

Artigo Original de Investigação

Alterações na oximetria cerebral por fatores com influência na perfusão cerebral

Changes in cerebral oximetry caused by factors with influence on brain perfusion

João Morcela^{1*}, Rafaela Brinca¹, Nuno Raposo^{1,2}

¹ Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa

² Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Hospital de Santa Cruz, EPE

Introdução: A utilização de Circulação Extracorporeal (CEC) está associada a uma incidência relativamente elevada de lesão neurológica. Tal facto tem levado a um constante progresso dos dispositivos de monitorização da perfusão cerebral, destacando-se a técnica de espectrofotometria próxima dos infravermelhos (NIRS), a qual permite medir, em tempo real, a oximetria cerebral (rSO_2). O comportamento da perfusão cerebral no período peri-operatório depende de múltiplos fatores, já identificados e estudados, mas que têm sido pouco explorados em relação ao seu efeito direto nos valores da rSO_2 durante a CEC.

Objetivo: Determinar a relação entre a variação dos parâmetros intraoperatórios - Hemoglobina, Hematócrito, Débito Circulatório, Temperatura, Pressão Arterial Média, Pressão arterial de dióxido de carbono (P_aCO_2) e de oxigénio (P_aO_2) - e a rSO_2 durante procedimentos com recurso a CEC, demonstrado num valor da rSO_2 para cada hemisfério cerebral.

Metodologia: Foram analisados 95 doentes, submetidos a CEC, com medição da rSO_2 por NIRS. Consideraram-se valorizáveis as descidas de rSO_2 superiores a 20% do valor basal, permitindo dividir a amostra em dois grupos: com dessaturação e sem dessaturação. Realizou-se a comparação estatística entre ambos os grupos, aceitando-se um nível de significância de $\alpha = 0,05$.

Resultados: Demonstraram-se diferenças significativas na P_aCO_2 , Hematócrito e na P_aO_2 entre o grupo com dessaturação significativa e o grupo sem dessaturação ($p < 0,05$).

Conclusão: O estudo sugere que a P_aCO_2 , o Hematócrito e a Hemoglobina são os fatores intraoperatórios com maior influência na rSO_2 no hemisfério cerebral direito, aplicando-se o mesmo para a P_aO_2 no hemisfério esquerdo.

Background: A relatively high incidence of neurological injury associated with Extracorporeal Circulation, has been responsible for the continuous progress of the cerebral oximetry monitoring devices. One of the most important methods is Near Infrared Spectroscopy (NIRS). The behavior of cerebral perfusion in the perioperative period depends on multiple factors, already identified and studied, but their effect on cerebral oximetry values has not been extensively explored yet.

Objective: To determine the relation between the variation of the intraoperative variables (Hemoglobin, Hematocrit, Circulatory Volume, Temperature, Mean Arterial Pressure and arterial pressure of CO_2 and O_2) and its influence on rSO_2 during Extracorporeal Circulation, showed by a value for each cerebral hemisphere.

Methods: The intraoperative parameters and rSO_2 values from 95 patients were analyzed. It was considered a significant drop in the rSO_2 those superior to 20% of the basal value, allowing the division of the sample into 2 groups: those with desaturation and those with no desaturation. The relation between the intraoperative variables and the 2 groups was performed by a t-test for the variables with a normal distribution and a Mann-Whitney test for those without normal distribution, with an acceptable significance level of 95%.

Results: There are significant differences in the PaCO_2 , Hematocrit and PaO_2 between the group with Desaturation and with No Desaturation ($p < 0,05$).

Conclusion: This study suggests that PaCO_2 , Hematocrit and Hemoglobin are the most influencing factors to rSO_2 values for the right cerebral hemisphere, with the same results for the PaO_2 in the left hemisphere.

PALAVRAS-CHAVE: Espectroscopia próxima dos infravermelhos; isquemia cerebral; circulação extracorporeal; circulação cerebrovascular; déficit neurológico.

KEY WORDS: Cerebral oximetry; NIRS; cardiopulmonary bypass; brain perfusion; neurologic disorder.

Submetido em 19 junho 2014; Aceite em 29 julho 2014; Publicado em 31 julho 2014.

* **Correspondência:** João Morcela. Email: joao.morcela@cardiocvp.net

INTRODUÇÃO

O estado neurocognitivo de um doente após ser submetido a cirurgia cardíaca com recurso a Circulação Extracorporeal (CEC) é uma das principais preocupações das equipas cirúrgicas, pela elevada incidência (entre 1% e 9%) de lesão neurológica que diferentes estudos têm demonstrado nesta população¹⁻³. Estudos prospetivos apresentam uma incidência de lesão neurológica de 1,5% a 5,2%, enquanto os estudos retrospectivos, uma taxa de 0,8% a 3,2%⁴. O cérebro é um órgão tão complexo, que

mesmo pequenas lesões podem produzir perdas funcionais sintomáticas, que não seriam demonstradas noutros órgãos. A lesão cerebral por consequência da CEC pode ser focal, global ou difusa⁵ e os principais mecanismos responsáveis são os eventos embólicos (micro e macroêmbolos gasosos ou sólidos), hipoperfusão cerebral (por hipotensão, baixo fluxo ou *shunts*), resposta inflamatória pela libertação de citocinas e a ativação dos sistemas caliceína-cinina e complemento⁶. A formação e libertação de êmbolos para a circulação sistémica é apontada como a maior causa de morbilidade pós-

operatória⁷, sabendo-se ainda que existe uma maior probabilidade de défice neurocognitivo e/ou acidente vascular cerebral (AVC) quando existe libertação de êmbolos sólidos⁸. Como consequência da CEC, da isquemia ou da lesão de reperfusão, surge uma resposta inflamatória, que pode exacerbar o efeito da hipoperfusão e das embolias cerebrais⁹. O AVC, uma das maiores complicações, pode ser o resultado de fenómenos embólicos e/ou de hipoperfusão, frequentemente associado a placas ateroscleróticas ao nível da aorta ascendente, local apontado como a maior fonte de êmbolos cerebrais durante a intervenção cirúrgica. Os enfartes silenciosos associados a estes procedimentos, registados em 18% a 26% dos doentes de baixo risco e em 45% a 62% dos de alto risco, podem levar anos a manifestar-se, como demência crónica, AVC ou doença de Alzheimer³.

Parâmetros fisiológicos com influência na perfusão cerebral

A autorregulação do Fluxo Sanguíneo Cerebral (FSC) é uma determinante bastante importante no *outcome* neurológico pós-operatório de um doente cardíaco¹⁰, encontrando-se alterada em muitos doentes, por hipertensão ou doença vascular cerebral prévia à cirurgia, aumentando a probabilidade de episódios de hipoperfusão e consequente lesão cerebral durante a CEC¹¹. O Hematócrito (Hct) assume um papel de grande relevância no surgimento de complicações pós-operatórias, nomeadamente o AVC, mas também falência renal, baixo débito cardíaco, ou outras disfunções orgânicas¹². A hemodiluição, isto é, a diminuição da concentração de Hemoglobina (Hb), é uma das técnicas intraoperatórias de controlo do Hct e associa-se a um aumento do FSC, pois para manter a entrega de O₂ num nível adequado, é necessário aumentar o fluxo sanguíneo sistémico¹³. Contudo, este aumento do FSC revela-se, também, prejudicial no que respeita ao *outcome* neurológico do doente, com um aumento de 10% na probabilidade de AVC por cada descida percentual do valor de Hct, explicada pela maior carga embólica associada ao aumento do FSC^{14,15}. A Pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), e a sua intrínseca relação com o pH, é outro dos parâmetros vitais. O aumento da concentração do CO₂ no sangue arterial é um

conhecido e potente vasodilatador cerebral, tanto em normotermia como no caso de CEC hipotérmica. Assim, o aumento da PaCO₂, por acidose respiratória, leva a hiperemia cerebral mediada pelo CO₂, o que dificulta os mecanismos de autorregulação, para além de anular os benefícios da hipotermia e aumentar a carga embólica cerebral¹⁶. A hipotermia tende a proporcionar algum grau de proteção cerebral em CEC pelo aumento da tolerância cerebral a períodos de entrega inadequada de O₂¹⁷. A monitorização da oxigenação do sangue venoso na veia jugular (SjO₂) reflete o balanço global entre o fornecimento de O₂ cerebral e o seu consumo, havendo estudos que referem que menos doentes apresentam uma SjO₂ ≤ 50% durante o reaquecimento da CEC hipotérmica¹⁸. Por outro lado, a utilização de CEC normotérmica tem vindo a tornar-se mais frequente, por evitar um prolongado reaquecimento e diminuir o risco de hipertermia cerebral, reduzindo o tempo de CEC. Contudo, parece haver um maior risco de lesão cerebral⁹. A Pressão Arterial Média (PAM) pode ser influenciada pelo fluxo sanguíneo e pela viscosidade do sangue (e, por isso, pela temperatura e Hematócrito), profundidade anestésica, fármacos anestésicos e inflamação peri-operatória. Ainda não foi estabelecida a PAM ideal para garantir uma perfusão adequada dos tecidos durante a CEC¹⁹. Neste período, a PAM é normalmente mantida entre os 50-60mmHg²⁰, existindo autores que defendem 70-80 mmHg¹⁹. O valor mínimo de PAM adequado para CEC em doentes com doença vascular cerebral prévia é desconhecido¹¹.

Espectrofotometria próxima dos infravermelhos

O maior conhecimento acerca da fisiopatologia da lesão neurológica associada a CEC obrigou a uma evolução científica e tecnológica no sentido de adequar, manter e otimizar o FSC. A Espectroscopia perto dos infravermelhos (*Near Infrared Spectroscopy* - NIRS) é uma técnica não invasiva que permite a medição contínua da Saturação Regional de O₂ (rSO₂) de ambos os hemisférios cerebrais²¹, através de uma sonda oximétrica colocada na região frontoparietal do crânio do doente. Assenta nos princípios de espectrofotometria ótica e na sua interpretação pela

lei modificada de Lambert-Beer que se servem do facto de as moléculas de Hb absorverem a luz, com diferentes graus de intensidade, dependendo do seu estado oxidativo²². A medição da saturação de O₂ e a concentração de Hb é determinada pelo diferencial de absorção de diferentes comprimentos de onda da luz, enquanto seguem uma trajetória curvilínea entre o tecido cerebral e o espaço extracraniano²³. A medição da rSO₂ por este método, com a consequente correção precoce de desequilíbrios fisiológicos, aponta, segundo vários estudos, para uma diminuição significativa da incidência de lesão neurocognitiva^{20, 24-26}.

Apesar do vasto conhecimento científico ao nível da lesão neurológica em doentes que se submetem a CEC, é reduzida a quantidade de estudos que incide especificamente no comportamento e na relação entre as variáveis anteriormente abordadas e o aporte de O₂ ao tecido cerebral. O conhecimento do comportamento de uma determinada variável em contexto de CEC deve ser aliado à perceção da sua influência direta nos valores de rSO₂ obtidos pelo método de NIRS.

Assim, o principal objetivo deste estudo é o de investigar a presença ou não de uma relação entre a variação dos parâmetros fisiológicos, com influência na perfusão cerebral, e os valores de oxigenação cerebral durante o procedimento com CEC, medida pelo método NIRS. Note-se, no entanto, não ser nosso objetivo relacionar os valores de oximetria cerebral, obtidos no grupo estudado de doentes, com os resultados em termos de função neurocognitiva.

METODOLOGIA

Desenhou-se um estudo observacional, transversal e retrospectivo, no qual foram comparados os valores de rSO₂, obtidos através do método NIRS, com os diferentes parâmetros peri-operatórios, com influência na perfusão cerebral (Hb, Hct, Débito Circulatório, Temperatura, PAM, P_aCO₂ e P_aO₂), registados durante o procedimento cirúrgico.

A amostra foi constituída por 95 doentes submetidos

a cirurgia com recurso a CEC, num serviço de Cirurgia Cardiorádica da região de Lisboa. Foram aplicados critérios de inclusão, que limitaram a amostra a doentes com idade superior a 18 anos e cuja cirurgia recorreu a monitorização da oximetria cerebral pelo método NIRS. Por outro lado, foram excluídos da amostra doentes submetidos a intervenções cirúrgicas urgentes ou emergentes e casos em que fosse necessária a utilização de perfusão cerebral retrógrada ou seletiva.

A rSO₂ foi medida com o recurso ao sistema INVOS® (Somanetics Corp, EUA), o qual utiliza dois comprimentos de onda de luz infravermelha (730 e 810 nm) do tipo LED e dois detetores de luz a distâncias fixas da fonte emissora, com sensores frontoparietais bilaterais. À entrada do doente na Sala Operatória, registaram-se os valores basais da oximetria para cada hemisfério cerebral, a partir dos quais se pôde relacionar os valores de rSO₂ obtidos, em intervalos de seis segundos, durante todo o procedimento cirúrgico. O restante equipamento e material é o utilizado no serviço em que foram recolhidos os dados, e não houve qualquer escolha específica para os doentes envolvidos neste estudo.

Todas as variáveis em estudo, foram registadas na base de dados do Serviço.

Foram consideradas significativas as descidas da rSO₂ superiores a 20% relativamente ao valor basal, o valor em prática no serviço – e recomendado pelo fabricante do equipamento de oximetria cerebral utilizado – e mais usado na literatura consultada, apesar de existirem autores que utilizam valores de corte mais baixos. Estas dessaturações foram comparadas com as restantes variáveis com influência na perfusão cerebral, no mesmo instante da cirurgia. Pretendeu-se, assim, criar uma associação entre as alterações das variáveis peri-operatórias e os valores regionais de oximetria cerebral, de forma a identificar uma relação entre cada variável e a qualidade da perfusão cerebral.

Durante estes procedimentos com CEC e medição da rSO₂, tentou manter-se a P_aO₂ entre 200 e 300 mmHg, a P_aCO₂ entre 35 e 45 mmHg, a Hb entre 7 e 10 gr/dl e

o Hct entre 22% e 30%.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa *Statistical Package for Social Sciences*®, versão 20.0 e Microsoft Office Excel 2010®. Utilizaram-se medidas de estatística descritiva (média, desvio-padrão e tabelas de frequências) para a caracterização da amostra. Foram realizadas, em todas as 95 CEC, um total de 232 análises de gasometria arterial e venosa. Foram relacionados os valores medidos por estas gasometrias com os valores de rSO₂ medidos pelo INVOS®, para ambos os hemisférios, no mesmo momento. A partir destes valores da oximetria cerebral, a amostra foi dividida em dois grupos: aqueles que revelavam dessaturação significativa (em relação ao valor de rSO₂ medido anteriormente) e aqueles que não o demonstravam. De forma a verificar a normalidade das sete variáveis intraoperatórias em estudo foi realizado um teste Kolmogorov-Smirnov, que revelou que cinco das variáveis (Débito Circulatório, Temperatura, P_aCO₂, Hct e Hb) não seguiam uma distribuição normal, ao contrário da PAM e da P_aO₂. Portanto, para verificar a existência de diferenças estatisticamente significativas nas variáveis intraoperatórias entre ambos os grupos (Dessaturados e Não Dessaturados), e para cada um dos hemisférios cerebrais, realizou-se um teste de Mann-Whitney para as variáveis com distribuição não normal e um teste de *t* para as variáveis com distribuição normal, aceitando-se um nível de significância de $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

A amostra foi constituída por 50 doentes do sexo masculino (52,6%), e 45 do sexo feminino (47,4%), com idade média de $72,2 \pm 9,3$ anos, com valor mínimo de 45 anos e máximo de 92 anos. O peso médio foi de $74,6 \pm 16,3$ kg e a superfície corporal média $1,84 \pm 0,23$ m². A maioria dos elementos da amostra não possuía doença cerebrovascular ($n = 77$; 81,1%), 14 doentes apresentavam historial clínico de AVC (14,7%), dois de AIT (2,1%) e dois de estenose carotídea superior a 75% por Doppler – valor de

corte utilizado na base de dados do serviço, inspirada na da Associação Europeia de Cirurgia Cardiotorácica (2,1%). O tempo médio em CEC foi de $118 \pm 47,5$ minutos, enquanto o tempo médio de clampagem aórtica foi de $84,8 \pm 34,3$ minutos.

Os valores basais de rSO₂ da amostra, que serviram como referência individual de cada doente, foram, em média, de $61,8 + 11,4$ para o hemisfério esquerdo e $62,6 + 11,2$ para o hemisfério direito. Do total das medições de rSO₂ efetuadas, verificaram-se 36 dessaturações para o hemisfério esquerdo (15,5%) e 31 para o hemisfério direito (13,4%). Relativamente às variáveis intraoperatórias, e como pode ser verificado na Tabela 1, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas na P_aCO₂, entre ambos os grupos, para o hemisfério cerebral direito ($p = 0,007$). A média da P_aCO₂ para o grupo que revelou dessaturação foi de 40,7 mmHg e para o grupo sem dessaturação significativa foi de 44,5 mmHg. Contudo, no hemisfério esquerdo esta relação não foi demonstrada ($p = 0,378$). Outro parâmetro que

Tabela 1 – Análise estatística das diferenças nas sete variáveis intra-operatórias entre os dois grupos (Dessaturados e Não Dessaturados), para cada hemisfério cerebral.

Variável	Hemisfério cerebral	<i>p</i> - value
Débito Circulatório	Direito	$p = 0,717$
	Esquerdo	$p = 0,665$
Hemoglobina	Direito	$p = 0,014$
	Esquerdo	$p = 0,837$
Hematócrito	Direito	$p = 0,014$
	Esquerdo	$p = 0,753$
PaCO ₂	Direito	$p = 0,007$
	Esquerdo	$p = 0,600$
PaO ₂	Direito	$p = 0,180$
	Esquerdo	$p = 0,012$
Pressão Arterial Média	Direito	$p = 0,369$
	Esquerdo	$p = 0,150$
Temperatura	Direito	$p = 0,511$
	Esquerdo	$p = 0,394$

PaCO₂ = pressão parcial do dióxido de carbono no sangue arterial

revelou diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos em estudo foi o Hct, para o hemisfério direito ($p = 0,014$), não se verificando o mesmo no hemisfério esquerdo ($p = 0,753$). No grupo com dessaturação, a média do Hct foi de 20,97%, enquanto no grupo sem dessaturação foi de 22,7%. A Hb foi outro dos parâmetros que provou ter diferenças estatisticamente significativas em ambos os grupos, nomeadamente no hemisfério direito ($p = 0,014$), ao contrário do verificado para o hemisfério esquerdo ($p = 0,837$). Por último, a análise demonstrou existirem diferenças na P_aO_2 entre ambos os grupos, para o hemisfério esquerdo ($p = 0,012$), não se revelando o mesmo para o hemisfério direito ($p = 0,180$), com uma média de 222,7 mmHg para o grupo com dessaturação e de 238,3 mmHg para o grupo sem dessaturação. Nenhuma gasometria arterial evidenciou valores inferiores a 100 mmHg.

DISCUSSÃO

Um dos resultados mais importantes que este estudo apresentou, assenta na relação entre os níveis de P_aCO_2 verificados em cada um dos grupos de estudo, como principal fator influenciador da perfusão cerebral. Dado que os valores de P_aCO_2 revelaram ser superiores, em média, no grupo de rSO_2 sem dessaturação, este estudo demonstra a importância de, em contexto de CEC, manter os níveis de P_aCO_2 no limite superior da normalidade, isto é, igual ou superior a 40 mmHg, o que vai ao encontro de outros estudos prévios^{25,27,28}. É extensamente conhecida a ação vasodilatadora que o CO_2 apresenta ao nível da vasculatura cerebral, aumentando o FSC. Por outro lado, a capacidade autorreguladora do FSC é mais fortemente influenciada pelos níveis de CO_2 do que pelos níveis de O_2 , revelando-se mais preservada quando se utilizam valores de P_aCO_2 no limite superior da normalidade²⁹. Contudo, é bom ter presente que, associado a um aumento da P_aCO_2 e consequente vasodilatação cerebral, regista-se uma maior carga embólica direcionada para o cérebro.

Outro resultado demonstrado por este estudo foi a influência significativa do Hct no surgimento de valores de rSO_2 inferiores a 80% do valor basal. Com a

realização de hemodiluição como método de controlo da viscosidade sanguínea, a capacidade de transporte de O_2 pode ficar comprometida, como demonstrado pelos valores inferiores desta variável no grupo que revelou dessaturações significativas³⁰. A manutenção de um Hct intraoperatório superior a 22% demonstra uma incidência significativamente inferior de AVC pós-operatório³¹. A Lei de Lambert-Beer, aplicada na técnica NIRS, considera como constante a extensão do percurso ótico. Contudo, esta sofre um aumento com a hemodiluição, o que pode ser explicado pela diminuição do rácio de atenuação da luz perto do infravermelho. Vários autores apontam este facto como responsável por uma sobrestimação dos valores de rSO_2 ³². Aliada a esta relação entre o Hct e a existência de dessaturação, verificaram-se diferenças em ambos os grupos no que respeita aos níveis de Hemoglobina. A capacidade destas moléculas em transportarem O_2 aumenta a probabilidade de, associadas a diminuições do valor das mesmas, surgirem episódios de hipoxia cerebral intraoperatória³³. Por outro lado, os resultados aqui demonstrados assentam no facto de as medições da rSO_2 pela técnica de NIRS em muito dependerem da absorção da luz pelas moléculas de Hb.

A relação demonstrada entre os valores de PaO_2 de cada grupo e o surgimento de dessaturações, para o hemisfério esquerdo, foi outro dos resultados obtidos neste estudo. Contudo, consideramos que os valores médios desta variável para ambos os grupos apresentam pouca significância clínica, visto que no grupo com dessaturação a média de PaO_2 seria suficiente para garantir uma adequada perfusão do tecido cerebral. Assim, considera-se que a diminuição da rSO_2 registada pelo sistema INVOS não é justificada pelos valores de PaO_2 .

As diferenças encontradas, neste estudo, na relação entre as variáveis fisiológicas e cada hemisfério cerebral demonstraram que o hemisfério direito apresenta uma maior sensibilidade para a variação dos fatores fisiológicos intraoperatórios. Esse é um achado clínico comum, o de haver um hemisfério que mostra valores de oximetria mais reduzidos que outro, o que poderá ser explicado por vários fatores, desde a posição da cabeça do doente, da orientação

do fluxo da cânula arterial, da correta colocação dos sensores e da sua correta adaptação à anatomia do crânio do doente.

Nas restantes variáveis em estudo não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, em nenhum dos hemisférios cerebrais, como se pode observar na Tabela 1.

Os resultados devem ser analisados à luz das limitações que este estudo apresentou, nomeadamente a presença de doença cerebrovascular prévia à cirurgia em alguns dos doentes inseridos na amostra, o que pode influenciar os valores de rSO_2 e das variáveis fisiológicas. Adicionalmente, a heterogeneidade dos procedimentos cirúrgicos, aliada a diferenças relativamente à duração e, consequentemente, ao tempo em CEC, podem criar enviesamentos nos resultados das análises. Pelo mesmo motivo, refere-se como limitação as diferenças encontradas entre o nível de temperatura de cada doente no momento da recolha de sangue para gasometria (mínima de 19°C e máxima de 37°C), pelo efeito vasoconstritor que a hipotermia acarreta na vasculatura. Por fim, refere-se como limitação o facto de a amostra inicial ter sido significativamente reduzida pela inexistência de dados analíticos intraoperatórios na ficha informatizada de alguns doentes que, inicialmente, cumpriam os critérios de inclusão adotados.

A contribuição deste trabalho de investigação para o conhecimento científico assenta na pertinência do estudo da relação direta entre a variação dos parâmetros fisiológicos e a técnica de monitorização neurológica NIRS. Acrescenta-se o fato de este estudo demonstrar que, no período peri-operatório, a perfusão de ambos os hemisférios cerebrais não ser feita de forma homogênea o que, à luz do conhecimento dos autores, não tem sido referido num número expressivo de estudos.

CONCLUSÃO

Os dados obtidos a partir deste estudo apontam no sentido de que a P_aCO_2 , o Hct, a Hb e a P_aO_2 são os parâmetros que revelam uma maior interferência na rSO_2 . Conclui-se, ainda, que a oximetria cerebral durante o período peri-operatório comporta-se de forma distinta entre os dois hemisférios cerebrais, sendo que o hemisfério direito revela ser mais sensível às alterações das variáveis fisiológicas com influência no FSC.

REFERÊNCIAS

1. Kilo, Czerny, Gorlitzer, et al. Cardiopulmonary bypass affects cognitive brain function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* [periódico online]. 2001 [citado 2014 Jul 28]; 72: 1926-32. Disponível em: [http://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(01\)03199-X/pdf](http://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(01)03199-X/pdf)
2. Smith. Predicting and preventing adverse neurologic outcomes with cardiac surgery. *J Card Surg* [periódico online]. 2006 [citado 2014 Jul 28]; 21: S15-9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16492292>
3. Sun, Lindsay, Monsein, Hill, Corso. Silent brain injury after cardiac surgery: A Review - Cognitive dysfunction and magnetic resonance imaging diffusion-weighted imaging findings. *JAAC* [periódico online]. 2012 [citado 2014 Jul 28]; 60: 791-7. Disponível em: <file:///C:/Users/mouro/Downloads/02079.pdf>
4. McKhann, Grega, Borowicz, Baumgartner, Selnes. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: An update. *Stroke* [periódico online]. 2006 [citado 2014 Jul 28]; 37: 562-71. Disponível em: <http://stroke.ahajournals.org/content/37/2/562.full.pdf+html?sid=6b3a598f-02ee-4faf-8a4e-56be602ac7ad>
5. Tan. Cerebral oximetry in cardiac surgery. *Hong Kong Med J* [periódico online]. 2008 [citado 2014 Jul 28]; 14: 220-5. Disponível em: http://www.hkmj.org/article_pdfs/hkm0806p220.pdf
6. Borger, Djaiani, Baker. Cardiopulmonary bypass circuit and the brain. In: Bonser, Pagano, Haverich, editors. *Brain protection in cardiac surgery*. London: Springer 2011; p. 11-18.
7. Groom, Quinn, Lennon, et al. Detection and elimination of microemboli related to cardiopulmonary bypass. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [periódico online]. 2009 [citado 2014 Jul 28] 2; 191-8. Disponível em: <http://circoutcomes.ahajournals.org/content/2/3/191.full.pdf+html>

8. Rodriguez, Rubens, Wozny, Nathan. Cerebral emboli detected by transcranial doppler during cardiopulmonary bypass are not correlated with postoperative cognitive deficits. *Stroke* [periódico online]. 2010 [citado 2014 Jul 28]; 41: 2229–35. Disponível em: <http://stroke.ahajournals.org/content/41/10/2229.full.pdf+html>
9. Baufreton. Role of surgical factors in strokes after cardiac surgery. *Archives of Cardiovascular Disease* [periódico online]. 2010 [citado 2014 Jul 28]; 103: 326–32. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S1875213610000586/1-s2.0-S1875213610000586-main.pdf?_tid=80432d58-17dc-11e4-ab5d-00000a0f27&acdnat=1406719834_c37e7aef1c899665974c5a2c_ccb88837
10. Secher, van Lieshout. Dynamic cerebral autoregulation and monitoring cerebral perfusion. *Hypertension* [periódico online]. 2010 [citado 2014 Jul 28]; 56: 189–90. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/content/56/2/189.full.pdf+html>
11. Grogan, Stearns, Hogue. Brain protection in cardiac surgery. *Anesthesiology Clinics* [periódico online]. 2008 [citado 2014 Jul 28]; 26: 521–38. Disponível em: <http://www.anesthesiology.theclinics.com/issues>
12. Ranucci, Conti, Castelvechio, et al. Hematocrit on cardiopulmonary bypass and outcome after coronary surgery in nontransfused patients. *Ann Thorac Surg* [periódico online]. 2010 [citado 2014 Jul 28]; 89: 11–8. Disponível em: [http://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(09\)01582-3/pdf](http://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(09)01582-3/pdf)
13. Sungurtekin, Cook, Orszulak, Daly, Mullany. Cerebral response to hemodilution during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults. *Anesth Analg*. 1999; 89: 1078–83. Disponível em: file:///C:/Users/mouro/Downloads/Cerebral_Response_to_Hemodilution_During.2.pdf
14. Karkouti, Djaiani, Borger, et al. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* [periódico online]. 2005 [citado 2014 Jul 28]; 80: 1381–7. Disponível em: [http://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(05\)00613-2/pdf](http://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(05)00613-2/pdf)
15. Mathew, Mackensen, Phillips-Bute, et al. Effects of extreme hemodilution during cardiac surgery on cognitive function in the elderly. *Anesthesiology* [periódico online]. 2007 [citado 2014 Jul 28]; 107: 577–84. Disponível em: file:///C:/Users/mouro/Downloads/Effects_of_Extreme_Hemodilution_during_Cardiac.12.pdf
16. Johnsson, Messeter, Ryding, Kugelberg, Stahl. Cerebral vasoreactivity to carbon dioxide during cardiopulmonary perfusion at normothermia and hypothermia. *Ann Thorac Surg* [periódico online]. 1989 [citado 2014 Jul 28]; 48: 769–75. Disponível em: [http://www.annalsthoracicsurgery.org/article/0003-4975\(89\)90668-1/pdf](http://www.annalsthoracicsurgery.org/article/0003-4975(89)90668-1/pdf)
17. Ali, Harmer, Kirkham. Cardiopulmonary bypass temperature and brain function. *Anaesthesia* [periódico online]. 2005 [citado 2014 Jul 28]; 60: 365–72. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2044.2005.04112.x/pdf>
18. Ali, Harmer, Vaughan, et al. Changes in cerebral oxygenation during cold (28 degrees C) and warm (34 degrees C) cardiopulmonary bypass using different blood gas strategies (alpha-stat and pH-stat) in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [periódico online]. 2004 [citado 2014 Jul 28]; 48: 837–44. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-6576.2004.00436.x/full>
19. Murphy, Hessel II, Groom. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: An evidence-based approach. *Anesth Analg* [periódico online]. 2009 [citado 2014 Jul 28]; 108: 1394–417. Disponível em: file:///C:/Users/mouro/Downloads/Optimal_Perfusion_During_Cardiopulmonary_Bypass_9.pdf
20. Brady, Joshi, Zweifel, et al. Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Stroke* [periódico online]. 2010 [citado 2014 Jul 28]; 41: 1951–6. Disponível em: <http://stroke.ahajournals.org/content/41/9/1951.full.pdf+html>
21. Scheeren, Schober, Schwarte. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): Background and current applications. *J Clin Monit Comput* [periódico online]. 2012 [citado 2014 Jul 28]; 26: 279–87. Disponível em: http://download.springer.com/static/pdf/824/art%253A10.1007%252Fs10877-012-9348-y.pdf?auth66=1406903032_4df59412eb1528ceeda6cd78cf6c9550&ext=.pdf
22. Olsson, Thelin. Regional cerebral saturation monitoring with near-infrared spectroscopy during selective antegrade cerebral perfusion: Diagnostic performance and relationship to postoperative stroke. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* [periódico online]. 2006 [citado 2014 Jul 28]; 131: 371–9. Disponível em: [http://www.jtcvsonline.org/article/S0022-5223\(05\)01818-0/pdf](http://www.jtcvsonline.org/article/S0022-5223(05)01818-0/pdf)
23. Davie, Grocott. Impact of extracranial contamination on regional cerebral oxygen saturation: A comparison of three cerebral oximetry technologies. *Anesthesiology* [periódico online]. 2012 [citado 2014 Jul 28]; 116: 834–40. Disponível em: [file:///C:/Users/mouro/Downloads/Impact_of_Extracranial_Contamination_on_Regional.19%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/mouro/Downloads/Impact_of_Extracranial_Contamination_on_Regional.19%20(1).pdf)

24. Mohandas, Jagadeesh, Vikram. Impact of monitoring cerebral oxygen saturation on the outcome of patients undergoing open heart surgery. *Annals of Cardiac Anaesthesia* [periódico online]. 2013 [citado 2014 Jul 28]; 16: 102-6. Disponível em: <http://www.annals.in/article.asp?issn=0971-9784;year=2013;volume=16;issue=2;spage=102;epage=106;aulast=Mohandas;type=0>
25. Murkin, Adams, Novick, et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: A randomized, prospective study. *Anesth Analg* [periódico online]. 2007 [citado 2014 Jul 28]; 104: 51-8. Disponível em: file:///C:/Users/mouro/Downloads/Monitoring_Brain_Oxygen_Saturation_During_Coronary.11.pdf
26. Senanayake, Komber, Nassef, Massey, Cooper. Effective cerebral protection using near-infrared spectroscopy monitoring with antegrade cerebral perfusion during aortic surgery. *Journal of Cardiac Surgery* [periódico online]. 2012 [citado 2014 Jul 28]; 27: 211-6. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-8191.2012.01420.x/abstract>
27. Hogue, Palin, Arrowsmith. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: An evidence-based appraisal of current practices. *Anesth Analg* [periódico online]. 2006 [citado 2014 Jul 28]; 103: 21-37. Disponível em: file:///C:/Users/mouro/Downloads/Cardiopulmonary_Bypass_Management_and_Neurologic.4.pdf
28. Murkin, Farrar, Tweed, McKenzie, Guiraudon. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: The influence of PaCO₂. *Anaesth Analg* [periódico online]. 1987 [citado 2014 Jul 28]; 66: 825-32. Disponível em: file:///C:/Users/mouro/Downloads/Cerebral_Autoregulation_and_Flow_Metabolism.3.pdf
29. Payne, Mohammad, Tisdall, Tachtsidis. Effects of arterial blood gas levels on cerebral blood flow and oxygen transport. *Biomedical Optics Express* [periódico online]. 2011 [citado 2014 Jul 28]; 2: 966-79. Disponível em: http://www.opticsinfobase.org/view_article.cfm?gotourl=http%3A%2F%2Fwww%2Eopticsinfobase%2Eorg%2FDirectPDFAccess%2F50D531A5-9CED-848D-91251F7E8094E116_211311%2Fboe-2-4-966%2Epdf%3Fda%3D1%26id%3D211311%26seq%3D0%26mobile%3Dno&org=
30. Yoshitani, Kawaguchi, Miura, et al. Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements. *Anesthesiology* [periódico online]. 2007 [citado 2014 Jul 28]; 106: 458-62. Disponível em: file:///C:/Users/mouro/Downloads/Effects_of_Hemoglobin_Concentration,_Skull.9.pdf
31. Habib, Zacharias, Schwann, Riordan, Durham, Shah. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: Should current practice be changed? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* [periódico online]. 2003 [citado 2014 Jul 28]; 125: 1438-50. Disponível em: [http://www.jtcvsonline.org/article/S0022-5223\(02\)73291-1/pdf](http://www.jtcvsonline.org/article/S0022-5223(02)73291-1/pdf)
32. Kishi, Kawaguchi, Yoshitani, Nagahata, Furuya. Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 near-infrared spectrophotometers. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* [periódico online]. 2003 [citado 2014 Jul 28]; 15: 302-6. Disponível em: http://journals.lww.com/jnsa/Abstract/2003/10000/Influence_of_Patient_Variables_and_Sensor_Location.2.aspx
33. Yoshitani, Kawaguchi, Iwata, et al. Comparison of changes in jugular venous bulb oxygen saturation and cerebral oxygen saturation during variations of haemoglobin concentration under propofol and sevoflurane anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* [periódico online] 2005 [citado 2014 Jul 28]; 94: 341-6. Disponível em: <http://bj.a.oxfordjournals.org/content/94/3/341.full.pdf+html>