaliação da AR através do método dinâmico não depende de drogas vasoativas para induzir mudanças na PAM como no método estático<sup>141</sup>.

A AR dinâmica pode ser avaliada utilizando diferentes manobras, como a manobra do manguito femoral, manobra de *handgrip*, manobra de Valsava e mudanças posturais<sup>140</sup>. Entretanto, a maioria dessas manobras são difíceis de implementar em um cenário clínico de pacientes críticos, devido à necessidade da cooperação por parte do paciente e ao aumento em paralelo na atividade simpática, o que pode causar instabilidade hemodinâmica. Sendo assim, uma importante alternativa como método de avaliação é o uso de flutuações espontâneas da PA e da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (VFSC)<sup>71</sup>.

No cenário de pacientes críticos, é necessária a utilização de técnicas que possam ser realizadas sem o transporte do paciente, como o DTC que é um método não-invasivo, que pode ser realizado à beira do leito e que permite a avaliação contínua da circulação encefálica através da medida da VFSC.

Com introdução do DTC (com sua alta resolução temporal), Aaslid *et al.*<sup>142</sup> iniciaram um método não-invasivo e contínuo para avaliar AR em seres humanos. Estudo subsequentes com modelos matemáticos de análises permitiram a avaliação da AR dinâmica<sup>19,141</sup>.

Análise da função de transferência é um modelo matemático que representa a relação de entrada e saída de um sistema supostamente linear. Permite processar o sinal (entrada) e prever o comportamento do sistema (saída) da PAM e VFSC, estimando assim valores de ganho, fase e o índice de autorregulação (após Transformada de Fourier dos sinais)<sup>71,83,141,143</sup>.



**Figura 4 - Flutuações espontâneas da pressão arterial e da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral. PA, pressão arterial; VFSC, velocidade de fluxo sanguíneo cerebral. (A) Utilização de uma variação hipotética da PA (B, linha tracejada) para estimar a resposta da VFSC. A resposta real pode ser comparada a dez curvas modelos (B, linha a tracejado), correspondendo cada uma a um valor pré-estabelecido do índice de autorregulação (ARI). Neste caso a curva correspondente ao  $ARI = 3$  [Fonte: Panerai<sup>19</sup>]**

Este modelo de análise da AR utilizando flutuações espontâneas da PA tem sido aplicado em diferentes condições na prática clínica como, insuficiência cardíaca, doença da artéria carotídea, trauma craniano encefálico, diabetes, doenças gestacionais, AVCi e em situações clínicas de utilização de dispositivos de assistência circulatória<sup>18,20,21,70,71,144,145</sup>.

### 3.3 Efeitos da Cirurgia Cardíaca na Autorregulação Cerebral

Devido à alta incidência de complicações neurológicas após a cirurgia cardíaca, a avaliação da hemodinâmica encefálica durante a cirurgia cardíaca é alvo de inúmeros estudos<sup>69,100,146-148</sup>, porém os efeitos da cirurgia cardíacas na AR antes e após a cirurgia cardíaca continuam incertos. Com o objetivo de discutir a literatura que investiga esses efeitos e melhor compreender a magnitude das complicações neurológicas após a cirurgia foi realizada uma revisão sistemática abaixo descrita.

#### Estratégia de pesquisa

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada a partir de artigos de pesquisa dos bancos de dados do *Medline*, *EMBASE*, *Cochrane Library*, *Web of Science*. Foram utilizadas as seguintes palavras de busca (termos *MeSH*): *Cardiac surgery OR heart surgery OR heart procedures OR Thoracic surgery AND cerebral autoregulation OR cerebral haemodynamics OR cerebral hemodynamics OR cerebrovascular circulation OR cerebral blood flow regulation*.

#### Critérios de inclusão e exclusão

Todos os estudos publicados em inglês entre junho de 1967 e agosto de 2016 realizados em indivíduos adultos foram elegíveis para revisão. Os *abstracts* foram excluídos se o estudo envolvesse animais, cirurgia pediátrica, cirurgia não cardíaca, cirurgia cardíaca sem CEC, ou se não houvesse medida de fluxo sanguíneo cerebral. Também foram excluídos casos clínicos e estudos de procedimentos cardíacos como angioplastia, angiografia, valvoplastia e implante de valva aórtica transcater (TAVI).



**Extração de dados**

Foram extraídos os seguintes dados dos estudos: (1) população; (2) número de pacientes e controles; (3) tempos de medições (4) teste da autorregulação cerebral (*input*); (5) método de análise de dados; (6) método de avaliação da autorregulação (estática vs dinâmica); (7) resultado clínico (8) principais conclusões dos autores; (9) estado de autorregulação cerebral.

Dois autores (CRJ, HV) avaliaram os estudos selecionados em termos de qualidade através de uma lista de verificação adaptada<sup>149</sup>. A lista de verificação foi adaptada para avaliar criticamente os estudos usando 15 itens relevantes.

## Resultados

Sumarizo os resultados nas tabelas e figuras abaixo. A revisão sistemática encontra-se no Apêndice A.

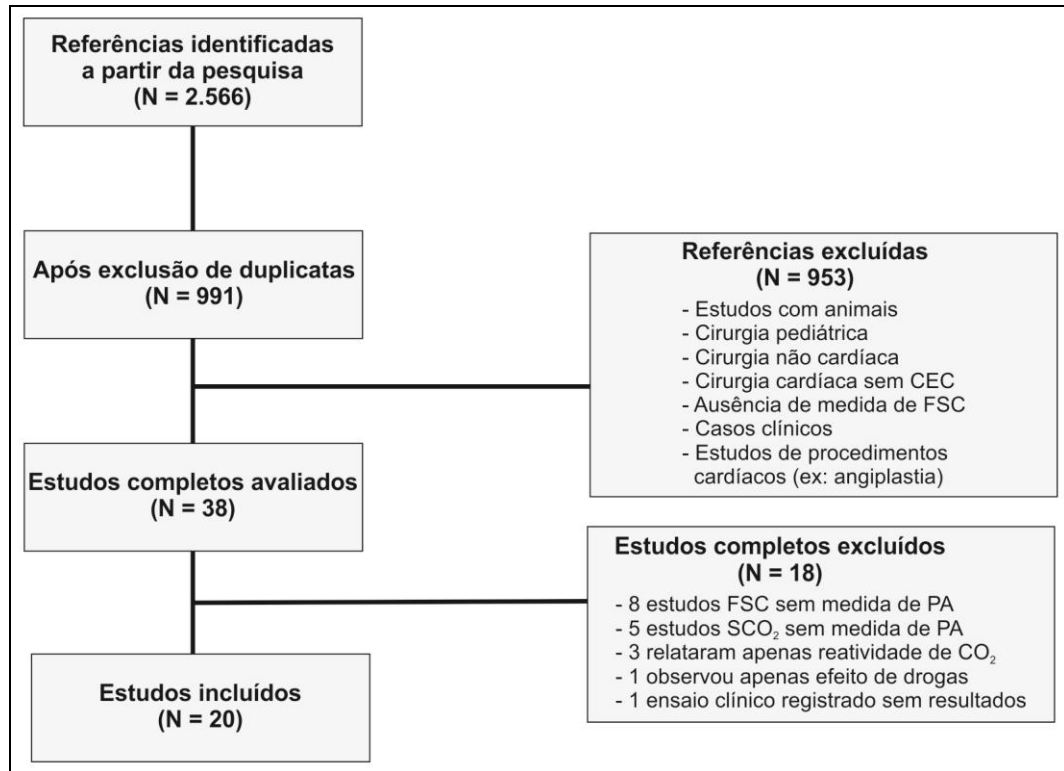


Figura 5 - Fluxograma da revisão sistemática. CEC = circulação extracorpórea; FSC = fluxo sanguíneo cerebral; PA = pressão arterial

**Tabela 1 - Características das publicações incluídas que avaliaram efeitos da cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea na autorregulação cerebral**

Estudo	N	Idade	Índice	Basal	Durante	Após CEC	Após cirurgia	Principais resultados e conclusões
<b>DTC</b>								
Ševerdija et al. <sup>150</sup>	7	61 ± 6	ARI		30 mmHg PCO <sub>2</sub> ARI 6 ± 1 40 mmHg PCO <sub>2</sub> ARI 5 ± 1 50 mmHg PCO <sub>2</sub> ARI 3 ± 2			Durante a CEC parâmetros da AR foram significativamente maiores (p < 0,01) na hipocapnia quando comparado com normocapnia e hipercapnia.
Ševerdija et al. <sup>151</sup>	40	6 [55,8 - 68,6]	ARI	7,5 [7,0 - 8,0]	Ht >28 6,1[5,5-6,5] PaCO <sub>2</sub> 4kpa 5,6[4,6-6,2] PaCO <sub>2</sub> 5,3kPa 3,3[2,5-4,2] PaCO <sub>2</sub> 6,6 Kpa Ht < 28			ARI foram reduzidos durante CEC quando comparado com valores pré-operatório. ARI foi afetado pela hemodiluição e hipercapnia.
Preisman et al. <sup>147</sup>	12	64 (49 - 78)	CAstat RoRdyn	CAsta 76,4 ± 22,6 RoRdyn 0,22 ± 0,04		15 min CAstat 80,2 ± 12,4 RoRdyn 0,20 ± 0,09 30 min CAstat 73,6 ± 14,3 RoRdyn 0,21 ± 0,10 45 min CAstat 74,4 ± 14,6 RoRdyn 0,23 ± 0,14 1,2 (0,94-1,49) 0,33 (0,15-0,59)		AR dinâmica e estática mantiveram preservada durante a CEC.
Christiansen et al. <sup>152</sup>	8	63 ± 10,1	Gain Phase					Não houve diferença entre pacientes e indivíduos saudáveis.
<b>TDC + UT-NIRS</b>								
Murkin et al. <sup>153</sup>	20	63,5 ± 11,3	CFIX Mx	8,6 ± 2,5	6,6 ± 2,3	9,0 ± 3,4		15% dos pacientes demonstraram AR prejudicada durante a CEC (p < 0,001).
Hori et al. <sup>154</sup>	64	65 ± 8,8	CFVx Mx		Mx esquerda 0,31 ± 0,17 Mx direita 0,32 ± 0,17 CFVx esquerda 0,33 ± 0,19 CFVx direita 0,35 ± 0,19			Os índices apresentaram correlação e concordância significativa. Valores médio de MX < 0,4 intra operatório, sugestivo de AR preservada.

Continua

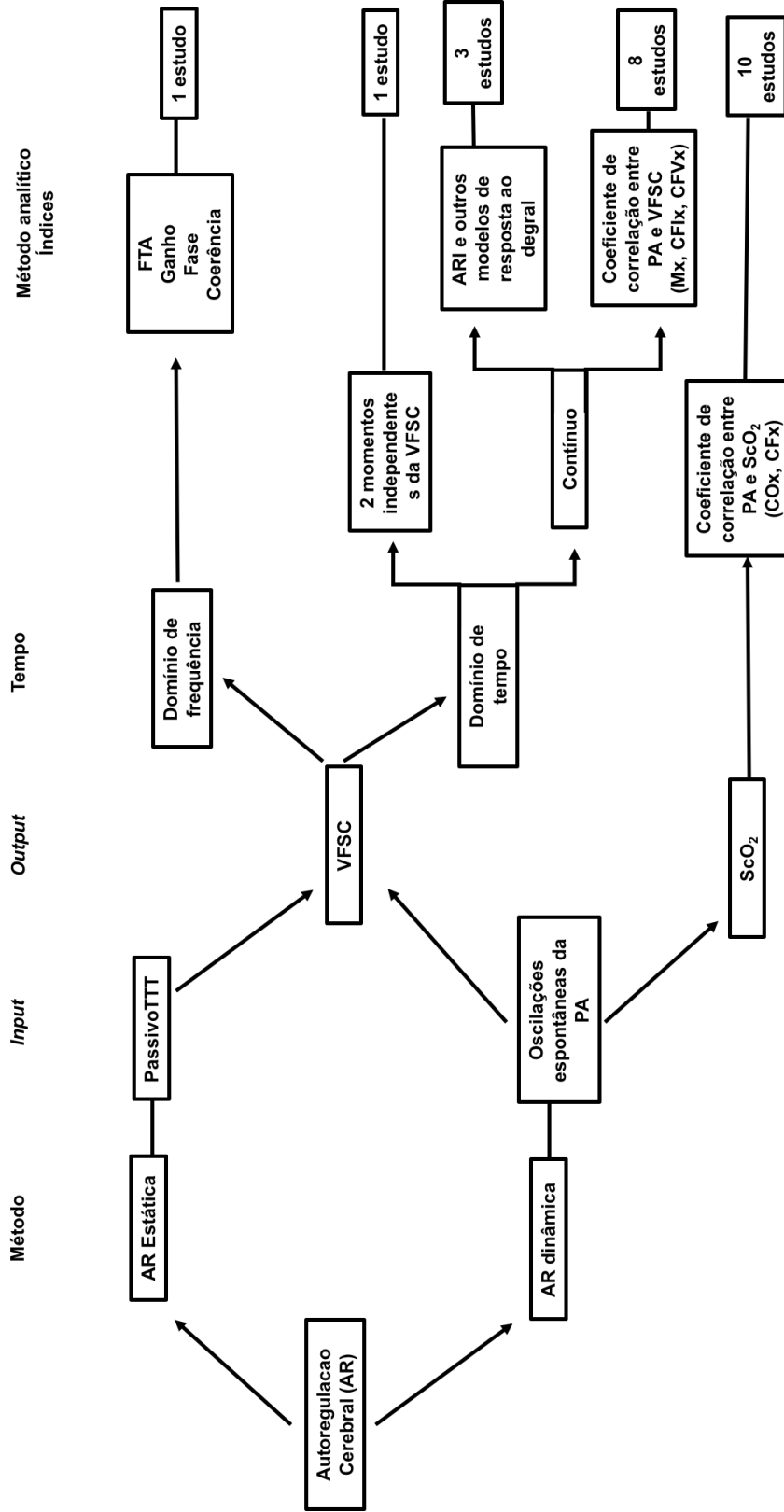
Continuação

Estudo	N	Idade	Índice	Basal	Durante	Após CEC	Após cirurgia	Principais resultados e conclusões
<b>DTC+ NIRS</b>								
Ono <i>et al.</i> <sup>155</sup>	10	62 ± 10	Mx Cox	0,10 ± 0,13	0,42 ± 0,14 70% tiveram AR comprometida	0,31 ± 0,14 40% tiveram AR comprometida	30% tiveram AR anormal no 1 dia após a cirurgia. (Cox)	7 (70%) pacientes tiveram AR anormal. Anormal AR Mx ≥ 0,4/ COx ≥ 0,3
Easley <i>et al.</i> <sup>146</sup>	109	65 ± 11	Mx					Aumento dos valores dos índices durante a CEC
Ono <i>et al.</i> <sup>156</sup>	70	61 ± 12	Mx COx		0,27 ± 0,16 0,34 ± 0,21			(p < 0,0001) sugestivo de piora da AR. Maior alteração observada durante o reaquecimento.
Brady <i>et al.</i> <sup>157</sup>	60	64 ± 13	Mx		0,38			MX não alterou durante a CEC, mas Cox foi alterado
Ono <i>et al.</i> <sup>69</sup>	234	Intacta AR 66 (52 - 88) Prejudicada 66 (46 - 89)	Mx Cox		Intacta AR 0,27 ± 0,12 Impaired AR 0,52 ± 0,08 Intact AR 0,24 ± 0,16 Impaired AR 0,37 ± 0,16			AR foi alterada durante a CEC. Mx <i>cutoff</i> 0,3 - 0,5.
Josh <sup>148</sup>	127	65 ± 11	Mx	Left 0,17 ± 0,21 Right 0,17 ± 0,20	Left 0,40 ± 0,19 Right 0,39 ± 0,19	Left 0,27 ± 0,20 Right 0,28 ± 0,21		47 (20%) pacientes demonstraram AR alterada durante a CEC. AVC no pós-operatório foi mais prevalente em pacientes que tiveram AR alterada. AR alterada foi definida como Mx ≥ 0,4. Houve um aumento do Mx durante fase de reaquecimento da quando comparado com basal (P 0,0001). Após CEC, Mx foi maior do que basal (esquerda, P 0,0004; direita, P 0,0003). 7 pacientes tiveram AVC, todos tiveram AR comprometida durante a fase de reaquecimento da CEC.

Continua

Estudo	N	Idade	Índice	Basal	Durante	Após CEC	Após cirurgia	Conclusão
								Principais resultados e conclusões
<b>UT-NIRS</b>								
Hori <i>et al.</i> <sup>158</sup>	110	65 ± 8,8	CFx		0,33 0,17		0,12 0,10	Houve uma significativa redução na média do CFx durante o período na UTI quando comparado com CFx durante a CEC. Sugere-se melhora da AR é após a cirurgia.
Hori <i>et al.</i> <sup>159</sup>	110	65 ± 8,8	CFx	Delirium+ 0,27 ± 0,16 Delirium - 0,29 ± 0,16	Delirium - 0,34 ± 0,19 Delirium + 0,34 ± 0,16	Delirium + 0,25 ± 0,16 Delirium - 0,29 ± 0,16	Delirium - 0,09 ± 0,12 Delirium + 0,14 ± 0,08	Não houve diferença dos índices antes e depois da cirurgia. Entretanto, Ar alterada foi associada a delirium no segundo dia após a cirurgia.

CEC = Circulação extracorpórea; CMRO<sub>2</sub>, Mx, Cox, ARI, CFx, CFVx = índices de avaliação de autoregulação cerebral; Casta - autoregulação estática; FSC = fluxo sanguíneo cerebral; MMOM = morbi mortalidade; PAM - pressão arterial média; *OptMA* = pressão arterial ótima.



AR= autoregulação; PA= pressão arterial; TTT= "Tilt Table Test"; ScO<sub>2</sub>= saturação cerebral de oxigênio; ARI, Cox, CFx, Mx, CFix, CFVx= = índices de autorregulação [Fonte: Adaptado de Panerai<sup>19</sup>.]

Figura 6 - Fluxograma com os modelos lineares e métodos analíticos utilizados nos estudos de autorregulação nesta

## Resultados da revisão sistemática

As amostras dos estudos variaram de oito a 491 pacientes. Apenas dois estudos analisaram AR nos quatro períodos, pré-operatório, antes da CEC, durante a CEC, após a CEC e após a cirurgia (Tabela 1)<sup>155,159</sup>. A AR foi avaliada através de diferentes métodos; Quatro estudos avaliaram AR através de DTC<sup>147,150-152</sup>; cinco estudos utilizaram NIRS<sup>100,101,160-162</sup>; dois utilizaram TCD e UT-NIRS<sup>153,154</sup>; cinco estudos utilizaram TCD e NIRS<sup>69,146,155-157</sup>, e a <sup>133</sup>Xe Injeção foi utilizada em apenas um estudo<sup>163</sup>. A relação entre desfechos clínicos após a cirurgia e autorregulação foi relatada em seis estudos<sup>69,100,101,158,159,162</sup>. Doze diferentes índices de AR foram utilizados nesses estudos: ARI, CA estática, RoRdyn, Ganho, FaseMx, Cox, CFVx, CFx, CFIx e CMRO2. A Figura 1 resume os diferentes métodos utilizados para avaliar hemodinâmica cerebral e autorregulação nos estudos selecionados.

## Conclusões da revisão sistemática

Parece haver concordância geral de que a cirurgia cardíaca esteja associada a alterações da AR na maioria dos estudos selecionados. Dezesete dos 19 estudos mostraram que AR está comprometida durante a cirurgia cardíaca com CEC. Outro achado importante é notável: seis estudos relataram desfechos clínicos, e 5 deles encontraram relação entre AR comprometida e complicações pós-operatórias de impacto considerável na qualidade de vida do paciente, como Acidente vascular cerebral isquêmico, lesão renal aguda, *delirium* e mortalidade.

### 3.4 Hemodinâmica Encefálica e BIA

O benefício do BIA na hemodinâmica sistêmica resulta de redução da pós-carga na sístole e aumento da perfusão coronária na diástole, resultando em incremento do débito cardíaco especialmente nos pacientes isquêmicos<sup>164</sup>.

Apesar do benefício do BIA nas complicações cardiovasculares e do seu conhecido efeito na hemodinâmica sistêmica, não há estudos definidores a respeito de seu papel na hemodinâmica encefálica.

O efeito na hemodinâmica encefálica do uso do BIA já foi avaliado em condições clínicas como, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, hemorragia subaracnoidea e vasoespasmos cerebrais. Os resultados dos estudos demonstraram que o BIA aumenta a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, sugerindo melhora na perfusão cerebral<sup>165-167</sup>.

Por outro lado, estudos avaliaram pacientes que necessitaram do uso de BIA no perioperatório de cirurgia cardíaca e encontraram alteração importante no padrão de onda do FSC, entretanto sem alteração nas velocidades do fluxo sanguíneo cerebral<sup>168,169</sup>.

A alteração do padrão de onda temporais do FSC observado com o uso do BIA, associada a ocorrência de onda diastólica reversa transitória (ou seja, negativos) foram observadas em estudo com DTC<sup>181</sup>. Estas são demonstrações de que provavelmente o BIA possa estar relacionado a alterações do FSC e de seus mecanismos reguladores. Vale ressaltar que na presença de mecanismos reguladores e/ou AR prejudicados há riscos adicionais de isquemia cerebral ou hiperperfusão secundária a hipo- ou



hipertensão arterial sistêmica, conseqüentemente tornando o paciente mais susceptíveis a lesões neurológicas no período pós-operatório.

A lacuna de evidências científicas sobre os efeitos hemodinâmicos encefálicos do uso BIA e a demanda crescente por medidas efetivas para prevenir ou reduzir complicações neurológicas pós-operatórias, associadas ao conhecimento atual sobre os efeitos hemodinâmicos sistêmicos do BIA justifica a avaliação da hemodinâmica cerebral através da AR no contexto da cirurgia cardíaca.

## **4 MÉTODOS**

#### **4.1 Desenho do Estudo**

O protocolo do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos à Comissão Científica do Instituto do Coração (InCor) e aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), em sessão de 17 de outubro de 2014, sob o no. 835.731. Foram obtidas as anuências no TCLE de todos os pacientes participantes ou seus familiares mais próximos, quando os pacientes estavam incapacitados de fornecê-la (Anexos A e B).

O presente estudo observacional trata-se de um subestudo do estudo clínico Balão de contra-pulsção intra-aórtico eletivo em pacientes de alto risco submetidos a cirurgia cardíaca (IABCS), um estudo unicêntrico, prospectivo, randomizado, controlado, de superioridade. O estudo IABCS foi registrado no ClinicalTrials.gov sob o identificador NCT02143544.

Pacientes consecutivos submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica foram avaliados quanto aos critérios de inclusão. O pesquisador avaliava diariamente a elegibilidade do paciente nos dias anteriores à cirurgia, explicava detalhadamente o estudo ao paciente ou familiar responsável e após assinatura do Termo de Consentimento o paciente era incluído no estudo. Os pacientes incluídos no estudo foram randomizados

para uma das duas estratégias de tratamento: cirurgia com BIA profilático (pré-operatório) ou cirurgia sem BIA. A sequência das estratégias de tratamento foi gerada a partir de uma tabela de números randômicos e cada tratamento foi colocado em um envelope fechado, que apenas era aberto no momento da inclusão do paciente no estudo. Para garantir que o pesquisador não tivesse qualquer tipo de influência na seleção dos pacientes, o mesmo apenas tinha acesso ao grupo de tratamento após o consentimento voluntário do paciente e alocação ao grupo de tratamento, que era realizado por enfermeiras do estudo que tinham acesso aos envelopes de tratamento e informavam ao centro cirúrgico, no dia anterior à cirurgia, para otimização dos recursos necessários à condução do estudo, como balão intra-aórtico e cateter Swan Ganz.

O mascaramento do estudo não foi possível devido à utilização de um dispositivo que impossibilitava o cegamento, mas os participantes da pesquisa não eram informados se haviam recebido o BIA por indicação clínica durante a cirurgia ou por serem incluídos no grupo de tratamento eletivo com uso de BIA. Os avaliadores de desfechos também eram mascarados, ou seja, não sabiam a qual grupo pertenciam os pacientes analisados.

O estudo foi realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Estratégia cirúrgica com utilização de BIA profilático: Pacientes randomizados para o grupo BIA recebiam o dispositivo logo após à indução anestésica e eram mantidos com o uso do dispositivo pelo menos por 24 horas após a cirurgia.

Estratégia cirúrgica sem utilização de BIA: Pacientes randomizados para o grupo de cirurgia sem uso de BIA, realizavam o procedimento sem o uso do dispositivo.

#### **4.2 Avaliação da Hemodinâmica Encefálica**

No dia que antecedia a cirurgia, todos os pacientes eram submetidos a avaliação da hemodinâmica encefálica. As medições foram realizadas com os pacientes em posição supino e discreta elevação da cabeça, com o uso de um travesseiro. A PA não invasiva foi registrada com manômetro (Finometer™, *Finapress Medical Systems BV*, Holanda) no braço posicionado ao nível do coração. A pressão expiratória final de CO<sub>2</sub> (PETCO<sub>2</sub>) foi medida com capnógrafo por infravermelho acoplado a uma máscara facial bem ajustada. As artérias cerebrais médias foram avaliadas bilateralmente, utilizando-se um transdutor de 2MHz (DWL, Doppler-Box), posicionado na janela do osso temporal e mantido assim com um suporte especialmente desenvolvido para esse fim. A profundidade utilizada foi de 50 a 55mm. Dados sobre a PA e a VFSC foram transferidos continuamente para um computador, para posterior análise. Cada indivíduo permaneceu inicialmente cinco minutos em repouso para a avaliação (Anexo C).

Vinte e quatro horas após a cirurgia, o procedimento foi repetido no ambiente de UTI após a extubação do paciente. A PA foi registrada de forma invasiva e capturada pelo monitor da UTI (Phillips).

Após sete dias da cirurgia cardíaca, os pacientes foram novamente submetidos ao procedimento.

### 4.3 Análise da Autorregulação Cerebral Dinâmica

Os dados de PA e VFSC foram obtidos a uma taxa de amostragem de 100 Hz. Todos os sinais foram verificados visualmente para identificar artefatos ou ruídos, eliminando as espículas por interpolação linear. Utilizou-se uma frequência de 20Hz como *cut-off* para filtragem dos sinais. Foram identificados o início e o fim de cada ciclo cardíaco, calculando os valores médios de VFSC e PA batimento a batimento. Os parâmetros de batimento a batimento foram interpolados com um polinômio de terceira ordem e reamostrados a 5Hz, para gerar sinais com uma base de tempo uniforme.

A AR dinâmica foi avaliada através da análise da função de transferência, utilizando flutuações espontâneas da PA como entrada e as alterações correspondentes a VFSC como saída, em gravações com duração de cinco minutos, conforme descrito anteriormente<sup>71</sup>. O método de Welch foi adotado para estimativas dos espectros obtidos com a transformação rápida de Fourier (segmentos de 102,4 s com 50% de superposição)<sup>143</sup>.

O índice de autorregulação cerebral foi calculado através da resposta ao degrau da VFSC às flutuações espontâneas da PA<sup>19,71,140</sup>, e comparado com as curvas dos modelos propostos por Tiecks *et al.*<sup>141</sup> Para aceitar ou rejeitar as estimativas de ARI, foi adotado um novo procedimento utilizando o erro quadrático médio normalizado para o ajuste dos modelos de Tiecks *et al.*<sup>141</sup> à resposta ao degrau da VFSC, associado a um limiar mínimo para a função de coerência na faixa de frequência além da área da AR ativa<sup>170</sup>.

Os parâmetros médios da hemodinâmica cerebral de referência são reportados ao longo de uma gravação de 5 min em repouso.

#### 4.4 Avaliação de *Delirium* Pós-Operatório

Desde o primeiro dia do pós-operatório e diariamente até o quinto dia ou alta da UTI, os pacientes foram submetidos a avaliação da presença ou ausência de *delirium*, duas vezes por dia, através da escala *Confusion Assessment Method* (CAM); um algoritmo de diagnóstico para determinar a presença ou ausência de *delirium*. A escala tem como objetivo identificar alteração aguda ou flutuação do nível de consciência, desatenção e pensamento desorganizado<sup>171</sup>. Em pacientes sob ventilação mecânica, a avaliação de *delirium* foi realizada com a utilização da escala adaptada, em versão validada para aplicação não verbal do *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU)<sup>172</sup>. A avaliação de *delirium* foi realizado por uma enfermeira treinada, que desconhecia os dados da hemodinâmica encefálica do paciente.

#### 4.5 Avaliação Neurocognitiva

Duas escalas cognitivas foram avaliadas antes e seis meses após a cirurgia. O *Mini Mental State Examination* (MMSE) é um teste simples, padronizado e elaborado por Folstein *et al.*<sup>173</sup> para avaliar o desempenho cognitivo dos idosos e quantificar déficit cognitivo. Este teste avalia orientação, aprendizado, memorização de palavras, e cópia de uma figura geométrica simples. A pontuação MMSE varia de 0 a 30; cognição anormal é definida como uma pontuação inferior a 24. A Avaliação Cognitiva Montreal (MoCA, Versão 7.1) foi desenvolvida para detectar comprometimento cognitivo leve (CCL)<sup>174</sup>. A escala de MoCA avalia memória de curto prazo,

habilidades visuo-espaciais, função executiva, abstração verbal, atenção, concentração, memória de trabalho, linguagem e orientação. A pontuação máxima dessa escala é de 30; pontuações abaixo de 26 indicam cognição anormal. O declínio cognitivo foi definido com MMSE menor do que 24 ou MoCA com pontuação inferior a 26. Esses testes foram administrados por uma enfermeira treinada que desconhecia todos os outros dados e medições realizados nesses pacientes.

#### **4.6 Critérios de Inclusão**

Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam satisfazer os critérios de inclusão do estudo IABCS:

- a) Indicação de cirurgia de revascularização miocárdica.
- b) Idade maior que 18 anos.
- c) Um ou mais dos seguintes critérios:
  - *European System for Cardiac Operative Risk (EuroSCORE)* maior ou igual a 6.
  - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor ou igual a 40%.
- d) Termo de consentimento informado assinado pelo paciente ou por responsável legal.



#### 4.7 Critérios de Exclusão

Os pacientes eram excluídos do estudo se estivesse presente um dos seguintes itens:

- a) Choque cardiogênico.
- b) Infarto agudo do miocárdio com menos de 48 horas de evolução.
- c) Complicações mecânicas do infarto agudo do miocárdio.
- d) Doença arterial de aorta, artérias ilíacas ou femorais.
- e) Obesidade mórbida.
- f) Transplante renal.
- g) Insuficiência aórtica grave.
- h) Neoplasia ativa.
- i) Gestação.
- j) Taquiarritmia cardíaca persistente (FC > 120bpm).
- k) Procedimentos da aorta ascendente ou descendente.
- l) Coagulopatia (tempo de protrombina alterado, com relação internacional normalizada maior que 3).
- m) Plaquetopenia (contagem de plaquetas menor que 75.000/mm<sup>3</sup>).
- n) Transplante cardíaco.
- o) Cardiopatia congênita.
- p) Diagnóstico de endocardite infecciosa atual.
- q) Uso prévio de balão intra-aórtico.
- r) Participação em outro protocolo de pesquisa.
- s) Ausência de janela óssea temporal.
- t) Problemas técnicos com aparelhos.

- u) Óbito antes do término das três avaliações da hemodinâmica encefálica.

#### **4.8 Pacientes**

No estudo clínico IABCS, foram avaliados 691 pacientes internados no InCor-HC-FMUSP no período de 28 de abril de 2014 a 14 de agosto de 2015 para inclusão no estudo. Destes, 113 pacientes preencheram os critérios de inclusão para o estudo IABCS.

Sessenta e sete pacientes não apresentaram nenhum critério de exclusão, assinaram o termo de consentimento e foram incluídos no presente estudo (Figura 7).

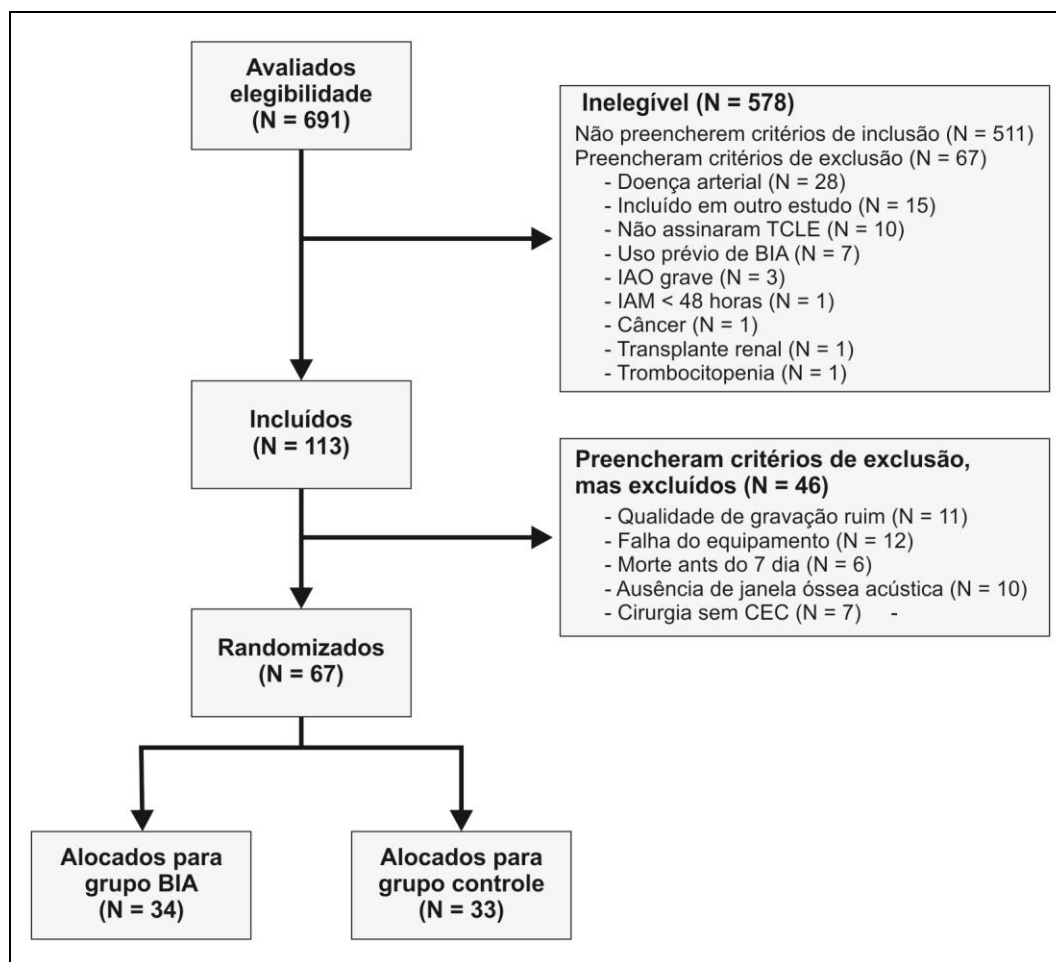


Figura 7 - Fluxograma do estudo. BIA = Balão intra-aórtico; TCLE = termo de consentimento livre e esclarecido; IAO = insuficiência aórtica; IAM = infarto agudo do miocárdio; CEC = circulação extracorpórea

#### 4.9 Análise Estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a distribuição normal das variáveis contínuas. A diferença entre os grupos foi avaliada utilizando-se o teste t-Student bi-caudal ou teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas e o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Foram utilizados respectivamente análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas para análise paramétrica e

teste de Friedman para não-paramétrica de variáveis quantitativas mensuradas ao longo do tempo.

Os resultados foram apresentados em média  $\pm$  desvio padrão para variáveis de distribuição normal e em mediana, intervalo interquartilico para variáveis que não apresentaram distribuição normal.

Um valor de  $P < 0,05$  foi considerado significativo. Os dados foram submetidos à análise utilizando o *The Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) para Windows, versão 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## **5 RESULTADOS**

## 5.1 Características Clínicas e Demográficas

Foram analisados dados de 67 pacientes incluídos no presente estudo. Dos 67 pacientes randomizados, 34 foram alocados para a estratégia de uso do BIA e 33 para a estratégia controle.

Os grupos foram homogêneos na maioria das características pré-operatórias demográficas (Tabela 2). A idade média foi  $64 \pm 8$  anos no grupo BIA e  $64 \pm 10$  anos no grupo controle ( $P=0,757$ ). Houve predomínio do sexo masculino em ambos grupos (79,4% vs 72,7%);  $P=0,520$ ). Dentre as comorbidades, as mais frequentes foram infarto do miocárdio prévio (91,2% vs 72,7%;  $P=0,049$ ), hipertensão arterial (76,4 vs 81,8%,  $P=0,590$ ), dislipidemia (55,8 vs 81,8%;  $P=0,022$ ) diabetes mellitus (47,0% vs 48,4%,  $P=0,710$ ), respectivamente nos grupos BIA e controle. Além disso, não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao uso prévio de medicações como inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA) e betabloqueador.

Quanto à avaliação de risco pré-operatório, os grupos foram semelhantes. O valor da mediana do EuroSCORE foi de 6 [4 - 7] para o grupo BIA e 5 [3 - 6] para o grupo controle sem diferença estatística ( $P=0,158$ ) e não houve diferença na fração de ejeção do ventrículo esquerdo medida pelo ecocardiograma, 40% [36 - 42] vs 40% [33 - 45], ( $P=0,455$ ), respectivamente (Tabela 2).

Não houve diferenças entre os grupos quanto ao tipo de procedimento cirúrgico, número de enxertos e o tempo de circulação extracorpórea (Tabela 2).

**Tabela 2 - Características basais, demográficas e cirúrgicas dos participantes incluídos no estudo**

Variável	BIA N = 34	Controles N = 33	P
Sexo (Masculino)	27 (79,4%)	24 (72,7%)	0,520
Idade (anos)	64 ± 8	64 ± 10	0,750
FEVE (%)	40 [36 - 42]	40 [33 - 45]	0,455
EuroScore	6 [4 - 7]	5 [3 - 6]	0,158
<b>Fatores de risco</b>			
Cirurgia cardíaca prévia n	0	0	-
Infarto agudo do miocárdio prévio n (%)	31 (91,2%)	24 (72,7%)	0,049
Hipertensão n (%)	26 (76,5%)	27 (81,8%)	0,427
Doença vascular periférica n (%)	5 (14,7%)	2 (6,1%)	0,197
Doença pulmonar obstrutiva crônica n (%)	1 (2,9%)	1 (3%)	1,000
Tabagismo n (%)	8 (23,5%)	8 (24,2%)	0,945
Tabagismo prévio > 6m n (%)	14 (41,2%)	18 (54,5%)	0,273
Dislipidemia n (%)	19 (55,9%)	27 (81,8%)	0,022
Diabetes n (%)	16 (47,1%)	17 (51,5%)	0,715
Fibrilação atrial n (%)	3 (8,8%)	2 (6,1%)	1,000
AVCi prévio n (%)	4 (11,8%)	1 (3,0%)	0,356
Doença hepática n (%)	0	0	-
Obesidade (IMC >30) n (%)	3 (8,8%)	7 (21,2%)	0,186
Lesão de TCE >50% n (%)	10 (29,4%)	11 (33,3%)	0,729
Doença valvar n (%)	6 (17,6%)	3 (9,1%)	0,476
<b>Medicação</b>			
Ácido acetilsalicílico n (%)	26 (%)	28 (%)	0,539
Antagonista de vitamina K n (%)	1 (%)	2 (%)	0,614
IECA/BRA n (%)	23 (67,6%)	27 (81,8%)	0,183
Beta bloqueador n (%)	25 (73,5%)	29 (87,9%)	0,138
<b>Cirurgia</b>			
Número de Enxertos (RM) (n)			0,110
1	0	1	
2	9	5	
3	10	19	
4	13	7	
5	2	1	
RM isolada n (%)	32	32	1,000
Duração CEC (min)	96 ± 28,1	88,7 ± 27,4	0,295

FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; EuroSCORE = *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*. IMC = índice de massa corpórea; AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico; IECA = Inibidores de enzima conversora de angiotensina; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; BIA = Balão intra-aórtico; RM = revascularização do miocárdio; CEC = circulação extracorpórea; GC = Grupo controle.

## 5.2 Parâmetros da Hemodinâmica Sistêmica

Quanto às características da hemodinâmica sistêmica, os grupos foram homogêneos em relação a PAM e FC em T1 (Tabela 3). Houveram diferenças em significativas em T2 da PAM e da FC em ambos os grupos. No grupo BIA, os valores de PAM em T2 foram significativamente reduzidos quando comparados com T1 e sete dias após a cirurgia (T3) ( $91,1 \pm 13,3$  vs  $83,2 \pm 13,4$  vs  $89,0 \pm 9,1$  mmHg;  $P= 0,001$ ) e o mesmo foi observado no grupo controle ( $93,5 \pm 13,6$  vs  $80,4 \pm 12,1$  vs  $90,3 \pm 8,3$  mmHg;  $P=0,001$ ) (Tabela 3). Porém, sem diferença entre grupos. Ao analisar separadamente a pressão diastólica, foi encontrada diferença entre os grupos em T2 ( $46,2 \pm 13,9$  vs  $58,6 \pm 11,7$  mmHg;  $P= 0,03$ ).

Por outro lado, os valores de FC em T2 foram significativamente aumentados quando comparados com T1 e sete dias após a cirurgia (T3) ( $68,4 \pm 11,4$  vs  $103,8 \pm 17,0$  vs  $89,2 \pm 15,9$  bat/min;  $P= 0,001$ ) no grupo BIA e no no grupo controle ( $61,9 \pm 9,1$  vs  $101,9 \pm 13,0$  vs  $90,5 \pm 12,5$  bat/min,  $P= 0,001$ ) (Tabela 3).

A fração expirada de  $\text{CO}_2$  ( $\text{ETCO}_2$ ) mostrou-se similar entre os grupos ( $P= 0,809$ ) (Tabela 2). Houve diferença estatística em T3 em relação a T1 e T2 no grupo BIA ( $33,1 \pm 3,6$  vs  $33,1 \pm 3,2$  vs  $31,1 \pm 3,44$  mmHg;  $P= 0,004$ ) e no no grupo controle ( $34,7 \pm 4,9$  vs  $34,2 \pm 4$  vs  $33,0 \pm 3,1$  mmHg;  $P= 0,004$ ).



### 5.3 Parâmetros da Hemodinâmica Cerebral

Não houve diferença significativa, entre os hemisférios direito e esquerdo, nos valores das VFSC das artérias cerebrais médias. Por isso, foi realizada a média dos valores dos dois hemisférios cerebrais para as análises estatística dos dados. Não houve diferença estatisticamente significativa nas VFSC em ambos os grupos (Tabela 3). Foi encontrada diferença em T2 quando comparado a T1 e a T3 no grupo BIA ( $57,3 \pm 19,4$  vs  $74,0 \pm 21,6$  vs  $71,1 \pm 21,3$  cm/s;  $P = 0,001$ ) e no grupo controle ( $59,3 \pm 1,8$  vs  $74,7 \pm 17,5$  vs  $68,1 \pm 15,1$  cm/s;  $P = 0,001$ ).

Assim como VFSC, não houve diferença estatisticamente significativa nos valores do ARI entre os hemisférios direito e esquerdo. Realizado então a média dos valores do ARI dos dois hemisférios cerebrais para as análises estatística dos dados. Ao analisar os valores médios dos parâmetros pré-operatório (T1) da hemodinâmica encefálica não foi encontrada diferença entre os grupos (Tabela 3). O ARI pré-operatório no grupo BIA foi de  $5,5 \pm 1,9$  e no grupo controle foi de  $5,7 \pm 1,7$  ( $p = 0,978$ ) (Tabela 3). A resposta ao degrau da VFSC (Gráfico 2), que reflete o efeito de uma mudança repentina na PA, mostrou uma recuperação mais lenta em direção ao seu valor basal em T2, sugerindo pior AR dinâmica quando comparado com T1 e T3. Sem diferença entre grupo.

Quanto ao número de pacientes com AR comprometida ( $ARI < 4$ ) em T1, os grupos também foram homogêneos, 5 (15,1%) pacientes no GC e 7 (20,6%) pacientes no grupo BIA, essa diferença não é estatisticamente significava ( $P = 0,138$ ). Vinte e quatro horas após a cirurgia (T2), este

número aumentou de forma significativa em ambos os grupos, 17 (51,5%) pacientes no grupo controle e 18 (52,9%) no grupo BIA, entretanto sem diferença entre grupos (Tabela 3). Sete dias após a cirurgia (T3), 5 (15,1%) pacientes no grupo controle e 7 (20,5%) pacientes grupo BIA mantiveram AR dinâmica comprometida ( $p = 0,138$ ) (Tabela 3).

No grupo BIA, os valores de ARI em T2 foram significativamente reduzidos quando comparados com T1 e em T3 ( $5,5 \pm 1,9$  vs  $4,0 \pm 1,9$  vs  $5,7 \pm 2,0$ ;  $P = 0,001$ ). Assim como, no GC ( $5,7 \pm 1,7$  vs  $4,1 \pm 1,6$  vs  $5,7 \pm 1,6$ ;  $P = 0,001$ ). Entretanto, não houve diferença entre os grupos ( $P = 0,978$ ) (Tabela 3; Gráfico 1).

A resposta ao degrau da VFSC (Figura 8), que reflete o efeito de uma mudança súbita da pressão arterial, apresentou uma recuperação mais lenta para o seu valor inicial, em T2, sugerindo assim pior AR dinâmica quando comparado com T1 e T3. Sem diferença entre os grupos ( $P = 0,659$ ).

No grupo BIA, nove (26,5%) pacientes apresentaram onda de velocidade de fluxo sanguíneo cerebral reversa com o uso do dispositivo (Gráfico 2).

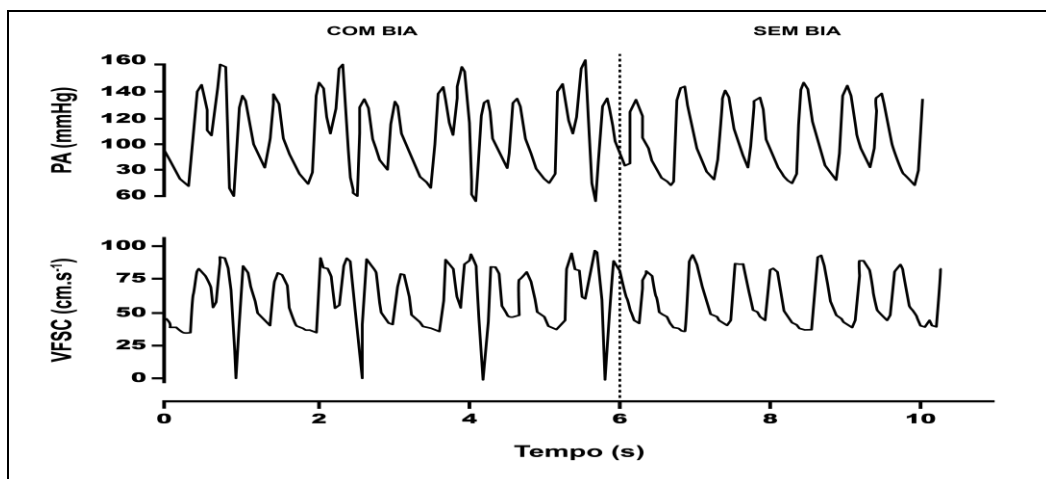
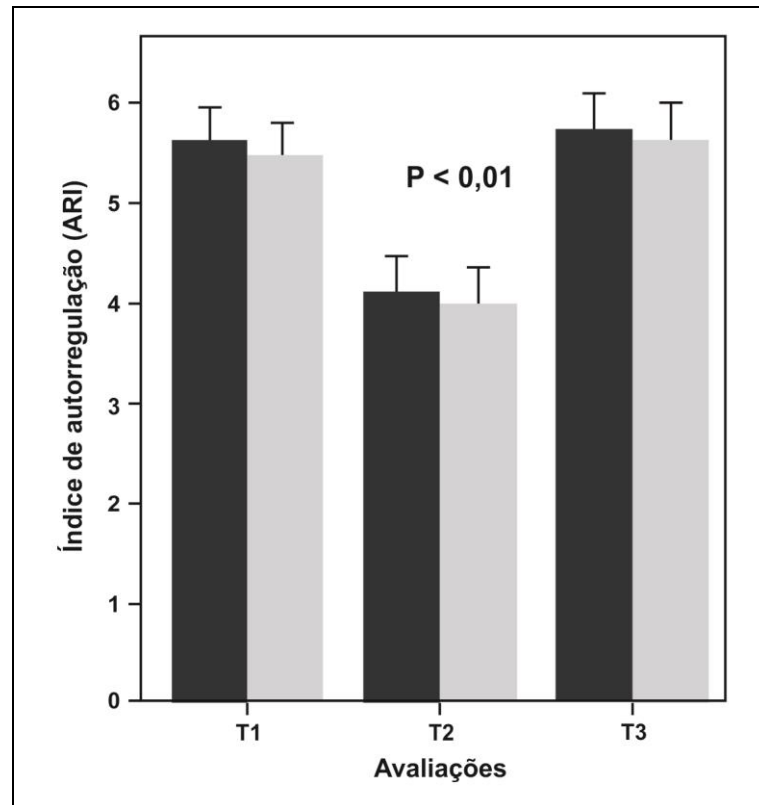
**Tabela 3 - Parâmetros da hemodinâmica sistêmica e encefálica dos pacientes incluídos no estudo**

Variável	BIA (N = 34)			CONTROLES (N = 33)			Valor P Efeito T1-T3
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	
EtCO <sub>2</sub> (mmHg)	33,1 ± 3,6	33,1 ± 3,2	31,1 ± 3,4*	34,7 ± 4,9	34,2 ± 4,0	33,0 ± 3,1*	0,004
PA média (mmHg)	91,1 ± 13,3	83,2 ± 13,4*	89,0 ± 9,1	93,5 ± 13,6	80,4 ± 12,1*	90,3 ± 8,3	< 0,001
Sistólica PA (mmHg)	132,9 ± 20,3	127,0 ± 23,6*	127,3 ± 18,3*	138,1 ± 22,7	128,2 ± 17,2*	125,8 ± 16,8*	0,007
Diastólica PA (mmHg)	67,9 ± 10,9	46,2 ± 13,9*	67,9 ± 8,7*	69,4 ± 10,7	58,6 ± 11,7*	70,7 ± 8,6*	< 0,001
FC (bpm)	68,4 ± 11,4	103,8 ± 17,0*	89,2 ± 15,9*	61,9 ± 9,1	101,9 ± 13,0*	90,5 ± 12,5*	< 0,001
ARI	5,5 ± 1,9	4,0 ± 1,9*	5,7 ± 2,0	5,7 ± 1,7	4,1 ± 1,6*	5,7 ± 1,6	< 0,001
ARI < 4 (n, %)	7 (20,6%)	18 (52,9%)*	7 (20,5%)	5 (15,1%)	17 (51,5%)*	4 (12,1%)	< 0,001
VFSC ACM (cm/s)	57,3 ± 19,4	74,0 ± 21,6*	71,1 ± 21,3*	59,3 ± 11,8	74,7 ± 17,5*	68,1 ± 15,1*	< 0,001

\* é o valor de P significativo para Análise de variância para medidas repetidas (ANOVA)

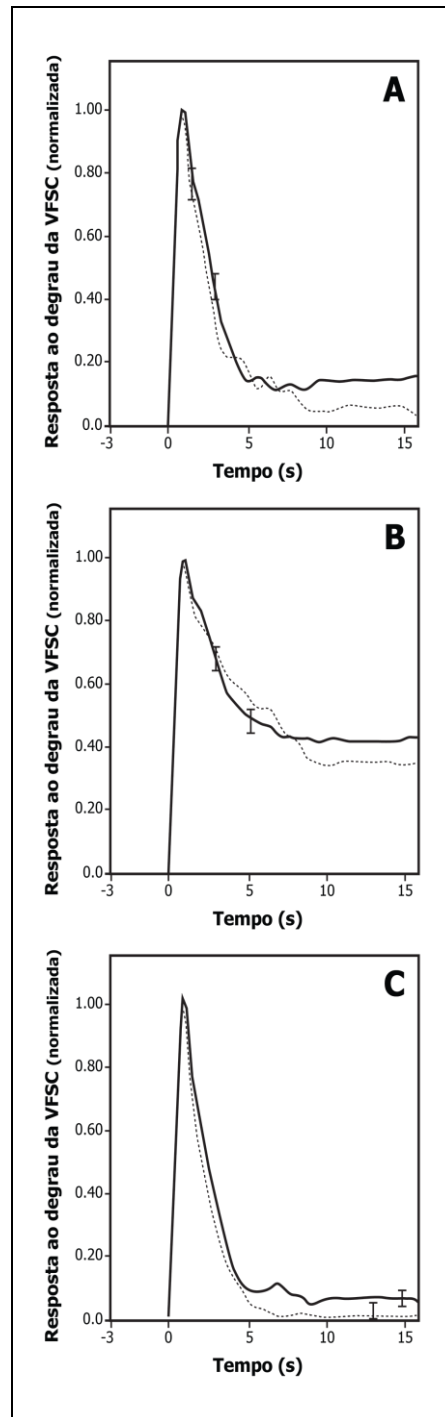
Valores expressos em média ± desvio padrão. EtCO<sub>2</sub> = fração expirada de CO<sub>2</sub>; PA = pressão arterial; FC = frequência cardíaca; VFSC = velocidade de fluxo sanguíneo cerebral; ACM = artéria cerebral média; ARI = índice de autoregulação; T1 = antes da cirurgia; T2 = 24h após a cirurgia; T3 = 7 dias após a cirurgia; BIA = Balão intra-aórtico

**Gráfico 1** Valores médios (erro padrão  $\pm 1$ ) do ARI para população de grupo controle (barra branca) e população de balão de contrapulsção intra-aórtico (barra preta), seguido do número de sessão correspondente antes da cirurgia (T1), 24h (T2), 7 dias após a cirurgia (T3)



**Figura 8** - Gravação contínua de PA e VFSC de um paciente do sexo masculino, 63 anos com o BIA 1:3. Linha tracejada mostra o momento de retirada do balão. PA, pressão arterial; VFSC, velocidade do fluxo sanguíneo cerebral; BIA, balão de contrapulsção intra-aórtico

Gráfico 2 - População média da resposta ao degrau da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (VFSC). Grupo de controle (linha pontilhada) e grupo balão intraórtico (linha contínua). (A) Antes da cirurgia, (B) 24h e (C) sete dias de cirurgia. Maior erro padrão  $\pm 1$  é representado no ponto de ocorrência



#### 5.4 Avaliação de *Delirium* Pós-Operatório

Foram diagnosticados 17 (25,0%) casos de *delirium* pós-operatório nos pacientes do estudo. Nove casos no grupo BIA e oito casos no GC (P= 0,834) (Tabela 4).

Ao analisar os pacientes que apresentaram *delirium* observou-se relação significativa com a AR dinâmica. Pacientes que apresentaram *delirium* tiveram ARI reduzido quando comparado aos que não tiveram *delirium* nos três tempos; T1 ( $5,9 \pm 1,5$  vs  $4,8 \pm 1,9$ ; P= 0,021), em T2 ( $4,3 \pm 1,5$  vs  $3,1 \pm 1,8$ ; P= 0,010) e em T3 ( $5,9 \pm 1,5$  vs  $4,5 \pm 2,4$ ; P= 0,031). Ao avaliar AR dinâmica comprometida (ARI < 4) após a cirurgia cardíaca, encontrou-se relação significativa com os pacientes que apresentaram *delirium*. Dos 17 pacientes que apresentaram *delirium*, 13 apresentaram ARI < 4 em T2 (P= 0,041). Em T3 apenas 14 (20,0%) pacientes dos 67 mantiveram AR comprometida, entretendo nove desses pacientes apresentaram *delirium* (P= 0,001).

Na análise univariada dos casos, foram observadas VFSC reduzidas em T2 ( $78,2 \pm 21,5$  vs  $62,6 \pm 17,4$ ; P=0,004) e em T3 ( $72,9 \pm 17,6$  vs  $58,4 \pm 18,9$ ; P= 0,005) (Tabela 5). Além disso, observou-se relação significativa com o estado cognitivo prévio do paciente, através da escala de MoCa pré-operatória (P= 0,013) e com a idade (P= 0,035) (Tabela 5 e 6).

Na análise multivariada tendo como variável dependente o *delirium*, três variáveis foram evidenciadas como preditoras: ARI em T1 e T2, MOCA em T1 e T2 e VFSC em T2 (Tabela 7).

**Tabela 4 - Avaliação da incidência de delirium, de declínio neurocognitivo e acidente vascular cerebral isquêmico nos pacientes incluídos no estudo**

Variável	BIA (N =34)	Controle (N = 33)	p-value
Delirium (n, %)	9 (26,5%)	8 (24,2%)	0,834
AVCi (n, %)	1 (3,0)	1 (2,9%,)	1,000
Antes da cirurgia (T1)			
MoCA	21 [18 - 24]	21 [5 - 25]	0,667
MoCA < 26 (n, %)	30 (88,2%)	28 (84,8%)	1,000
MMSE	25 [23 - 28,5]	25 [23 - 28,5]	0,632
MMSE ≤ 24 (n, %)	13 (39,4%)	14 (42,4%)	1,000
Depois da cirurgia (T3)			
	<b>(N = 24)</b>	<b>(N = 27)</b>	
MoCA	24,0 [20,2 - 25,0]	20,0 [17 - 24,0]	0,079
MoCA < 26 (n, %)	19 (79,16%)	22 (81,5%)	1,000
MMSE	28,0 [25,2 - 29,0]	26 [23,0 - 29,0]	0,216
MMSE ≤ 24 (n, %)	4 (16,7%)	11 (40,74%)	0,073

MoCA = *Montreal Cognitive Assessment*; BIA = balão intraórtico; T1 = antes da cirurgia; T2 = 24h após a cirurgia; MMSE = *Mini Mental State Examination*; AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico.

**Tabela 5 - Análise univariada da ocorrência de delirium nos pacientes incluídos no estudo**

Variáveis	CAM ICU - (N=50)	CAM ICU + (N=17)	P
Masculino (n, %)	38 (78,0%)	13 (76,5%)	1,000
Idade, anos	63 ± 10	68 ± 7	0,035
<b>Fator de risco</b>			
FEVE (%)	40 [35 - 40]	40 [40 - 45]	0,293
EuroSCORE	5 [3 - 6]	6 [4 - 7]	0,121
Escolaridade (anos)	6 [2 - 10]	5 [1 - 8]	0,127
MoCA pré-operatório	21,5 ± 4,1	18,3 ± 5,2	0,013
MMSE pré-operatório	26 [23 - 29]	23 [18,5 - 23]	0,228
MoCA pós-operatório	21,6 ± 4,1	19,0 ± 6,3	0,127
MMSE pós-operatório	28 [25 - 29]	23 [18,5 - 23]	0,275
Fibrilação atrial (n, %)	4 (8,0%)	1 (5,9%)	1,000
Infarto agudo do miocárdio prévio (n, %)	41 (82,0%)	14 (82,3%)	0,643
Hipertensão (n, %)	38 (76,0%)	15 (88,2%)	0,240
Doença vascular periférica (n, %)	6 (12,0%)	1 (5,9%)	0,669
Tabagismo (n, %)	14 (28,0%)	2 (11,8%)	0,322
Tabagismo prévio > 6meses (n, %)	23 (46,0%)	9 (5,2%)	0,621
Dislipidemia (n, %)	37 (74,0%)	9 (52,9%)	0,106
Diabetes (n, %)	22 (44,0%)	11 (67,7%)	0,140
AVCi prévio (n, %)	4 (8,0%)	1 (5,9%)	1,000
Obesidade (IMC >30kg/m <sup>2</sup> ) (n, %)	7 (14,0%)	3 (17,6%)	0,706
Lesão de TCE >50% (n, %)	14 (28,0%)	7 (41,2%)	0,312
Doença valvar (n, %)	7 (14,0%)	2 (11,8%)	1,000
<b>Medicação</b>			
IECA/ BRA (n, %)	40 (80,0%)	10 (58,8%)	0,110
Beta bloqueador (n, %)	40(80,0%)	14 (82,4%)	1,000
<b>Cirurgia</b>			
RM + valva (n, %)	2 (4,0%)	1 (5,9%)	0,591
Tempo de CEC (min)	93,9 ± 29	88,2 ± 22	0,048
BIA (n, %)	25 (50,0%)	9 (52,9%)	1,000

CAM-ICU = *Confusion Assessment Method for the ICU*; MoCA = *Montreal Cognitive Assessment*; MMSE = *Mini Mental State Examination*. FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; EuroSCORE = *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; IAM = infarto agudo do miocárdio; AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico; TCE = tronco coronária esquerda; IECA = Inibidores de enzima conversora de angiotensina; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; RM = revascularização miocárdica; CEC = circulação extracorpórea; BIA = balão intra aórtico.



**Tabela 6 - Análise univariada dos parâmetros hemodinâmicos da ocorrência de delirium nos pacientes incluídos no estudo**

Variável	CAM ICU - N= 50	CAM ICU + N= 17	P
<b>Antes da cirurgia (T1)</b>			
ETCO <sub>2</sub> (mmHg)	33,9 ± 4,5	33,6 ± 3,6	0,819
PAM (mmHg)	92,2 ± 13,2	92,6 ± 14,5	0,900
FC (bpm)	64,0 ± 10,8	68,6 ± 10,3	0,126
VFSC ACM (cm/s)	60,3 ± 15,4	54,6 ± 14,3	0,183
ARI	5,9 ± 1,5	4,8 ± 1,9	0,021
ARI < 4 (n, %)	7 (14,0%)	6 (35,3%)	0,077
<b>24h após cirurgia (T2)</b>			
ETCO <sub>2</sub> (mmHg)	33,2 ± 3,5	34,9 ± 4,4	0,105
PAM (mmHg)	81,4 ± 12,0	83,2 ± 15,2	0,608
FC (bpm)	102,7 ± 14,16	103,2 ± 18,0	0,915
ARI	4,3 ± 1,5	3,1 ± 1,8	0,010
ARI < 4 (n, %)	24 (48,0%)	13 (76,5%)	0,041
VSFC ACM (cm/s)	78,2 ± 21,5	62,6 ± 17,4	0,004
<b>7 dias após a cirurgia (T3)</b>			
ETCO <sub>2</sub> (mmHg)	31,9 ± 3,4	32,3 ± 3,5	0,684
PAM (mmHg)	89,0 ± 8,5	91,5 ± 9,2	0,309
FC (bpm)	89,0 ± 13,7	92,1 ± 15,7	0,450
ARI	5,9 ± 1,5	4,5 ± 2,4	0,031
ARI < 4 (n, %)	5 (10,0%)	9 (52,9%)	0,001
VFSC ACM (cm/s)	72,9 ± 17,6	58,4 ± 18,9	0,005

ETCO<sub>2</sub> = fração expirada de CO<sub>2</sub>. PAM = pressão arterial média, FC = frequência cardíaca; VFSC = velocidade de fluxo sanguíneo cerebral; ACM = artéria cerebral média; ARI = índice de autorregulação.

**Tabela 7 - Regressão logística multivariada da ocorrência de delirium nos pacientes incluídos no estudo**

Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	ODDS RATIO	IC 95%	P
<b>Antes da cirurgia (T1)</b>					
MoCA	-0,158	0,069	0,854	0,746 - 0,978	0,022
ARI	-0,377	0,178	0,686	0,483 - 0,973	0,034
Constant	4,097				
<b>24h após a cirurgia (T2)</b>					
MoCA	-0,241	0,085	0,786	0,665 - 0,929	0,005
ARI	-0,068	0,023	0,493	0,291 - 0,835	0,003
VFSC ACM (cm/s)	-0,707	0,269	0,934	0,892 - 0,977	0,009
Constant	11,128				

MoCA = *Montreal Cognitive Assessment*; ARI = índice de autorregulação T2 = 24h após a cirurgia; T3 = 7 dias após a cirurgia; VFSC = velocidade de fluxo sanguíneo cerebral; ACM D = artéria cerebral media direita; ACM E = artéria cerebral media esquerda; IC = intervalo de confiança.

## 5.5 Avaliação Neurocognitiva

Quanto às características neurocognitivas, não foram evidenciadas diferenças entre os grupos antes da cirurgia (Tabela 4). O escore da escala MoCA foi de 21 [18 - 24] para o grupo BIA e 21 [5 - 25] para o GC (P= 0,667). O número de pacientes com CCL foi semelhante em ambos grupos (30 vs 28; P= 1,000). Na escala MMSE, os grupos também foram semelhantes quanto ao escore pré-operatório (25 [23 - 28.5] vs 25 [23 - 28.5]; P= 0,632). O número de pacientes com CCL através da escala MMSE, foi de 13 (39,4%) pacientes no grupo BIA e 13 pacientes no GC (39,4%) (P= 1,000).

Seis meses após a cirurgia, 24 (70,6 %) pacientes retornaram para avaliação neurocognitiva no grupo BIA e 27 (81,8%) no GC. Não foram evidenciadas diferenças entre os grupos em ambas escalas pós-operatória, assim como no número de pacientes com CCL (Tabela 4).

### **5.6 Acidente Vascular Cerebral Pós-Operatório**

O grupo BIA e o grupo controle apresentaram incidência semelhante de AVCi 30 dias após a cirurgia cardíaca. Apenas um paciente no grupo BIA (3,0) e um paciente no grupo controle (2,9%) ( $P=1,00$ ) apresentaram essa complicação neurológica (Tabela 4).

## **6 DISCUSSÃO**

Em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca de revascularização do miocárdio, o balão intra-aórtico não alterou a hemodinâmica encefálica. Além disso, o BIA não foi associado a maior incidência de *delirium* pós-operatório, acidente vascular cerebral isquêmico ou declínio cognitivo. Em 24 horas após a cirurgia, demonstrou-se que a autorregulação cerebral dinâmica foi reduzida, recuperando-se na maioria dos pacientes sete dias após. Pacientes que apresentaram alteração da autorregulação cerebral tanto 24 h após a cirurgia como os que não apresentaram recuperação da mesma sete dias após apresentaram maior incidência de *delirium*.

Esse estudo é o primeiro a relatar avaliações seriadas da autorregulação dinâmica com o uso de DTC antes e durante e sete dias de pós-operatório em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, com e sem o uso do dispositivo BIA.

O presente estudo adiciona dados à literatura existente sobre efeitos do BIA na hemodinâmica cerebral. Desde sua introdução em 1960, o BIA se tornou o dispositivo de assistência circulatória mais utilizado<sup>175</sup>. Seu benefício na hemodinâmica sistêmica resulta da redução da pós-carga na sístole e aumento da perfusão coronária na diástole, resultando em incremento do débito cardíaco especialmente nos pacientes isquêmicos<sup>164</sup>.

Entretanto, os estudos prévios que avaliaram a hemodinâmica encefálica em pacientes com uso do BIA, tiveram resultados conflitantes. Pfluecke *et al.*<sup>165</sup> demonstraram em seu estudo que o uso do BIA aumenta o FSC, particularmente em pacientes com insuficiência cardíaca pré-existente. Em 2014, Yang *et al.*<sup>176</sup> avaliaram 12 pacientes que necessitaram de BIA e de membrana de oxigenação extracorpórea (ECMO) após a cirurgia cardíaca. Os resultados demonstraram que o BIA altera significativamente o FSC dos pacientes com ECMO e sugere que a associação do BIA diminui o FSC durante a situação de atordoamento do miocárdio, e um aumento do FSC em fase de recuperação cardíaca.

Por outro lado, em concordância com os achados do presente estudo, dois estudos em pacientes no perioperatório de cirurgia cardíaca demonstraram que apesar da alteração dos padrões de ondas da VFSC, o uso do BIA não altera a VFSC média<sup>168,169</sup>. No entanto, esses estudos citados anteriormente, não incluíram grupo controle para análise comparativa e a AR não foi avaliada.

Apenas um estudo prévio testou AR em pacientes com o uso de BIA, Bellapart *et al.*<sup>177</sup> avaliaram 20 pacientes em um estudo observacional e método *time-delay* entre a VSFC e BP. Apesar da heterogenicidade clínica dos pacientes quanto à indicação do uso do dispositivo, a falta de um grupo controle para análise comparativa e um método de avaliação de AR pouco robusta em comparação com a função de transferência e análise, os resultados sugeriam que o uso do BIA não altera a AR.

Este estudo contribui ainda para a literatura existente sobre anormalidades na hemodinâmica cerebral em cirurgia cardíaca. Alguns estudos avaliaram a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral e AR durante a cirurgia cardíaca, mas os efeitos sobre a AR dinâmica antes e depois de cirurgia cardíaca não foram relatados<sup>69,100,146,151,156</sup>. Estes estudos demonstraram que a AR pode estar prejudicada durante a cirurgia cardíaca. Os resultados deste estudo mostraram que este comprometimento pode ocorrer não só durante a cirurgia, mas também 24 horas após a cirurgia na maioria dos pacientes, e que após sete dias ocorre uma recuperação da AR.

Estudos anteriores demonstraram comprometimento da hemodinâmica cerebral e da AR em pacientes submetidos a cirurgia durante a CEC<sup>100,146,148</sup>. Em situações de hipotensão, alterações na AR pode contribuir para lesão cerebral isquêmica, assim e poderia explicar a associação do comprometimento da AR durante a CEC com AVCi perioperatório, doença renal aguda e mortalidade<sup>69,101,148,158,162</sup>.

Na literatura atual, estudos em cirurgia cardíaca apresentaram resultados conflitantes. Christiansen *et al.*<sup>152</sup> demonstraram que AR dinâmica permanece intacta até seis horas após a cirurgia cardíaca em oito pacientes. De acordo com Preisman *et al.*<sup>147</sup>, a AR dinâmica também não se altera 45 minutos após a cirurgia, baseado em 12 pacientes avaliados. Estes resultados podem ter sido influenciados pelo tamanho relativamente pequeno da amostra e a utilização da análise de função de transferência limitada a ganho e fase. Por outro lado, com base em um grupo de pacientes maior, Ono *et al.*<sup>101</sup> mostraram que a comprometimento da AR foi associada

com *delirium* pós-operatório, mas esse estudo a AR foi avaliada apenas durante a CEC. O presente estudo acrescenta à hipótese de que a AR dinâmica é prejudicada pela cirurgia cardíaca com CEC, mas também sugere que este comprometimento se mantém 24h após a cirurgia e há uma recuperação substancial após sete dias de pós-operatório. O maior número de pacientes avaliados e o uso do ARI, como um índice mais robusto de AR (incorporando todas as informações de ganho e fase), poderiam explicar os diferentes resultados obtidos em comparação com os outros estudos.

O *Delirium* é uma síndrome aguda da consciência e da atenção que tem um curso flutuante, extremamente comum após cirurgia cardíaca e está associado com alteração da função cognitiva, aumento da morbidade, tempo de internação e mortalidade<sup>32,178</sup>. Nesse estudo, a incidência de *delirium* pós-operatório foi de 25,4%, sem diferença entre os grupos. Essa incidência é reduzida em comparação com outros relatos na literatura que citam taxas de até 70% dos pacientes de alto risco após cirurgia cardíaca<sup>5</sup>. A taxa relativamente baixa de *delirium* pode ser atribuída a adesão às diretrizes cirúrgicas rigorosas e protocolos de cuidados pós-operatórios de enfermagem em no serviço. Por outro lado, o diagnóstico de *delirium* é baseado somente em sinais clínicos observados por enfermeiros e médicos através da escala CAM-ICU, este método já foi relatado previamente como método de baixa sensibilidade com possíveis casos de sub diagnóstico, em especial o tipo hipoativo de *delirium*<sup>30</sup>.

De interesse considerável é a constatação de que a ocorrência de *delirium* foi associada a ARI reduzidos significativamente quando comparado



com os pacientes que não apresentaram *delirium*, nos três tempos de avaliação. Ao realizar regressão logística nos pacientes que apresentaram *delirium*, ARI reduzidos em T1 e T2 mostraram-se preditor de *delirium*. A avaliação de parâmetros da hemodinâmica encefálica para identificar subgrupo de alto risco para desenvolvimento de *delirium* pode ser de extrema importância para prevenir essa complicação nessa população.

Os pacientes que tiveram *delirium* pós-operatório apresentaram menor VFSC em T2 e T3. Esta alteração na hemodinâmica encefálica está de acordo com dados já relatados em pacientes com diagnóstico de *delirium* sobreposto a demência<sup>42</sup>.

Alguns fatores já foram demonstrados como fatores de risco para *delirium*, como AVCi prévio, idade e função cognitiva<sup>26,27,179</sup>. Apenas cinco pacientes tinham antecedente de AVCi (Tabela 2), sem diferença estatística entre os grupos. Porém, encontrou-se associação com idade e função cognitiva através da escala de MoCA nos pacientes que apresentaram *delirium*.

Os resultados do presente estudo para o teste MoCA pré-operatório estão de acordo com observações anteriores, mostrando que o declínio cognitivo pré-existente é um fator de risco para *delirium* pós-operatório<sup>26,27</sup>.

Seis meses após a cirurgia não foi observada redução nos escores das escalas cognitivas, e não foram evidenciadas diferenças entre os grupos em ambas escalas pós-operatória. Apesar da prevalência de declínio cognitivo pós-operatório ser cerca de 25% a 50%, já foi demonstrada que a disfunção neurocognitiva após a cirurgia cardíaca tem um curso evolutivo em relação ao tempo e algumas literaturas já relataram que uma grande

proporção de pacientes retomam o nível da função cognitiva pré-operatório após 3 meses da cirurgia<sup>47,48</sup>.

O AVCi pós-operatório continua sendo uma das mais debilitantes e devastadoras complicações da cirurgia cardíaca. Em pacientes que apresentam AVCi no pós-operatório, a mortalidade intra-hospitalar aumenta de 4% para 38%<sup>54</sup>. Quando os pacientes sobrevivem, ocorre: um aumento significativo de morbidade, aumento da permanência na UTI, um maior tempo de internação hospitalar e conseqüentemente um aumento importante nos custos do sistema de saúde. Na cirurgia de RM isolada, o AVCi pós-operatório ocorre cerca de 1% a 5%. Neste estudo, a incidência de AVCi, 30 dias após a cirurgia, foi de acordo com a literatura e não houve diferença entre os grupos. Devido ao reduzido número de casos não se pode fazer correlações com os achados da hemodinâmica encefálica.

Este estudo tem algumas limitações. Primeiro, os grupos não foram homogêneos quanto a dois fatores de riscos prévios. Um número maior de pacientes no grupo BIA teve antecedentes de IAM e no grupo controle, houve um maior número de pacientes dislipidêmicos. A literatura sobre a influência dessas duas patologias na dinâmica encefálica é escassa. Entretanto, os grupos foram homogêneos em relação a outros fatores que sabidamente podem influenciar na dinâmica encefálica, como fração de ejeção. Estudos anteriores demonstraram que o FSC é reduzido em pacientes com insuficiência cardíaca, em comparação com a população normal<sup>180-182</sup> e um estudo publicado recentemente demonstrou que a autorregulação cerebral é comprometida em pacientes com insuficiência cardíaca

isquêmica<sup>70</sup>. Os grupos do presente estudo também foram homogêneos em relação ao número de pacientes com diabetes. Apesar da literatura ser controversa nesse tema, um estudo recente reportou que diabetes altera a AR em repouso e durante o exercício<sup>183</sup>.

Segundo, o DTC não pode fornecer medições absolutas de FSC. O uso do DTC como um substituto baseia-se no pressuposto de que o diâmetro da ACM permanece aproximadamente constante. Isto é susceptível de ocorrer durante as medições basais de 5 minutos obtidas em repouso<sup>184</sup>. No entanto, diferenças no ângulo de insonação, a possibilidade de outras artérias do que a ACM serem insonadas, e as diferenças anatômicas inter-sujeito, incluindo a permeabilidade acústica de janelas temporais são fatores que devem ser considerados como potenciais limitações. Apesar disto, a alta resolução temporal do DTC é fundamental para permitir a análise das respostas transitórias das VFSC às mudanças espontâneas da pressão arterial<sup>71,185</sup>.

Terceiro, a falta de informação sobre a prevalência da doença da artéria carótídea (DAC) nos pacientes deste estudo é também uma limitação. Vários estudos têm mostrado que tanto o ARI e a fase da função de transferência estão alterados em pacientes com doença da artéria carótida<sup>83</sup>. Nenhum dos pacientes estudados tinham sintomas de DAC avançada, mas não foi possível excluir a possibilidade de que os valores de ARI possam ter sido influenciados pela presença de DAC assintomática. Além disso, trata-se de um estudo prospectivo com avaliações seriadas do mesmo paciente, diminuindo assim o viés de confusão.

Finalmente, a falta de uma avaliação cognitiva do paciente por um psiquiatra ou neuropsicólogo na avaliação de *delirium* é uma limitação importante a ser reconhecida. Entretanto, o diagnóstico de *delirium* foi realizado por uma enfermeira treinada, que desconhecia os dados da hemodinâmica encefálica do paciente.

## **7 CONCLUSÕES**

O uso profilático do balão intra-aórtico de contra-pulsção em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica não altera a hemodinâmica encefálica. Além disso, o balão intra-aórtico não resulta em aumento das complicações neurológicas pós-operatórias.

O presente estudo também demonstrou que a autorregulação cerebral dinâmica encontra-se alterada na maioria dos pacientes 24h após a cirurgia com e sem uso do dispositivo. Essa alteração da autorregulação assim como a não-recuperação da mesma em sete dias foram associadas à ocorrência de *delirium*.

## **8 ANEXOS**

## Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

<b>HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP</b>	
<b>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	
(versão 1.0 de 05/12/13)	
<b>DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL</b>	
1. NOME: .....	
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: .....	SEXO: .M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....	
ENDEREÇO .....	Nº .....
APTO: .....	
BAIRRO: .....	
CIDADE .....	
CEP:.....	TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL .....	
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....	
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: .....	SEXO: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....	
ENDEREÇO:.....	Nº.....
APTO: .....	
BAIRRO:.....	
CIDADE:.....	
CEP:.....	TELEFONE: DDD (.....)
<b>DADOS SOBRE A PESQUISA</b>	
1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E VELOCIDADE DO FLUXO CEREBRAL COM DOPPLER TRANSCRANIANO EM PACIENTES SUBMETIDOS À REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA HÍBRIDA VERSUS CIRÚRGICA	
PESQUISADOR(A) : Ludhmila Abrahão Hajjar	
CARGO/FUNÇÃO: médica assistente	INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 103034
UNIDADE DO HCFMUSP: <b>INSTITUTO DO CORAÇÃO</b>	
PESQUISADOR(A) : Juliana Caldas Ribeiro	
CARGO/FUNÇÃO: médica	INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 140342
UNIDADE DO HCFMUSP: <b>INSTITUTO DO CORAÇÃO</b>	
2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:	
RISCO MÍNIMO <input type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO <input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO <input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MAIOR <input type="checkbox"/>
3. DURAÇÃO DA PESQUISA : <b>Cinco anos</b>	
Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____	
.....	



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Você foi aceito em participar do estudo Revascularização miocárdica híbrida versus cirúrgica em pacientes com doença aterosclerótica multiarterial: estudo prospectivo e randomizado e essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária nesse subestudo, que tem como objetivo avaliar e comparar a qualidade e a velocidade do fluxo de sangue no cérebro com o ajuda de um aparelho chamado doppler transcraniano, nos pacientes que realizaram essas diferentes técnicas de cirurgia cardíaca.

O doppler transcraniano é um ultrassom, realizado pelo médico, e serve para avaliar o fluxo de sangue para o cérebro através de um aparelho colocado no couro cabeludo. É um método rápido e seguro e não-invasivo. O exame será realizado em três momentos: antes da cirurgia, durante a cirurgia e 24 horas após o término da cirurgia.

Antes da cirurgia e 24 horas após a cirurgia será aplicado um questionário para avaliar a memória, o seu nível de atenção e grau de entendimento. E depois da alta hospitalar, vamos entrar em contato telefônico com o senhor(a) em 30 dias e 6 meses para aplicar o mesmo questionário.

A realização do exame e dos questionários não traz riscos adicionais.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar e a Dra Juliana Caldas Ribeiro que pode ser encontradas no endereço Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44, Cerqueira César, São Paulo, SP, Telefone(s) (11) 2661-5560 e 2661-5012. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovidio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: [cappesq@hcnet.usp.br](mailto:cappesq@hcnet.usp.br)

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.



As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros, não sendo divulgados dados pessoais de nenhum paciente. Você terá o direito de ser informado sobre os resultados do estudo, quando forem de conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_



## Anexo B - Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP	
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>		
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>		
<b>Título da Pesquisa:</b> BALÃO DE CONTRAPULSAÇÃO INTRA-AÓRTICO ELETIVO EM PACIENTES DE ALTO RISCO SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO		
<b>Pesquisador:</b> Ludhmila Abrahão Hajjar		
<b>Área Temática:</b>		
<b>Versão:</b> 2		
<b>CAAE:</b> 22491913.7.0000.0068		
<b>Instituição Proponente:</b> Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP		
<b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio		
<b>DADOS DO PARECER</b>		
<b>Número do Parecer:</b> 835.731		
<b>Data da Relatoria:</b> 01/10/2014		
<b>Apresentação do Projeto:</b>		
O objetivo do presente estudo é avaliar, através de um estudo clínico prospectivo e randomizado, a eficácia e a segurança do BIA eletivo pré-operatório em pacientes de alto risco submetidos a cirurgia cardíaca. Serão incluídos 181 pacientes no estudo. Os pacientes serão randomizados numa proporção 1:1 para o grupo balão intra-aórtico ou grupo controle.		
<b>Objetivo da Pesquisa:</b>		
Comparar a incidência de morbidade grave em 30 dias após a operação para os pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico em uso ou não do balão de contra-pulsção: necessidade de reoperação por qualquer razão, acidente vascular encefálico (AVE), insuficiência renal aguda (IRA), infecção de ferida esternal profunda (mediastinite) e tempo de ventilação mecânica prolongada (>24 horas).		
<b>Avaliação dos Riscos e Benefícios:</b>		
O uso do balão intra-aórtico no pré-operatório, em pacientes de alto risco, reduz a ocorrência de complicações (evento combinado) em 30 dias. Os riscos de complicações graves (acidente vascular cerebral, complicação vascular significativa e óbito) são relativamente baixos, mas depende da		
<b>Endereço:</b> Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar		
<b>Bairro:</b> Cerqueira Cesar <b>CEP:</b> 05.403-010		
<b>UF:</b> SP <b>Município:</b> SAO PAULO		
<b>Telefone:</b> (11)2661-7585 <b>Fax:</b> (11)2661-7585 <b>E-mail:</b> cappesq.adm@hc.fm.usp.br		

## Anexo C - Instrumento de Coleta de Dados

FICHA PROTOCOLO IABCS- DTC							
Nome _____				RG _____			
Codinome _____				Idade _____			
Arquivo _____		DN _____		data exame: _____			
Peso _____ kg	Alt _____	Data da cirurgia ____/____/____					
PA _____ X _____	SVO2 _____	DC _____		T: _____			
HB/ HT _____		ph/ PCO2 _____ / _____					
ACM D _____ X _____	IR _____		IP _____				
ACM E _____ x _____	IR _____		IP _____				
+ AUTOREGULAÇÃO (Início: _____ Término: _____)							
BASAL	O2	FC	CO2	FR	DC	PAS	PAD
Início							
1' basal							
2' basal							
3' basal							
HG	O2	FC	CO2	FR	DC	PAS	PAD
Início							
1' basal							
1' hg							
2' hg							
3' hg							
1' rec							

## **9 REFERÊNCIAS**

1. Newman MF, Mathew JP, Grocott HP, Mackensen GB, Monk T, Welsh-Bohmer KA, Blumenthal JA, Laskowitz DT, Mark DB. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet Lond Engl.* 2006; 368(9536):694-703.
2. Scolletta S, Taccone FS, Donadello K. Brain injury after cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2015; 81(6):662-77.
3. Cropsey C, Kennedy J, Han J, Pandharipande P. Cognitive Dysfunction, Delirium, and Stroke in Cardiac Surgery Patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015; 19(4):309-17.
4. Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, White WD, Landolfo K, Reves JG, Laskowitz DT, Mark DB, Blumenthal JA; Neurologic Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesia Research Endeavors (CARE) Investigators of the Duke Heart Center. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke J Cereb Circ.* 2001; 32(12):2874-81.

5. Brown CH. Delirium in the cardiac surgical ICU. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014; 27(2):117-22.
6. Salazar JD, Wityk RJ, Grega MA, Borowicz LM, Doty JR, Petrofski JA, Baumgartner WA. Stroke after cardiac surgery: short- and long-term outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72(4):2.
7. Patel N, Minhas JS, Chung EML. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2015;2015: 370612.
8. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, Vincentiis C de, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 1999; 15(6):3.
9. Jr TBF, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL, Committee SND. A decade of change-risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73(2):90.

10. Baskett RJ, Ghali WA, Maitland A, Hirsch GM. The intraaortic balloon pump in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74(4):1276-87.
11. Jobs A, Thiele H. ESC guidelines 2015: Non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Herz.* 2015; 40(8):1027-33.
12. Landoni G, Pisano A, Lomivorotov V, Alvaro G, Hajjar L, Paternoster G, Nigro Neto C, Latronico N, Fominskiy E, Pasin L, Finco G, Lobreglio R, Azzolini ML, Buscaglia G, Castella A, Comis M, Conte A, Conte M, Corradi F, Dal Checco E, De Vuono G, Ganzaroli M, Garofalo E, Gazivoda G, Lembo R, Marianello D, Baiardo Redaelli M, Monaco F, Tarzia V, Mucchetti M, Belletti A, Mura P, Musu M, Pala G, Paltenghi M, Pasyuga V, Piras D, Riefolo C, Roasio A, Ruggeri L, Santini F, Székely A, Verniero L, Vezzani A, Zangrillo A, Bellomo R. Randomized Evidence for Reduction of Perioperative Mortality: An Updated Consensus Process. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 Aug 2;
13. Williams DO, Korr KS, Gewirtz H, Most AS. The effect of intraaortic balloon counterpulsation on regional myocardial blood flow and oxygen consumption in the presence of coronary artery stenosis in patients with unstable angina. *Circulation.* 1982; 66(3):593-7.



14. Scheidt S, Wilner G, Mueller H, Summers D, Lesch M, Wolff G, Krakauer J, Rubenfire M, Fleming P, Noon G, Oldham N, Killip T, Kantrowitz A. Intra-aortic balloon counterpulsation in cardiogenic shock. Report of a cooperative clinical trial. *N Engl J Med*. 1973; 288(19):979-84.
15. Dhaliwal AS, Chu D, Huh J, Ghadir M, Sansgiry S, Atluri P, LeMaire SA, Coselli JS, Bakaeen FG. Prognostic impact of intra-aortic balloon pump insertion before versus after cardiac surgical intervention in a veteran population. *Am J Surg*. 2009; 198(5):628-32.
16. Zangrillo A, Pappalardo F, Dossi R, Prima ALD, Sassone ME, Greco T, Monaco F, Musu M, Finco G, Landoni G. Preoperative intra-aortic balloon pump to reduce mortality in coronary artery bypass graft: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Lond Engl*. 2015; 19:1.
17. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990; 2(2):161-92.
18. Ma H, Guo ZN, Liu J, Xing Y, Zhao R, Yang Y. Temporal Course of Dynamic Cerebral Autoregulation in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2016; 47(3):674-81.
19. Panerai RB. Cerebral autoregulation: from models to clinical applications. *Cardiovasc Eng Dordr Neth*. 2008; 8(1):42-59.

20. Salinet AS, Panerai RB, Robinson TG. The longitudinal evolution of cerebral blood flow regulation after acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2014; 4(2):186-97.
21. Veen TR van, Panerai RB, Haeri S, Singh J, Adusumalli JA, Zeeman GG, Belfort MA. Cerebral autoregulation in different hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212(4):513.e7.
22. Zhang Y, Liu X, Steiner L, Smielewski P, Feen E, Pickard JD, Czosnyka M. Correlation Between Cerebral Autoregulation and Carbon Dioxide Reactivity in Patients with Traumatic Brain Injury. *Acta Neurochir*. 2016; 122:205-9.
23. Smith PK. Predicting and preventing adverse neurologic outcomes with cardiac surgery. *J Card Surg*. 2006; 21 Suppl 1:15.
24. 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(25):1857-63.
25. Dabrowski W, Rzecki Z, Pilat J, Czajkowski M. Brain damage in cardiac surgery patients. *Curr Opin Pharmacol*. 2012; 12(2):189-94.

- 
26. Veliz-Reissmuller G, Torres HA, Linden J van der, Lindblom D, Jonhagen ME. Pre-operative mild cognitive dysfunction predicts risk for post-operative delirium after elective cardiac surgery. *Aging Clin Exp Res.* 2007; 19(3):172-7.
  27. Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SK, Sellke FW, Khuri SF, Lipsitz LA, Ramlawi B, Levitsky S, Marcantonio ER. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation.* 2009; 119(2):229-36.
  28. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM Jr, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA; American College of Cardiology; American Heart Association. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation.* 2004; 110(14):340.
  29. Rudolph JL, Inouye SK, Jones RN, Yang FM, Fong TG, Levkoff SE, Marcantonio ER. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58(4):643-9.

30. Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, Katz KH, Jr LMC. Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med.* 2001; 161(20):2467-73.
31. 4th CHB, Laflam A, Max L, Lyman D, Neufeld KJ, Tian J, Shah AS, Whitman GJ, Hogue CW. The Impact of Delirium After Cardiac Surgical Procedures on Postoperative Resource Use. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101(5):1663-9.
32. Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA, Selnes OA, McKhann GM. Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality. *Ann Neurol.* 2010; 67(3):338-44.
33. 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(1):30-9.
34. Martin BJ, Buth KJ, Arora RC, Baskett RJ. Delirium: a cause for concern beyond the immediate postoperative period. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93(4):1114-20.
35. Rudolph JL, Jones RN, Rasmussen LS, Silverstein JH, Inouye SK, Marcantonio ER. Independent vascular and cognitive risk factors for postoperative delirium. *Am J Med.* 2007; 120(9):807-13.

36. Shadvar K, Baastani F, Mahmoodpoor A, Bilehjani E. Evaluation of the prevalence and risk factors of delirium in cardiac surgery ICU. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2013; 5(4):157-61.
37. Lin Y, Chen J, Wang Z. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *J Card Surg.* 2012; 27(4):481-92.
38. Otomo S, Maekawa K, Goto T, Baba T, Yoshitake A. Pre-existing cerebral infarcts as a risk factor for delirium after coronary artery bypass graft surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013; 17(5):799-804.
39. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol (Berl).* 2010; 119(6):737-54.
40. Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, Hauth S, Martin E, Verch M, Karck M, Kopitz J. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med.* 2010; 36(12):2081-9.
41. Kazmierski J, Banys A, Latek J, Bourke J, Jaszewski R. Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as markers of postoperative delirium: a prospective cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 2013; 17(2):R38.

42. Caplan GA, Lan Z, Newton L, Kvelde T, McVeigh C, Hill MA. Transcranial Doppler to measure cerebral blood flow in delirium superimposed on dementia. A cohort study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15(5):355-60.
43. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Pawelczyk T, Okonski P, Iwaszkiewicz A, Zaslonka J, Sobow T, Kloszewska I. Preoperative predictors of delirium after cardiac surgery: a preliminary study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2006; 28(6):536-8.
44. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke J Cereb Circ*. 1987; 18(4):700-7.
45. Dijk D van, Spoor M, Hijman R, Nathoe HM, Borst C, Jansen EW, Grobbee DE, de Jaegere PP, Kalkman CJ; Octopus Study Group. Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2007; 297(7):701-8.
46. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2012; 366(3):250-7.

47. Mullges W, Berg D, Schmidtke A, Weinacker B, Toyka KV. Early natural course of transient encephalopathy after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med.* 2000; 28(6):1808-11.
48. Selnes OA, Grega MA, Jr LMB, Royall RM, McKhann GM, Baumgartner WA. Cognitive changes with coronary artery disease: a prospective study of coronary artery bypass graft patients and nonsurgical controls. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(5):6.
49. Goto T, Baba T, Honma K, Shibata Y, Arai Y, Uozumi H, Okuda T. Magnetic resonance imaging findings and postoperative neurologic dysfunction in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72(1):137-42.
50. Gerriets T, Schwarz N, Bachmann G, Kaps M, Kloevekorn WP, Sammer G, Tschernatsch M, Nottbohm R, Blaes F, Schönburg M. Evaluation of methods to predict early long-term neurobehavioral outcome after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2010; 105(8):1095-101.
51. Jensen BO, Hughes P, Rasmussen LS, Pedersen PU, Steinbruchel DA. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Circulation.* 2006; 113(24):2790-5.

52. Rodriguez RA, Rubens FD, Wozny D, Nathan HJ. Cerebral Emboli Detected by Transcranial Doppler During Cardiopulmonary Bypass Are Not Correlated With Postoperative Cognitive Deficits. *Stroke*. 2010; 41(10):2229-35.
53. Patel N, Horsfield MA, Banahan C, Janus J, Masters K, Morlese J, Egan V, Chung EM. Impact of perioperative infarcts after cardiac surgery. *Stroke J Cereb Circ*. 2015; 46(3):680-6.
54. Messe SR, Acker MA, Kasner SE, Fanning M, Giovannetti T, Ratcliffe SJ, Bilello M, Szeto WY, Bavaria JE, Hargrove WC 3rd, Mohler ER 3rd, Floyd TF; Determining Neurologic Outcomes from Valve Operations (DeNOVO) Investigators. Stroke after aortic valve surgery: results from a prospective cohort. *Circulation*. 2014; 129(22):2253-61.
55. Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med*. 2007; 356(7):706-13.
56. Tarakji KG, 3rd JFS, Bhudia SK, Batizy LH, Blackstone EH. Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *JAMA*. 2011; 305(4):381-90.
57. Bucarius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Onnasch JF, Metz S, Falk V, Mohr FW. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75(2):472-8.



- 
58. McKhann GM, Grega MA, Jr LMB, Baumgartner WA, Selnes OA. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. *Stroke J Cereb Circ.* 2006; 37(2):562-71.
  59. Aries MJH, Elting JW, De J, Kremer BPH, Vroomen PCAJ. Cerebral autoregulation in stroke: A review of transcranial doppler studies. *Stroke.* 2010; 41(11):2697-704.
  60. Lahtinen J, Biancari F, Salmela E, Mosorin M, Satta J, Rainio P, Rimpiläinen J, Lepojärvi M, Juvonen T. Postoperative atrial fibrillation is a major cause of stroke after on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77(4):1241-4.
  61. Hogue CW, Murphy SF, Schechtman KB, Davila-Roman VG. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation.* 1999; 100(6):642-7.
  62. Linden J van der, Hadjinikolaou L, Bergman P, Lindblom D. Postoperative stroke in cardiac surgery is related to the location and extent of atherosclerotic disease in the ascending aorta. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38(1):131-5.

63. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Stump DA, Reboussin DM, Legault C. Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study. *Ann Thorac Surg.* 1995; 59(5):1304-7.
64. Hueb W, Lopes NH, Pereira AC, Hueb AC, Soares PR, Favarato D, Vieira RD, Lima EG, Garzillo CL, Paulitch Fda S, César LA, Gersh BJ, Ramires JA. Five-year follow-up of a randomized comparison between off-pump and on-pump stable multivessel coronary artery bypass grafting. The MASS III Trial. *Circulation.* 2010; 122(11 Suppl):48.
65. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl.* 2002; 359(9313):1194-9.
66. Møller CH, Perko MJ, Lund JT, Andersen LW, Kelbaek H, Madsen JK, Winkel P, Gluud C, Steinbrüchel DA. No major differences in 30-day outcomes in high-risk patients randomized to off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: the best bypass surgery trial. *Circulation.* 2010; 121(4):498-504.

- 
67. Nathoe HM, Dijk D van, Jansen EW, Suyker WJ, Diephuis JC, Boven WJ van, WJ, de la Rivière AB, Borst C, Kalkman CJ, Grobbee DE, Buskens E, de Jaegere PP; Octopus Study Group. A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2003; 348(5):394-402.
68. Raja SG, Berg GA. Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on systemic inflammation: current best available evidence. *J Card Surg*. 2007; 22(5):445-55.
69. Ono M, Joshi B, Brady K, Easley RB, Zheng Y, Brown C, Baumgartner W, Hogue CW. Risks for impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass and postoperative stroke. *Br J Anaesth*. 2012; 109(3):391-8.
70. Caldas JR, Panerai RB, Haunton VJ, Almeida JP, Ferreira GSR, Camara L, Nogueira RC, Bor-Seng-Shu E, Oliveira ML, Groehs RR, Ferreira-Santos L, Teixeira MJ, Galas FR, Robinson TG, Jatene FB, Hajjar LA. Cerebral blood flow autoregulation in ischemic heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016 Dec 7;ajpregu.00361.2016.
71. Panerai RB, White RP, Markus HS, Evans DH. Grading of cerebral dynamic autoregulation from spontaneous fluctuations in arterial blood pressure. *Stroke J Cereb Circ*. 1998; 29(11):2341-6.

- 
72. Budohoski KP, Czosnyka M, Smielewski P, Varsos GV, Kasprówicz M, Brady KM, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Monitoring Cerebral Autoregulation After Subarachnoid Hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2016; 122:199-203.
  73. Brown AM, Ransom BR. Astrocyte glycogen and brain energy metabolism. *Glia.* 2007; 55(12):1263-71.
  74. Van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM, Secher NH. Syncope, cerebral perfusion, and oxygenation. *J Appl Physiol Bethesda Md.* 1985. 2003; 94(3):833-48.
  75. Smith BA, Clayton EW, Robertson D. Experimental arrest of cerebral blood flow in human subjects: the red wing studies revisited. *Perspect Biol Med.* 2011; 54(2):121-31.
  76. Baumbach GL, Heistad DD. Regional, segmental, and temporal heterogeneity of cerebral vascular autoregulation. *Ann Biomed Eng.* 1985; 13(3-4):303-10.
  77. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev.* 1998; 78(1):53-97.
  78. Andresen J, Shafi NI, Jr RMB. Endothelial influences on cerebrovascular tone. *J Appl Physiol Bethesda Md.* 1985. 2006; 100(1):318-27.

79. Haydon PG, Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. *Physiol Rev.* 2006; 86(3):1009-31.
80. Panerai RB. System identification of human cerebral blood flow regulatory mechanisms. *Cardiovasc Eng Int J.* 2004; 4(1):59-71.
81. Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol.* 2014; 592(5):841-59.
82. Roy CS, Sherrington CS. On the Regulation of the Blood-supply of the *Brain.* *J Physiol.* 1890 Jan;11(1-2):158.17.
83. Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans-a review of measurement methods. *Physiol Meas.* 1998; 19(3):305-38.
84. Giller CA, Mueller M. Linearity and non-linearity in cerebral hemodynamics. *Med Eng Phys.* 2003; 25(8):633-46.
85. Panerai RB, Eames PJ, Potter JF. Multiple coherence of cerebral blood flow velocity in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 291(1):H251-259.

86. Cavus E, Bein B, Dorges V, Stadlbauer KH, Wenzel V, Steinfath M, Hanss R, Scholz J. Brain tissue oxygen pressure and cerebral metabolism in an animal model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2006; 71(1):97-106.
87. Ackerman RH. Cerebral blood flow and neurological change in chronic heart failure. *Stroke J Cereb Circ*. 2001; 32(11):2462-4.
88. Bowton DL, Bertels NH, Prough DS, Stump DA. Cerebral blood flow is reduced in patients with sepsis syndrome. *Crit Care Med*. 1989; 17(5):399-403.
89. Schramm P, Klein KU, Falkenberg L, Berres M, Closhen D, Werhahn KJ, Hanss R, Scholz J. Impaired cerebrovascular autoregulation in patients with severe sepsis and sepsis-associated delirium. *Crit Care Lond Engl*. 2012; 16(5):R181.
90. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 2010; 468(7321):232-43.
91. Zoppo GJ del. Inflammation and the neurovascular unit in the setting of focal cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2009; 158(3):972-82.

92. Koehler RC, Gebremedhin D, Harder DR. Role of astrocytes in cerebrovascular regulation. *J Appl Physiol Bethesda Md.* 1985. 2006; 100(1):307-17.
93. Rolfe DF, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev.* 1997; 77(3):731-58.
94. Anderson CM, Nedergaard M. Astrocyte-mediated control of cerebral microcirculation. *Trends Neurosci.* 2003; 26(7):5.
95. Boms N, Yonai Y, Molnar S, Rosengarten B, Bornstein NM, Csiba L, Olah L. Effect of smoking cessation on visually evoked cerebral blood flow response in healthy volunteers. *J Vasc Res.* 2010; 47(3):214-20.
96. Rosengarten B, Aldinger C, Kaufmann A, Kaps M. Comparison of visually evoked peak systolic and end diastolic blood flow velocity using a control system approach. *Ultrasound Med Biol.* 2001; 27(11):1499-503.
97. LASSEN NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev.* 1959; 39(2):183-238.
98. Taccone FS, Scolletta S, Franchi F, Donadello K, Oddo M. Brain perfusion in sepsis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013; 11(2):170-86.

99. Drummond JC. The lower limit of autoregulation: time to revise our thinking? *Anesthesiology*. 1997; 86(6):1431-3.
100. Hori D, Brown C, Ono M, Rappold T, Sieber F, Gottschalk A, Neufeld KJ, Gottesman R, Adachi H, Hogue CW. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium. *Br J Anaesth*. 2014; 113(6):1009-17.
101. Ono M, Arnaoutakis GJ, Fine DM, Brady K, Easley RB, Zheng Y, Brown C, Katz NM, Grams ME, Hogue CW. Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2013; 41(2):464-71.
102. Patel N, Panerai RB, Haunton V, Katsogridakis E, Saeed NP, Salinet A, Brodie F, Syed N, D'Sa S, Robinson TG. The Leicester cerebral haemodynamics database: normative values and the influence of age and sex. *Physiol Meas*. 2016; 37(9):1485-98.
103. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol*. 1902; 28(3):220-31.
104. Peterson EC, Wang Z, Britz G. Regulation of cerebral blood flow. *Int J Vasc Med*. 2011; 2011:823525.



105. Kirber MT, Jr JWW, Singer JJ. Stretch-activated ion channels in smooth muscle: a mechanism for the initiation of stretch-induced contraction. *Pflugers Arch.* 1988; 412(4):339-45.
106. Knot HJ, Nelson MT. Regulation of arterial diameter and wall  $[Ca^{2+}]$  in cerebral arteries of rat by membrane potential and intravascular pressure. *J Physiol.* 1998; 508 (Pt 1):199-209.
107. Moosmang S, Schulla V, Welling A, Feil R, Feil S, Wegener JW, Feil R, Feil S, Wegener JW, Hofmann F, Klugbauer N. Dominant role of smooth muscle L-type calcium channel Cav1.2 for blood pressure regulation. *EMBO J.* 2003; 22(22):6027-34.
108. Bevan JA, Hwa JJ. Myogenic tone and cerebral vascular autoregulation: the role of a stretch-dependent mechanism. *Ann Biomed Eng.* 1985; 13(3-4):281-6.
109. Davis MJ, Meininger GA, Zawieja DC. Stretch-induced increases in intracellular calcium of isolated vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol.* 1992; 263(4 Pt 2):1292.
110. Setoguchi M, Ohya Y, Abe I, Fujishima M. Stretch-activated whole-cell currents in smooth muscle cells from mesenteric resistance artery of guinea-pig. *J Physiol.* 1997; 501 (Pt 2)(Pt 2):343-53.

111. Davis MJ, Hill MA. Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. *Physiol Rev.* 1999; 79(2):387-423.
112. Cipolla MJ, McCall AL, Lessov N, Porter JM. Reperfusion decreases myogenic reactivity and alters middle cerebral artery function after focal cerebral ischemia in rats. *Stroke.* 1997; 28(1):176-80.
113. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 1999; 22(9):391-7.
114. Kontos HA, Wei EP, Raper AJ, Rosenblum WI, Navari RM, Patterson JL. Role of tissue hypoxia in local regulation of cerebral microcirculation. *Am J Physiol.* 1978; 234(5):H582-91.
115. Shima K. Hydrostatic brain edema: basic mechanisms and clinical aspect. *Acta Neurochir Suppl.* 2003; 86:17-20.
116. Ide K, Eliasziw M, Poulin MJ. Relationship between middle cerebral artery blood velocity and end-tidal PCO<sub>2</sub> in the hypocapnic-hypercapnic range in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md.* 1985. 2003; 95(1):129-37.
117. Sato K, Sadamoto T, Hirasawa A, Oue A, Subudhi AW, Miyazawa T, Ogoh S. Differential blood flow responses to CO<sub>2</sub> in human internal and external carotid and vertebral arteries. *J Physiol.* 2012; 590(14):3277-90.

- 
118. Kontos HA, Raper AJ, Patterson JL. Analysis of vasoactivity of local pH, PCO<sub>2</sub> and bicarbonate on pial vessels. *Stroke*. 1977; 8(3):358-60.
119. Wasserman AJ, Patterson JL. The cerebral vascular response to reduction in arterial carbon dioxide tension. *J Clin Invest*. 1961; 40:1297-303.
120. Ainslie PN, Duffin J. Integration of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2009; 296(5):1473.
121. Lambertsen CJ, Semple SJ, Smyth MG, Gelfand R. H and pCO<sub>2</sub> as chemical factors in respiratory and cerebral circulatory control. *J Appl Physiol*. 1961; 16:473-84.
122. Harper AM, Bell RA. THE EFFECT OF METABOLIC ACIDOSIS AND ALKALOSIS ON THE BLOOD FLOW THROUGH THE CEREBRAL CORTEX. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1963; 26:341-4.
123. Wahl M, Deetjen P, Thureau K, Ingvar DH, Lassen NA. Micropuncture evaluation of the importance of perivascular pH for the arteriolar diameter on the brain surface. *Pflugers Arch*. 1970; 316(2):152-63.

124. Dabertrand F, Nelson MT, Brayden JE. Acidosis dilates brain parenchymal arterioles by conversion of calcium waves to sparks to activate BK channels. *Circ Res.* 2012; 110(2):285-94.
125. Jr JEB. Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology.* 1998; 88(5):1365-86.
126. Donnelly J, Budohoski KP, Smielewski P, Czosnyka M. Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications. *Crit Care Lond Engl.* 2016; 20(1):6.
127. Mardimae A, Balaban DY, Machina MA, Battisti-Charbonney A, Han JS, Katznelson R, Minkovich LL, Fedorko L, Murphy PM, Wasowicz M, Naughton F, Meineri M, Fisher JA, Duffin J. The interaction of carbon dioxide and hypoxia in the control of cerebral blood flow. *Pflugers Arch.* 2012; 464(4):345-51.
128. Edvinsson L, Hardebo JE, Owman C. Influence of the cerebrovascular sympathetic innervation on regional flow, autoregulation, and blood-brain barrier function. *Ciba Found Symp.* 1978; (56):69-95.
129. Gierthmuhlen J, Allardt A, Sawade M, Wasner G, Baron R. Role of sympathetic nervous system in activity-induced cerebral perfusion. *J Neurol.* 2010; 257(11):1798-805.

130. Chillon JM, Baumbach GL. Autoregulation: arterial and intracranial pressure. *Cereb Blood Flow Metab.* 2002; 2:395-412.
131. Laan M ter, Dijk JM van, Elting JW, Staal MJ, Absalom AR. Sympathetic regulation of cerebral blood flow in humans: a review. *Br J Anaesth.* 2013; 111(3):361-7.
132. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology.* 2005; 64(10 Suppl 2):9.
133. Zhang R, Zuckerman JH, Iwasaki K, Wilson TE, Crandall CG, Levine BD. Autonomic neural control of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Circulation.* 2002; 106(14):1814-20.
134. Hamner JW, Tan CO, Lee K, Cohen MA, Taylor JA. Sympathetic control of the cerebral vasculature in humans. *Stroke.* 2010; 41(1):102-9.
135. Ogoh S, Brothers RM, Eubank WL, Raven PB. Autonomic neural control of the cerebral vasculature: acute hypotension. *Stroke.* 2008; 39(7):1979-87.
136. Ogoh S, Tzeng YC, Lucas SJ, Galvin SD, Ainslie PN. Influence of baroreflex-mediated tachycardia on the regulation of dynamic cerebral perfusion during acute hypotension in humans. *J Physiol.* 2010; 588(Pt 2):365-71.

137. Hamner JW, Tan CO, Tzeng YC, Taylor JA. Cholinergic control of the cerebral vasculature in humans. *J Physiol.* 2012; 590(24):6343-52.
138. Brown FD, Crockard HA, Johns LM, Mullan S. The effects of sodium nitroprusside and trimethaphan camsylate on cerebral blood flow in rhesus monkeys. *Neurosurgery.* 1978; 2(1):31-4.
139. McDowall DG. Drugs and cerebral autoregulation. *Eur J Clin Invest.* 1982; 12(5):377-8.
140. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke J Cereb Circ.* 1989; 20(1):45-52.
141. Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke J Cereb Circ.* 1995; 26(6):1014-9.
142. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982; 57(6):769-74.

143. Claassen JA, Meel-van den Abeelen AS, Simpson DM, Panerai RB, (CARNet) international CARN. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: A white paper from the International Cerebral Autoregulation Research Network. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36(4):665-80.
144. Newell DW, Aaslid R, Stooss R, Seiler RW, Reulen HJ. Evaluation of hemodynamic responses in head injury patients with transcranial Doppler monitoring. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997; 139(9):804-17.
145. Huq R, Philbey CE, Mistri AK, Panerai RB, Robinson TG. Dynamic cerebral autoregulation assessed by respiratory manoeuvres in non-insulin-treated Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2012; 29(5):609-13.
146. Easley RB, Kibler KK, Brady KM, Joshi B, Ono M, Brown C, Hogue CW. Continuous cerebrovascular reactivity monitoring and autoregulation monitoring identify similar lower limits of autoregulation in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Neurol Res*. 2013; 35(4):344-54.
147. Preisman S, Marks R, NahtomiShick O, Sidi A. Preservation of static and dynamic cerebral autoregulation after mild hypothermic cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2005; 95(2):207-11.

- 
148. Joshi B, Brady K, Lee J, Easley B, Panigrahi R, Smielewski P, Czosnyka M, Hogue CW Jr. Impaired autoregulation of cerebral blood flow during rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass and its potential association with stroke. *Anesth Analg*. 2010; 110(2):321-8.
149. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000 19; 283(15):2008-12.
150. Severdija EE, Gommer ED, Weerwind PW, Reulen JPH, Mess WH, Maessen JG. Assessment of dynamic cerebral autoregulation and cerebral carbon dioxide reactivity during normothermic cardiopulmonary bypass. *Med Biol Eng Comput*. 2014; 53(3):195-203.
151. Severdija EE, Vranken NPA, Simons AP, Gommer ED, Heijmans JH, Maessen JG, Weerwind PW. Hemodilution Combined with Hypercapnia Impairs Cerebral Autoregulation during Normothermic Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015; 29(5):1194-9.
152. Christiansen CB, Berg RM, Plovsing R, Ronit A, Holstein-Rathlou NH, Yndgaard S, Møller K. Dynamic Cerebral Autoregulation after Cardiopulmonary Bypass. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 64(7):569-74.



153. Murkin JM, Kamar M, Silman Z, Balberg M, Adams SJ. Intraoperative Cerebral Autoregulation Assessment Using Ultrasound-Tagged Near-Infrared-Based Cerebral Blood Flow in Comparison to Transcranial Doppler Cerebral Flow Velocity: A Pilot Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015; 29(5):1187-93.
154. Hori D, Jr CWH, Shah A, Brown C, Neufeld KJ, Conte JV, Price J, Sciortino C, Max L, Laflam A, Adachi H, Cameron DE, Mandal K. Cerebral Autoregulation Monitoring with Ultrasound-Tagged Near-Infrared Spectroscopy in Cardiac Surgery Patients. *Anesth Analg.* 2015; 121(5):1187-93.
155. Ono M, Joshi B, Brady K, Easley RB, Kibler K, Conte J, Shah A, Russell SD, Hogue CW. Cerebral blood flow autoregulation is preserved after continuous-flow left ventricular assist device implantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012; 26(6):1022-8.
156. Ono M, Zheng Y, Joshi B, Sigl JC, Hogue CW. Validation of a Stand-Alone Near-Infrared Spectroscopy System for Monitoring Cerebral Autoregulation During Cardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2013; 116(1):198-204.
157. 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 Sep;41(9):1951-6.

158. Hori D, Hogue C, Adachi H, Max L, Price J, Sciortino C, Zehr K, Conte J, Cameron D, Mandal K. Perioperative optimal blood pressure as determined by ultrasound tagged near infrared spectroscopy and its association with postoperative acute kidney injury in cardiac surgery patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016; 22(4):445-51.
159. Hori D, Max L, Laflam A, Brown C, Neufeld KJ, Adachi H, Sciortino C, Conte JV, Cameron DE, Hogue CW Jr, Mandal K. Blood pressure deviations from optimal mean arterial pressure during cardiac surgery measured with a novel monitor of cerebral blood flow and risk for perioperative delirium: a pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016; 30(3):606-12.
160. Hori D, Ono M, Rappold TE, Conte JV, Shah AS, Cameron DE, Adachi H, Everett AD, Hogue CW. Hypotension after cardiac operations based on Autoregulation Monitoring Leads to Brain Cellular Injury. *Ann Thorac Surg.* 2015; 100(2):487-93.
161. Hori D, Ono M, Adachi H, Hogue CW. Effect of carotid revascularization on cerebral autoregulation in combined cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016; 49(1):281-7.

162. Ono M, Brady K, Easley RB, Brown C, Kraut M, Gottesman RF, Hogue CW Jr, et al. Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147(1):483-9.
163. Ti LK, Mathew JP, Mackensen GB, Grocott HP, White WD, Reves JG, Newman MF. Effect of apolipoprotein E genotype on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Stroke.* 2001; 32(7):1514-9.
164. Weber KT, Janicki JS. Intraaortic balloon counterpulsation. A review of physiological principles, clinical results, and device safety. *Ann Thorac Surg.* 1974; 17(6):602-36.
165. Pfluecke C, Christoph M, Kolschmann S, Tarnowski D, Forkmann M, Jellinghaus S, Poitz DM, Wunderlich C, Strasser RH, Schoen S, Ibrahim K. Intra-aortic balloon pump (IABP) counterpulsation improves cerebral perfusion in patients with decreased left ventricular function. *Perfusion.* 2014; 29(6):511-6.
166. Rosen CL, Sekhar LN, Duong DH. Use of intra-aortic balloon pump counterpulsation for refractory symptomatic vasospasm. *Acta Neurochir (Wien).* 2000; 142(1):25-32.

167. Bhayana JN, Scott SM, Sethi GK, Takaro T. Effects of intraaortic balloon pumping on organ perfusion in cardiogenic shock. *J Surg Res.* 1979; 26(2):108-13.
168. Schachtrupp A, Wrigge H, Busch T, Buhre W, Weyland A. Influence of intra-aortic balloon pumping on cerebral blood flow pattern in patients after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2005; 22(3):165-70.
169. Cheung AT, Levy WJ, Weiss SJ, Barclay DK, Stecker MM. Relationships between cerebral blood flow velocities and arterial pressures during intra-aortic counterpulsation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1998; 12(1):51-7.
170. Panerai RB, Haunton VJ, Hanby MF, Salinet AS, Robinson TG. Statistical criteria for estimation of the cerebral autoregulation index (ARI) at rest. *Physiol Meas.* 2016; 37(5):661-72.
171. Inouye SK, Dyck CH van, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990; 113(12):941-8.

172. Michael PWG, Dushianthan A, Mark AH, Michael GM, Harrison D, Rowan K, Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001 Dec 5;286(21):2703-10.
173. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12(3):189-98.
174. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53(4):695-9.
175. Moulopoulos SD, Topaz S, Kolff WJ. Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta--a mechanical assistance to the failing circulation. *Am Heart J*. 1962; 63:669-75.
176. Yang F, Jia Z, Xing J, Wang Z, Liu Y, Hao X, Jiang CJ, Wang H, Jia M, Hou XT. Effects of intra-aortic balloon pump on cerebral blood flow during peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J Transl Med*. 2014; 12:106.

177. Bellapart J, Geng S, Dunster K, Timms D, Barnett AG, Boots R, Fraser JF. Intraaortic Balloon Pump Counterpulsation and Cerebral Autoregulation: an observational study. *BMC Anesthesiol.* 2010 Mar 12;10:3.
178. Khadka J, McAlinden C, Pesudovs K. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med.* 2012; 367(12):5.
179. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med.* 2006; 354(11):1157-65.
180. Gruhn N, Larsen FS, Boesgaard S, Knudsen GM, Mortensen SA, Thomsen G, Aldershvile J. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke J Cereb Circ.* 2001; 32(11):2530-3.
181. Massaro AR, Dutra AP, Almeida DR, Diniz RV, Malheiros SM. Transcranial Doppler assessment of cerebral blood flow: effect of cardiac transplantation. *Neurology.* 2006; 66(1):124-6.
182. Meng L, Hou W, Chui J, Han R, Gelb AW. Cardiac Output and Cerebral Blood Flow: The Integrated Regulation of Brain Perfusion in Adult Humans. *Anesthesiology.* 2015; 123(5):1198-208.

183. Vianna LC, Deo SH, Jensen AK, Holwerda SW, Zimmerman MC, Fadel PJ. Impaired dynamic cerebral autoregulation at rest and during isometric exercise in type 2 diabetes patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015; 308(7):H681-7.
184. Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, Shoemaker JK, Bondar RL. MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. *Stroke J Cereb Circ.* 2000; 31(7):1672-8.
185. Panerai RB. Transcranial Doppler for evaluation of cerebral autoregulation. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc.* 2009; 19(4):197-211.

**APÊNDICE**



## Apêndice A -

### Cerebral Autoregulation in Cardiopulmonary Bypass Surgery: A Systematic Review

#### **ABSTRACT**

Cardiopulmonary bypass surgery is associated with a high incidence of neurological complications, including stroke, delirium and cognitive impairment. The development of strategies to reduce the incidence of such neurologic events has been hampered by the lack of a clear understanding of their pathophysiology. Hypothesised mechanisms include embolism and reduced cerebral blood flow during bypass. Indeed, cardiopulmonary bypass was thought to be the primary cause of complications. However, randomised controlled trials comparing bypass with off-pump surgery show contradictory results. The purpose of this systematic review is to report the literature that has investigated the effects of cardiopulmonary bypass surgery on cerebral autoregulation, in order to better understand the pathophysiology of neurological complications.

## INTRODUCTION

Despite the continuous advancements in surgical and anaesthetic techniques, and the improvements in cardiopulmonary bypass (CPB) technology, neurological complications remain one of the major hazards of cardiac surgery. The causes of these complications are still not fully established or understood.<sup>1</sup> However, as the complexity of surgical procedures increases and the population ages, neurological complications and adverse cognitive outcomes are of rising concern. Postoperative cognitive impairment is found in as many as 69% of patients undergoing cardiac surgery at the time of hospital discharge,<sup>2,3</sup> Furthermore, delirium affects up to 70% of high risk patients, and strokes occurs in up to 6% of patients after cardiac surgery.<sup>4,5</sup>

The development of strategies to reduce the incidence of postoperative neurologic events has been hampered by the lack of a clear understanding of the pathophysiology of such outcomes. It was believed that the main mechanism of cerebral injury after cardiac surgery was the use of CPB. Nonetheless, recent studies have not shown a significant risk reduction associated with the use of off-pump surgery.<sup>6-9</sup> Another traditionally invoked mechanism of brain injury occurring during cardiac surgery is that of macro- and micro-embolization, but few studies have shown a robust correlation between the number of emboli and cognitive outcomes.<sup>10,11</sup> Furthermore, a recently published study did not find significant associations between neurological complications and the presence, size, or number of new MR lesions.<sup>12</sup>

Several pathologies with significant incidence and considerable impact on quality of life, including stroke, head trauma, carotid artery disease and subarachnoid haemorrhage, involve disturbances of cerebral blood flow (CBF) and its regulatory mechanisms.<sup>13-15</sup> However, the effect of cardiac surgery on cerebral autoregulation is not known.

Cerebral blood flow autoregulation (CA) is the brain's ability to maintain a stable CBF over a wide range of different cerebral perfusion pressures (CPP) and despite changes in the arterial blood pressure (ABP) in the range 60–150 mmHg.<sup>16</sup> A reduction in CA reflects a more passive relation between perfusion pressure and blood flow and has negative connotations because of its association with cerebrovascular disorders.<sup>17</sup>

Cerebral haemodynamics can be assessed using transcranial Doppler (TCD). The temporal resolution of TCD has allowed the analysis of transient CBF velocity (CBFV) responses to induced or spontaneous changes in blood pressure.<sup>17</sup> Near-infrared spectroscopy (NIRS), a non-invasive method that measures regional cerebral oxygen saturation (rScO<sub>2</sub>) can also be used.<sup>18</sup> Moreover, another well-established method for the measurement of both regional and global CBF, single photon emission computed tomography (SPECT).<sup>19</sup> TCD, NIRS, and Xenon clearance have all been used to study cerebral autoregulation during cardiac surgery,<sup>20–22</sup> but the individual results have been difficult to interpret, and the overall effect of cardiopulmonary bypass on cerebral autoregulation is not clear. The purpose of this systematic review is to therefore report the literature that has investigated the effects of cardiopulmonary bypass surgery on cerebral autoregulation, in order to better understand the pathophysiology of neurological complications.

## **METHODS**

### **Search Strategy**

A literature search in the bibliographic databases MEDLINE, Web of Science, EMBASE and Cochrane Database of Systematic Reviews and Web of Science was undertaken by the first author and an independent researcher (VH). The combinations of the search terms

used were as follows:

Cardiac surgery OR heart surgery OR heart procedures OR Thoracic surgery AND cerebral autoregulation OR cerebral haemodynamics OR cerebral hemodynamics OR cerebrovascular circulation OR cerebral blood flow regulation.

Different MeSH terms or subcategories available on the search database were truncated to increase the sensitivity of the electronic search. The references of selected articles were hand-searched for additional relevant articles. Peer-reviewed studies which detailed the quantification of cerebral autoregulation before, during or after cardiopulmonary bypass surgery were included. Eligibility was assessed by reading abstracts and if necessary, whole articles.

### **Inclusion and Exclusion Criteria**

All studies published in English between June 1967 and August 2016 and featuring adult human subjects were eligible for review. References were excluded if they were case reports, abstracts, dissertations, pediatric or animal studies, studies involving operations other than cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, non-English language articles, studies that did not specify the type of cardiac surgery or studies that did not include a measurement of cerebral

blood flow. Case reports and studies of cardiac procedures such as angioplasty, angiography, valvuloplasty, and Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) were also excluded.

#### **Data Extraction**

The following data were extracted: (1) population; (2) number of patients and controls; (3) time of measurements (4) cerebral autoregulation challenges (input); (5) method of data analysis; (6) autoregulation evaluation method (steady-state vs dynamic autoregulation); (7) clinical outcome (8) main conclusions of the authors; (9) status of cerebral autoregulation.

Two authors (CRJ, VH) evaluated the selected studies in terms of quality using a checklist adapted from authors, editors, and reviews of meta-analyses of observational studies.<sup>23</sup> The checklist was adapted to critically appraise CBF studies using 15 relevant items (Table 2)

## **RESULTS**

### **Study selection**

A total of 2.566 citations were identified. After dismissing duplicates, non-relevant topics, and studies where CBF were not quantified, 36 abstracts remained. Eight of these studies were subsequently excluded because cerebral autoregulation was assessed using cerebral blood flow measurement alone, without the quantification of blood pressure. Five further studies were excluded as they reported cerebral oxygen saturation without reporting blood pressure. A further three were excluded as they reported CO<sub>2</sub> reactivity and not cerebral autoregulation. One was excluded because they reported effects of drugs on CA, confounding the effect of cardiopulmonary bypass. One study was excluded because it was a trial registration without results. Hence, 20 publications were eligible for review.<sup>18,20-22,24-39</sup>

Study details are summarized in Table 1. The median score on the proposed quality checklist was 9/15 (range 6–11), reflecting incomplete reporting of key methodological criteria in the majority of studies.

#### **Study characteristics and Measurement techniques**

Study samples varied from eight to 491 patients. Only two studies analysed CA at four periods, baseline, before CPB, during CPB, after CPB and after the surgery (Table 1).<sup>33,36</sup> CA was evaluated undergoing different methods; four studies evaluated CA undergoing TCD,<sup>20,21,28,29</sup> five studies used NIRS, two publications used TCD and UT-NIRS,<sup>27,33</sup> six studies used TCD and NIRS,<sup>18,24,26,32,33,39</sup> and 133Xe Injection was used for just one study.<sup>31</sup> Information about clinical course and outcome after the surgery in relation to autoregulation was provided in 7 studies.<sup>22,24,25,35–37,39</sup> Twelve different indices were used to report CA in these studies: ARI, static CA, RoRdyn, Gain, Phase, Mx, Cox, CFVx, CFix, CMRO<sub>2</sub>. Figure 1 summarizes the different methods used to provoke cerebral hemodynamics and to assess autoregulation in the selected cardiac surgery studies.

#### **Cerebral autoregulation during cardiac surgery**

All but three of the 20 studies reported values of CA during CPB. Of these, 9 exclusively reported intra-operative CA; no pre- or post-operative measurements were made. Of the total 17 studies, all but two reported worsening of CA with surgery, although the degree of CA impairment varied considerably, and did not always reach statistical significance. One study which determined CA using both COx and Mx found CA to be impaired according to COx, but not Mx, thresholds. One study reported that haemodilution and hypercapnia in CPB negatively

affect CA, and a further study reported that the greatest change in CA was observed during the rewarming phase of CPB.

#### **Cerebral autoregulation before and after cardiac surgery**

Six studies assessed CA in patients before surgery, but they did not show impaired CA.

Eight papers analysed CA after CPB. The majority of these showed that CA recovered after CPB, with just three reporting impaired CA post-operatively. However, it should be noted that the majority of post-operative recordings were made immediately after cessation of CPB; only two studies made an assessment of CA in the ICU after surgery; one at three hours and one at day 1.

#### **Clinical outcomes and cerebral autoregulation**

Ten studies reported clinical outcomes in the context of CA and cardiopulmonary bypass, although one of these simply stated that no patients suffered from gross neurological deficit after the operation. This study notably reported normal static and dynamic CA in patients undergoing cardiopulmonary bypass. In those studies where clinical outcomes were reported in more detail, the outcomes reported were; major mortality and morbidity (defined as operative death, stroke, renal failure, mechanical lung ventilation >48h or low cardiac output syndrome), acute kidney injury, stroke, post-operative cognitive decline, and delirium. Duration and magnitude of MAP less than the lower limit of autoregulation was found to be an independent risk factor for major mortality and morbidity. Similarly, patients who had excursions of BP outside CA limits were also more likely to develop AKI. Specifically, patients who developed AKI were found to have higher estimated lower limits of CA. The

relationship of impaired CA and stroke is a little less clear; one study reported no statistically significant differences in autoregulation parameters between stroke patients and those without neurological injury, whilst another found a significantly increased risk of peri-operative stroke if CA were impaired. The study reporting post-operative cognitive decline found that poorer performance on the Stroop Color Word Test was associated with a higher gain. Both studies investigating CA and post-operative delirium found significant relationships; the risk of delirium was four-fold higher in those patients whose MAP exceeded the upper (but not the lower), limit of autoregulation, and excursions of BP above the determined optimal MAP are associated with both the incidence and severity of delirium on postoperative day 2.

#### **DISCUSSION**

There is general agreement that cardiac surgery is associated with changes in CA, with 16 of the 20 studies reporting that CA is impaired with cardiopulmonary bypass. Another key finding is that 6 out of the 8 studies investigating clinical outcomes, including stroke, acute kidney injury, delirium and mortality, found a significant relationship with these and impaired CA.

Impairment of CA makes the brain less tolerant to both low and high MAP, with increased risks of significant brain oligemia and hyperemia. Multiple studies have shown an association of CA impairment with neurological disorders.<sup>13,17,40,41</sup> Although there is significant variation in the imaging modalities, study protocols, timing of CA measurements, and indices used to evaluate CA during cardiopulmonary bypass surgery, this review adds to the existing literature on cerebral haemodynamic abnormalities in cardiac surgery and indicates that impaired CA may play an important role in the development of neurological complications after such surgery.



It is known that, in patients undergoing cardiac surgery, postoperative brain injury significantly contributes to increase morbidity and mortality and has negative consequences on quality of life and costs.<sup>42-44</sup> Three of the most commonly encountered neurological deficits are postoperative *delirium*, cognitive decline, and stroke.<sup>44</sup> In our review, just one study investigated the link between impaired CA during the cardiopulmonary bypass and postoperative stroke.<sup>24</sup> However, stroke continues to be one of the most debilitating and devastating complications of cardiac surgery. Although there is some evidence to suggest that the incidence may be decreasing slightly, the overall rate of stroke has remained remarkably constant at between 1% and 3%.<sup>45</sup>

Our results indicate that impaired CA following cardiac surgery is associated with a higher incidence of post-operative delirium. Delirium is an acute disorder of awareness and attention that has a fluctuating course common after cardiac surgery, and is associated with additional new cognitive decline, post-operative stroke, increased morbidity, length of hospitalization, readmission to the hospital and mortality.<sup>5,44-46</sup> Cerebral hyperperfusion due to impaired autoregulation has been suggested as the mechanism for delirium occurring in nonsurgical patients with acute hypertensive emergencies.<sup>47</sup> Prevention in high-risk patients, and early detection and treatment of those affected is therefore important to minimize poor outcomes.

The results of the effect of CA after cardiopulmonary bypass surgery are unclear. Owing partly to the assumption that adverse neurologic events were specifically related to the use of extracorporeal cardiopulmonary bypass, techniques were developed for performing CABG without the use of cardiopulmonary bypass (i.e., off-pump surgery). However, recent large, prospective, randomized studies comparing the rate of adverse neurologic outcomes after conventional on-pump surgery with the rate after off-pump surgery have not shown a significant risk reduction associated with the use of off-pump surgery.<sup>6-9</sup>

Although the pathogenesis of adverse neurologic events after CABG is probably multifactorial, there is growing evidence that patient-related risk factors are particularly significant.<sup>48</sup> Of particular concern, given the potential for increased complications, are older patients with pre-existing cerebral vascular disease. In this review, six studies assessed CA in patients before surgery, but they did not show impaired CA. This is surprising, as it is known that patients undergoing cardiac surgery have a higher prevalence of conditions such as heart failure, diabetes and carotid artery disease, all of which are associated with impaired CA.<sup>49,50</sup> Understanding the significance of impaired pre-operative CA therefore has considerable potential to improve models for the prediction of brain damage after cardiac surgery, and therefore warrants further investigation.

Cardiac surgery is a triumph of modern day medicine, and its acceptance as a safe procedure is widespread. Unfortunately, neurological sequelae remain an important complication. Given the implication that cardiopulmonary bypass surgery is associated with impaired CA, further work is needed to elucidate the exact underlying mechanisms of impaired CA with the aim of reducing postoperative neurological complications.

#### *Limitation of study*

There are several limitations to this review. Firstly, and most importantly, the interpretation of the effect of cardiac surgery on CA is hampered by some methodological issues. The studies included all used different measurement modalities and indices to quantify CA. It is important to recognize that there are numerous methods of quantification of CA at the current time, each with their own inherent assumptions, caveats and specific experimental models. No particular method is considered to be the 'gold-standard'. Indeed, the available metrics of CA have been evidenced to yield largely divergent results for the same data<sup>51</sup> and should thus be scrutinized

carefully. Second, data were missing, or insufficient, in several of the studies making complete reporting difficult. Thirdly, the cut-offs used to define impaired CA varied between studies, and all had been arbitrarily determined. The variation in scores on the quality checklists also indicates incomplete reporting of key methodological criteria in the majority of studies. Nonetheless, despite these limitations, in combination these studies strongly suggest that CA is impaired by cardiopulmonary bypass surgery.

Future study goals are: (1) the determinants of cerebral autoregulation before, during and after surgery; (2) the development of multivariate models to better understand the exact mechanisms of CA impairment; (3) an evaluation of the course of CA over time; and (4) the impact of CA impairment on outcome with clinically relevant cut-off points

#### REFERENCES

1. Hindman BJ, Todd MM. Improving neurologic outcome after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1999;90(5):1243-1247.
2. van Dijk D, Spoor M, Hijman R, et al. Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2007;297(7):701-708.
3. Anastasiadis K, Argiriadou H, Kosmidis MH, et al. Neurocognitive outcome after coronary artery bypass surgery using minimal versus conventional extracorporeal circulation: A randomised controlled pilot study. *Heart*. 2011;97(13):1082-1088.
4. Salazar JD, Wityk RJ, Grega MA, et al. Stroke after cardiac surgery: Short- and long-term outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(4):1195-201; discussion 1201-2.

5. Brown CH. Delirium in the cardiac surgical ICU. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27(2):117-122.
6. Nathoe HM, van Dijk D, Jansen EW, et al. A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2003;348(5):394-402.
7. Moller CH, Perko MJ, Lund JT, et al. No major differences in 30-day outcomes in high-risk patients randomized to off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: The best bypass surgery trial. *Circulation.* 2010;121(4):498-504.
8. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in beating heart against cardioplegic arrest studies (BHACAS 1 and 2): A pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet.* 2002;359(9313):1194-1199.
9. Hueb W, Lopes NH, Pereira AC, et al. Five-year follow-up of a randomized comparison between off-pump and on-pump stable multivessel coronary artery bypass grafting. the MASS III trial. *Circulation.* 2010;122(11 Suppl):S48-52.
10. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Stump DA, Reboussin DM, Legault C. Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: A histologic and magnetic resonance imaging study. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(5):1304-1307.
11. Rodriguez RA, Rubens FD, Wozny D, Nathan HJ. Cerebral emboli detected by transcranial doppler during cardiopulmonary bypass are not correlated with postoperative cognitive deficits. *Stroke.* 2010;41(10):2229-2235.
12. Patel N, Horsfield MA, Banahan C, et al. Impact of perioperative infarcts after cardiac surgery. *Stroke.* 2015;46(3):680-686.

13. Salinet AS, Panerai RB, Robinson TG. The longitudinal evolution of cerebral blood flow regulation after acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2014;4(2):186-197.
14. van Beek AH, Claassen JA, Rikkert MG, Jansen RW. Cerebral autoregulation: An overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(6):1071-1085.
15. Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans--a review of measurement methods. *Physiol Meas*. 1998;19(3):305-338.
16. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990;2(2):161-192.
17. Panerai RB. Transcranial doppler for evaluation of cerebral autoregulation. *Clin Auton Res*. 2009;19(4):197-211.
18. Ono M, Zheng Y, Joshi B, Sigl JC, Hogue CW. Validation of a stand-alone near-infrared spectroscopy system for monitoring cerebral autoregulation during cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2013;116(1):198-204.
19. Waldemar G. Functional brain imaging with SPECT in normal aging and dementia. methodological, pathophysiological, and diagnostic aspects. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1995;7(2):89-130.
20. Christiansen CB, Berg RM, Plovsing R, et al. Dynamic cerebral autoregulation after cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015.

21. Preisman S, Marks R, Nahtomi-Shick O, Sidi A. Preservation of static and dynamic cerebral autoregulation after mild hypothermic cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2005;95(2):207-211.
22. Ono M, Brady K, Easley RB, et al. Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1):483-489.
23. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008-2012.
24. Ono M, Joshi B, Brady K, et al. Risks for impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass and postoperative stroke. *Br J Anaesth.* 2012;109(3):391-398.
25. Hori D., Hogue C., Adachi H., et al. Perioperative optimal blood pressure as determined by ultrasound tagged near infrared spectroscopy and its association with postoperative acute kidney injury in cardiac surgery patients. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2016;22(4):445-451.
26. Brady K, Joshi B, Zweifel C, et al. Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Stroke.* 2010;41(9):1951-1956.
27. Murkin J.M., Kamar M., Silman Z., Balberg M., Adams SJ. Intraoperative cerebral autoregulation assessment using ultrasound-tagged near-infrared-based cerebral blood flow in comparison to transcranial doppler cerebral flow velocity: A pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(5):1187-1193.

28. Severdija EE, Vranken NP, Simons AP, et al. Hemodilution combined with hypercapnia impairs cerebral autoregulation during normothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(5):1194-1199.
29. Hori D, Ono M, Adachi H, Hogue CW. Effect of carotid revascularization on cerebral autoregulation in combined cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016;49(1):281-287.
30. Ti L.K., Mathew J.P., Mackensen G.B., et al. Effect of apolipoprotein E genotype on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Stroke*. 2001;32(7):1514-1519.
31. Blaine Easley R, Kibler KK, Brady KM, et al. Continuous cerebrovascular reactivity monitoring and autoregulation monitoring identify similar lower limits of autoregulation in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Neurol Res*. 2013;35(4):344-354.
32. Ono M., Joshi B., Brady K., et al. Cerebral blood flow autoregulation is preserved after continuous-flow left ventricular assist device implantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(6):1022-1028.
33. Hori D, Hogue CW, Jr., Shah A, et al. Cerebral autoregulation monitoring with ultrasound-tagged near-infrared spectroscopy in cardiac surgery patients. *Anesth Analg*. 2015;121(5):1187-1193.
34. Ono M, Amaoutakis GJ, Fine DM, et al. Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2013;41(2):464-471.
35. Hori D, Max L, Laflam A, et al. Blood pressure deviations from optimal mean arterial pressure during cardiac surgery measured with a novel monitor of cerebral blood flow and

- risk for perioperative delirium: A pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(3):606-612.
36. Severdija E.E., Gommer E.D., Weerwind P.W., Reulen J.P., Mess W.H., Maessen JG. Assessment of dynamic cerebral autoregulation and cerebral carbon dioxide reactivity during normothermic cardiopulmonary bypass. *Med Biol Eng Comput.* 2015;53(3):195-203.
37. Hori D, Brown C, Ono M, et al. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium. *Br J Anaesth.* 2014;113(6):1009-1017.
38. Hori D, Ono M, Rappold TE, et al. Hypotension after cardiac operations based on autoregulation monitoring leads to brain cellular injury. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(2):487-493.
39. Severdija E.E., Vranken N.P.A., Simons A.P., et al. Hemodilution combined with hypercapnia impairs cerebral autoregulation during normothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(5):1194-1199.
40. Hogue C, Zheng Y, Ono M. Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold are associated with risk for acute kidney injury after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2012;29.
41. Zhang Y, Liu X, Steiner L, et al. Correlation between cerebral autoregulation and carbon dioxide reactivity in patients with traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl.* 2016;122:205-209.
42. Ma H, Guo ZN, Liu J, Xing Y, Zhao R, Yang Y. Temporal course of dynamic cerebral autoregulation in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2016;47(3):674-681.



43. Newman MF, Mathew JP, Grocott HP, et al. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet*. 2006;368(9536):694-703.
44. Scolletta S, Taccone FS, Donadello K. Brain injury after cardiac surgery. *Minerva Anestesiol*. 2015;81(6):662-677.
45. Cropsey C, Kennedy J, Han J, Pandharipande P. Cognitive dysfunction, delirium, and stroke in cardiac surgery patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;19(4):309-317.
46. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Bronster D, Adams DH. Incidence, imaging analysis, and early and late outcomes of stroke after cardiac valve operation. *Am J Cardiol*. 2008;101(10):1472-1478.
47. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med*. 2012;367(1):30-39.
48. Martin BJ, Buth KJ, Arora RC, Baskett RJ. Delirium: A cause for concern beyond the immediate postoperative period. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(4):1114-1120.
49. Brown CH, 4th, Laflam A, Max L, et al. The impact of delirium after cardiac surgical procedures on postoperative resource use. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(5):1663-1669.
50. Aggarwal M, Khan IA. Hypertensive crisis: Hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol Clin*. 2006;24(1):135-146.
51. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2012;366(3):250-257.

52. Panerai RB, White RP, Markus HS, Evans DH. Grading of cerebral dynamic autoregulation from spontaneous fluctuations in arterial blood pressure. *Stroke*. 1998;29(11):2341-2346.
53. Vianna LC, Deo SH, Jensen AK, Holwerda SW, Zimmerman MC, Fadel PJ. Impaired dynamic cerebral autoregulation at rest and during isometric exercise in type 2 diabetes patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(7):H681-7.
54. Tzeng YC, Ainslie PN, Cooke WH, et al. Assessment of cerebral autoregulation: The quandary of quantification. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303(6):H658-71.
55. Preisman S., Marks R., NahtomiShick O., Sidi A. Preservation of static and dynamic cerebral autoregulation after mild hypothermic cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2005;95(2 PAPER) (pp 207-211):ate of Pubaton: August 2005.
56. Easley RB, Kibler KK, Brady KM, et al. Continuous cerebrovascular reactivity monitoring and autoregulation monitoring identify similar lower limits of autoregulation in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Neurol Res*. 2013;35(4):344-354.
57. Hori D., Max L., Laflam A., et al. Blood pressure deviations from optimal mean arterial pressure during cardiac surgery measured with a novel monitor of cerebral blood flow and risk for perioperative delirium: A pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(3):606-612.

Table 1 Characteristics of identified publications examining cerebral autoregulation on cardiac surgery with bypass

STUDY	N	AGE	INDEX	BASE LINE	DURING	AFTER CPB	AFTER SURGERY	MAIN RESULTS AND CONCLUSIONS
<b>-ICD</b>								
Ševerdija E E et al. <sup>29</sup>	37	61 ± 6	ARI		30 mmHg PCO <sub>2</sub> ARI 6 ± 1 40 mmHg PCO <sub>2</sub> ARI 5 ± 1 50 mmHg PCO <sub>2</sub> ARI 3 ± 2			During CPB CA parameters were significantly higher (p < 0.01) during hypocapnia compared with both normocapnia and hypercapnia.
Ševerdija E E et al. <sup>28</sup>	40	60.1 [55.8-68.6]	ARI	7.5 [7.0-8.0]	Ht > 28 6.1 [5.5-6.5] PaCO <sub>2</sub> 4kpa 5.6 [4.6-6.2] PaCO <sub>2</sub> 5.3kPa 3.3 [2.5-4.2] PaCO <sub>2</sub> 6.6 Kpa Ht < 28 5.5 [4.1-6.2] PaCO <sub>2</sub> /dkpa 4.4 [3.9-5.1] PaCO <sub>2</sub> 5.3 kPa 2.6 [1.6-3.7] PaCO <sub>2</sub> 6.6 Kpa			ARI lower during CPB compared to pre-operative values suggesting impaired intra-operative CA. ARI adversely affected by haemodilution and hypercapnia.
Preisman S. et al. <sup>21</sup>	12	64 (49-78)	CAstat RoRdyn	CAsta 76.4 ± 22.6 RoRdyn 0.22 ± 0.04		15 min CAsta 80.2 ± 12.4 RoRdyn 0.20 ± 0.09 30 min CAsta 73.6 ± 14.3 RoRdyn 0.21 ± 0.10 45 min- CAsta 74.4 ± 14.6 RoRdyn 0.23 ± 0.14		CVR reduces after CPB, but static and dynamic CA are preserved.
Christiansen CB, et al. <sup>20</sup>	8	63 ± 10.1	Gain Phase Coherence			1.2 (0.94-1.49) 0.33 (0.15-0.56) 0.86 (0.77-0.91)		No difference between patients and 10 healthy controls.
<b>- TCD + UT-NIRS</b>								
Murkin JM et al. <sup>27</sup>	20	63.5 ± 11.3	CFIx Mx	8.6 ± 2.5	6.6 ± 2.3	9.0 ± 3.4		45% of patients demonstrated impaired CA prior to CPB, 30% of patients demonstrated impairment of CA during CPB, and 20% demonstrated impaired CA after CPB. Only 5% of patients had worsening of CA after CPB. Impaired CA defined as Mx or CFIx ≤ 0.35
Hori D et al. <sup>34</sup>	64	65 ± 8.8	CFVx Mx		Mx left 0.31 ± 0.17 Mx right 0.32 ± 0.17 CFVx left 0.33 ± 0.19 CFVx right 0.35 ± 0.19			significant correlation and agreement between index. Average Mx values < 0.4 suggesting preserved CA intra-operatively.

STUDY	N	AGE	INDE X	BASE LINE	DURING	AFTER CPB	AFTER SURGERY	MAIN RESULTS AND CONCLUSIONS
<b>- TCD+ NIRS</b>								
Ono et al. <sup>33</sup>	10	62 ± 10	Mx	0.10 ± 0.13	0.42 ± 0.14 7 (70%) patients had abnormal AR	0.31 ± 0.14 4 (40%) patients had abnormal AR	3 patients (30%) had abnormal AR on day 1 post-operatively (COx)	7 (70%) patients had abnormal CA during CPB. Abnormal CA defined as Mx ≥ 0.4/ COx ≥ 0.3
Easley BR et al. <sup>32</sup>	109	65 ± 11	Mx Cox				Mean change from baseline Mx 0.13 (95% CI: 0.205-0.055)	Increasing Mx values (suggestive of worsening CA) over the course of the CPB (p < 0.0001). Greatest change observed during rewarming.
Ono et al. <sup>18</sup>	70	61 ± 12	Mx COx		0.27 ± 0.16 0.34 ± 0.21			Mx did not impair during CPB, but COx impaired (thresholds for impairment ≥ 0.4 and ≥ 0.3 respectively).
Brady K et al. <sup>26</sup>	60	64 ± 13	Mx		0.38 (95% CI: 0.34-0.43)			CA was disturbed during CPB. Mx cutoff for disturbed CA 0.3-0.5.
Ono et al. <sup>24</sup>	234	Intact AR 66 (52-88) Impaired AR 66 (46-89)	Mx Cox		Intact AR 0.27 ± 0.12 Impaired AR 0.52 ± 0.08 Intact AR 0.24 ± 0.16 Impaired AR 0.37 ± 0.16			47 (20%) patients demonstrated impaired CA during CPB. Impaired CA defined as Mx ≥ 0.4 Peri-operative stroke was more common in patients with impaired CA
<b>- UT-NIRS</b>								
Hori D et al. <sup>25</sup>	110	65 ± 8.8	CFx		0.33 ± 0.17		0.12 ± 0.10	There was a significant decrease in average CFx in the ICU compared with that measured during CPB (p < 0.0001), indicating better preserved average CA after surgery with return of pulsatile flow.
Hori D et al. <sup>25</sup>	110	65 ± 8.8	CFx	Delirium 0.27 ± 0.16 No delirium 0.29 ± 0.16	No delirium 0.34 ± 0.19 Delirium 0.34 ± 0.16	Delirium 0.25 ± 0.16 No delirium 0.29 ± 0.16	No delirium 0.09 ± 0.12 Delirium 0.14 ± 0.08	No significant differences in CFx both before and after CPB. However, impaired CA is associated with delirium on postoperative day 2.
Joshi <sup>39</sup>	127	65 ± 11	Mx	left 0.17 ± 0.21 right 0.17 ± 0.20	Left 0.40 ± 0.19 right 0.39 ± 0.19	Left 0.27 ± 0.20 right 0.28 ± 0.21		Mx increased during the rewarming phase of CPB compared with baseline (p 0.0001). After CPB but before wound closure, Mx was higher than at baseline (left, p 0.0004; right, p 0.0003). All 7 strokes that occurred perioperatively were in patients with impaired CBF autoregulation during CPB rewarming.

Table 1 Characteristics of identified publications examining cerebral autoregulation on cardiac surgery with bypass

**Table 1 Characteristics of identified publications examining cerebral autoregulation on cardiac surgery with bypass**

STUDY	N	AGE	INDEX	BASE LINE	DURING	AFTER CPB	AFTER SURGERY	MAIN RESULTS AND CONCLUSIONS
<b>- NIRS</b>								
Hori D et al. <sup>36</sup>	121	71 ± 8.1	COX OptMAP		Average MAP 75±6.5 mmHg OptMAP 78±12.8 mmHg		Average MAP 74±7.3 mmHg (p=0.008)	54% of patients experienced hypotension in the ICU based on COX. Patients who had average MAP in the ICU below their OptMAP, determined from COX monitoring during CPB, had significantly higher plasma GFAP levels on post-operative day 1 compared with patients whose MAP remained above the optimal level in the ICU.
Hori D et al. <sup>37</sup>	491	66.2 ± 11.3	COX ULA		3.448 < ULA 0.422 > ULA			LLA defined as that decrement of MAP at which COx increased from <0.3 to > .0.3 ULA defined as that incremental increase in MAP at which COx increased from <0.3 to >0.3 Frequency of delirium four-fold higher in patients whose MAP exceeded ULA, but no different with LLA.
Hori D et al. <sup>30</sup>	197	71 ± 8.0	COX	0.18 [0.07- 0.27]				COx value significantly increased from baseline during CPB (p<0.001).
Ono et al. <sup>22</sup>	450	No MMOM 66 ± 11	COX		No MMOM 0.27 ± 0.18 MMOM 0.26 ± 0.17			A dysregulated pattern (COx ≥0.3 at all MAPs) was observed in 83 patients (19%). Duration and magnitude of MAP less than LLA independent risk factor for MMOM.
Ono et al. <sup>35</sup>	410	66 ± 11	COX		48 patients COX ≥0.3 at all MAPs			In 48 (11.7%) patients, COx was ≥0.3 at all MAPs, and in 14 patients, no clear autoregulation threshold could be determined. Duration and degree MAP outside the autoregulatory thresholds increased in patients with AKI.

**- 133Xe  
injection**

Ti LK et al. <sup>31</sup>	91/144	61 ± 69 59 ± 61	CMRO <sub>2</sub>	CBF increased in response to increased CRMO <sub>2</sub> , but did not change in response to changes in MAP signifying preserved CA.
----------------------------	--------	--------------------	-------------------	--

TCD; transcranial doppler; CPB, cardio pulmonar bypass; CA, cerebral autoregulation; AR, autoregulation; MMOM, morbidity and mortality; C.Astat, static cerebral autoregulation.

**FIGURES LEGENDS**

Figure 1. Flow diagrams of the study selection process

Figure 2. Overview of linear models and analytical methods used in autoregulation studies in this systematic review.

