

Vilela MARTIN, José Fernando; Oliveira Vaz de MELO, Renan; Pinheiro de SOUSA,
Letícia

Disfunção cognitiva após cirurgia cardíaca

Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular/Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery,
vol. 23, núm. 2, abril-junio, 2008, pp. 245-255

Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular

São José do Rio Preto, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=398941867015>

Disfunção cognitiva após cirurgia cardíaca

Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery

José Fernando Vilela MARTIN¹, Renan Oliveira Vaz de MELO², Letícia Pinheiro de SOUSA³

RBCCV 44205-981

Resumo

Disfunção cognitiva pós-operatória é situação freqüente em cirurgias cardíacas, o que pode levar a consequências imensuráveis para os indivíduos acometidos. Os processos fisiopatológicos envolvidos nessa condição ainda não se encontram totalmente elucidados, apresentando um caráter multifatorial. Além de fatores pré-operatórios, como idade e escolaridade, alguns fatores intra-operatórios também são de extrema importância. Entretanto, conforme ampla literatura sobre o tema, esses fatores não são capazes de esclarecer etiologicamente a totalidade dos casos, remetendo a uma base genética para essa seqüela neurológica. Nessa revisão, avaliamos fatores envolvidos na disfunção cognitiva e a terapia farmacoprotetora empregada em sua prevenção.

Descritores: Revascularização miocárdica. Circulação extracorpórea. Cognição. Transtornos cognitivos/etiologia. Procedimentos cirúrgicos cardíacos/efeitos adversos.

Abstract

Postoperative cognitive dysfunction is frequent in cardiac surgeries leading to major consequences. The physiopathological processes involved in this condition are still not completely elucidated, despite the multifactor character. Besides pre-operative factors such as age and education, some intra-operative factors are also of extreme importance. However, according to a vast literature on the subject, these factors are not capable to clarify the totality of the cases, taking us to a genetic base for this neurological sequel. In this revision, we briefly assess the factors involved in this cognitive dysfunction as well as discuss the pharmacotherapy in the prevention of this event.

Descriptors: Myocardial revascularization. Extracorporeal circulation. Cognition. Cognition disorders/etiology. Cardiac surgical procedures/adverse effects.

1. Doutor; Prof. Adjunto, Subchefe do Departamento de Medicina da FAMERP e Coordenador da Clínica de Hipertensão da FAMERP.
2. Acadêmico de Medicina da FAMERP.
3. Acadêmica de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

José Fernando Vilela Martin. Av. Anísio Haddad, 7700 cs 129 - Village Santa Helena - São José do Rio Preto, SP, Brasil. CEP 15093-000 - Fone/Fax: (17) 3227-2409

E-mail: vilelamartin@uol.com.br

Artigo recebido em 25 de fevereiro de 2008
Artigo aprovado em 13 de maio de 2008

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, tem-se observado grande interesse pelo estudo das morbidades decorrentes do pós-operatório das intervenções cirúrgicas cardíacas devido à crescente queda das suas taxas de mortalidade. Nesse contexto, uma das áreas que mais desperta atenção é o impacto desses procedimentos sobre o cérebro e funções cognitivas, responsável clínica e financeiramente por problemas de intensa gravidade.

No âmbito da cirurgia cardiovascular, desde a introdução da circulação extracorpórea (CEC) há cinco décadas, começaram relatos de que certos pacientes desenvolviam algum tipo de seqüela neurológica, apresentando desde comprometimentos cognitivos a acidentes vasculares cerebrais (AVC) fatais [1], cujas taxas de incidência variam entre 20-83% [2-4] e 1,5-5,2% [5,6], respectivamente. Como visto, são consequências comuns que geram altos custos para o sistema público de saúde.

Conforme podemos observar, existe uma grande discrepância entre os resultados encontrados sobre o tema. Isso decorre, em maior parte, do desenho do estudo (prospectivo ou retrospectivo), das cirurgias cardíacas com cavidade aberta ou fechada, da presença de comorbidades, do método e do momento utilizado para avaliar o tipo e o grau dos distúrbios neurológicos [7-9]. Nesse contexto, entre os procedimentos cardíacos mais estudados destacam-se as cirurgias de revascularização do miocárdio.

Comprometimentos da memória, concentração, linguagem, compreensão e integração com a sociedade são algumas das áreas afetadas mais freqüentemente pelas intervenções cirúrgicas, caracterizando a chamada disfunção cognitiva (DC), fato que pode ocorrer desde dias a semanas após a cirurgia e permanecer pelo resto da vida [1]. Muitas dessas mudanças cognitivas são transitórias, com resolução entre seis semanas a seis meses após o procedimento, o que acaba minimizando a atenção médica sobre a importância dos déficits cognitivos transitórios para a qualidade de vida do paciente [10].

A principal etiologia das DC pós-operatória permanece em aberto, reforçando a hipótese de um problema multifatorial [1,8,10,11]. Entre os fatores de risco envolvidos estão os pré-operatórios (idade, escolaridade, doenças prévias), intra-operatórios (número de êmbolos, duração do procedimento, pressão arterial, temperatura, etc) e pós-operatórios (temperatura) [1]. Além disso, alguns pesquisadores relataram influência genética sobre esse desfecho cirúrgico, merecendo especial destaque a presença do alelo e4 da apolipoproteína E [12-17].

O objetivo dessa revisão é discutir os principais fatores envolvidos na lesão neurológica em cirurgia cardíaca e relatar os avanços da terapia medicamentosa na proteção de futuros desfechos neurológicos.

Fatores pré-operatórios

a) Idade

A idade representa o fator de risco demográfico menos controverso para o declínio cognitivo, com comprovada relação entre aumento da idade e disfunção cognitiva (Tabela 1). Entretanto, o mecanismo pelo qual maior idade estaria relacionada à DC pós-operatória ainda permanece desconhecido. Aterosclerose progressiva associada à doença cerebrovascular oculta e fatores intrinsecamente relacionados ao risco de embolização parecem ser a explicação mais aceitável para a DC associada ao aumento da idade [4,10]. Além disso, indivíduos mais idosos são predispostos a apresentar alteração da vasculatura e da auto-regulação do fluxo cerebral [23], uma resposta anormal a fármacos [21] e uma redução natural do nível cognitivo, o que associado a uma pequena diminuição cognitiva no pós-operatório pode acarretar um significante impacto sobre a qualidade de vida [10].

b) Escolaridade

Outro fator pré-operatório que merece importante destaque na patogênese da DC é o grau de escolaridade. O efeito protetor de um maior tempo de estudo, segundo alguns autores (Tabela 1), parece similar àquele sugerido em recentes estudos sobre a Doença de Alzheimer, embora o mecanismo pelo qual isso seja possível ainda necessite de maiores esclarecimentos [24]. Ainda não se conhece plenamente o modo como um maior grau de escolaridade implicaria em maior reserva cognitiva, em melhora nas habilidades às avaliações ou em um aumento na homeostase neuronal, situações que tornariam os pacientes mais resistentes ao insulto neurológico [10]. Uma hipótese que explicaria essa associação está baseada no fato que a escolaridade aumenta a densidade sináptica no neocôrte, aumentando a comunicação neuronal e minimizando os sinais de comprometimento cognitivo e funcional [27].

c) Doenças prévias

Da mesma forma que a idade e o grau de escolaridade, história de comorbidades como diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e insuficiência renal crônica (IRC) são fatores que têm sido relacionados a desfechos neurológicos pós-operatórios.

A história de DM tem recebido maior destaque, conforme estudos apresentados na Tabela 1. Um possível mecanismo que explicaria essa associação seria o fato de que indivíduos diabéticos possuem uma auto-regulação do fluxo cerebral comprometida, caracterizada por maior extração do oxigênio durante a CEC [19,22] e, consequentemente, menor disponibilidade para o cérebro. Da mesma forma, HAS e a terapia anti-hipertensiva também podem se relacionar a desfechos cognitivos (Tabela 1), reflexo da auto-regulação comprometida do fluxo sanguíneo cerebral, enrijecimento das pequenas artérias cerebrais e da doença aterosclerótica generalizada presente em indivíduos hipertensos.

Tabela 1. Fatores pré-operatórios

| Autores | Ano | Variável estudada | Participantes | Avaliação neuropsicológica | Resultados |
|----------------------|------|---------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tuman et al. [18] | 1992 | Idade | 2000 pacientes submetidos à CRM com CEC | - | Prevalência de DC de 8,9% para os ≥ 75 anos, 3,6% para aqueles com 65-74 anos, e 0,9% para os pacientes com <65 anos |
| Kadoi & Goto [19] | 2006 | Idade | 88 pacientes submetidos à CRM | Um dia antes e seis meses após a cirurgia | Maior idade [p=0,04] foi mais freqüente em indivíduos com DC após 6 meses do procedimento em comparação aos indivíduos sem DC [OR=1,4; IC 95%: 1,0-1,7] |
| Ille et al. [20] | 2007 | Idade | 83 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca | Um dia antes e sete dias após a cirurgia | Para pacientes idosos, quanto maior a idade maior o risco de desenvolvimento de DC |
| Newman et al. [3] | 2001 | Idade, Escolaridade | 261 pacientes submetidos à CRM | Um dia antes da cirurgia e da alta hospitalar, seis semanas, seis meses e cinco anos depois | Maior idade [p=0,01] e menor escolaridade [p=0,003] após análise multivariada foram preditores de DC após cinco anos do estudo |
| Di Carlo et al. [21] | 2001 | Escolaridade, HAS | 110 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca | Antes da cirurgia e seis meses após | Escolaridade foi protetora após análise multivariada [OR por ano aumentado= 0,53; IC 95%: 0,31-0,90]. História de HAS foi preditora de DC importante [OR=5,3; IC 95%: 1,03-27,6] |
| Ho et al. [22] | 2004 | Escolaridade | 939 pacientes submetidos à CRM | Antes da cirurgia e seis meses após | Número de anos de escolaridade esteve inversamente relacionado ao declínio cognitivo em análise multivariada [p=0,001] |
| Roach et al. [23] | 1996 | HAS, Idade | 2108 pacientes submetidos à CRM | - | Maior idade [OR=2,2; IC 95%, 1,6-3,0; p<0,05] e presença de HAS na admissão [OR=3,4; IC 95%, 1,4-8,5; p<0,05] foram considerados preditores de DC |
| Wolman et al. [24] | 1999 | HAS | 273 pacientes submetidos à CRM | - | Elevada pressão arterial sistólica no pré-operatório/admissão em pacientes hipertensos esteve associada à DC [OR=10,4; IC 95%, 1,8-59,0] |
| Selnes et al. [25] | 1999 | DM | 127 pacientes submetidos à CRM | Pré-operatória, no 1º mês e um ano após o procedimento | História de DM esteve associada com queda nas funções executivas [p=0,016] e velocidade psicomotora [p=0,003] |
| Kadoi & Goto [19] | 2006 | DM, IRC | 88 pacientes submetidos à CRM | Um dia antes e seis meses após a cirurgia | DM [OR=1,8; IC 95%, 1,2-2,4; p<0,01] e Insuficiência renal crônica [OR=2,8; IC 95%, 2,4-4,3; p<0,01] estiveram associados à DC 6 meses após a cirurgia |
| | | | 34 pacientes | | O grupo de pacientes diabéticos apresentou pior performance cognitiva no pós-operatório imediato |

CRM - Cirurgia de revascularização do miocárdio; CEC - Circulação Extracorpórea; HAS - Hipertensão arterial Sistêmica; DM - Diabetes Mellito; IRC - Insuficiência Renal Crônica; DC - Disfunção Cognitiva

Fatores intra-operatórios

a) Embolização

A formação de êmbolos, cuja gênese estaria em ateromas da parede da aorta, agregados plaquetários, bolhas de ar oriundas do oxigenador e/ou das câmaras cardíacas podem ser a causa primária da lesão encefálica ou do agravamento de lesões preexistentes [8]. Estes se subdividem em micro e macroêmbolos, sendo os primeiros mais relevantes para o surgimento da DC.

Dentre os tipos de êmbolos, a microembolia gasosa destaca-se como uma possível fonte dos distúrbios cognitivos, sendo evento de difícil diagnóstico no intra-operatório. Existem três causas principais para a origem das microbolhas: o próprio oxigenador; o processo de resfriamento dos gases, que altera a solubilidade destes predispondo à formação de bolhas na corrente sanguínea; e a abertura das câmaras cardíacas durante o procedimento cirúrgico [8].

O entendimento de que êmbolos ocorridos durante a CEC estariam relacionados à DC possibilitou a adoção de técnicas como a filtração e processamento do sangue, diminuindo dessa forma os danos causados pelo fenômeno embólico. Entretanto, os possíveis efeitos benéficos dessas novas tecnologias não se reproduziram nos resultados de Rubens et al. [28], os quais não apresentaram diferença na incidência de DC em indivíduos submetidos a CEC com e sem processamento do sangue, o que reforça a necessidade de um contínuo processo de evolução tecnológica.

b) Duração do procedimento cirúrgico

A hipótese de que a CEC e a duração do procedimento cirúrgico estariam relacionadas à maior obstrução microvascular por êmbolos sugere uma relação entre estes fatores e o desenvolvimento de DC (Tabela 2).

Em uma recente revisão, Hogue et al. [39] discutem o impacto da CEC no desenvolvimento de disfunção cognitiva pós-operatória, ressaltando a importância dos avanços tecnológicos sofridos por esse procedimento nos últimos anos e a prevenção de novos eventos neurológicos. Dessa forma, o contínuo aperfeiçoamento técnico do circuito de CEC torna-se essencial para a diminuição da migração de êmbolos, colaborando significativamente para a redução da incidência de DC.

c) Pressão arterial

O valor da pressão arterial média (PAM) durante o procedimento cirúrgico também é fonte de pesquisas (Tabela 2), sendo a hipotensão intra-operatória e consequente hipoperfusão cerebral causas potenciais de comprometimento neurológico [4]. É provável que uma área do cérebro irrigada por uma artéria ocluída seja exposta à hipoperfusão se o sistema de artérias colaterais estiver em regime de hipotensão sistêmica [40], culminando dessa forma em desfecho cognitivo desfavorável.

Entretanto, existem trabalhos que não sustentam tal hipótese, fato que pode estar relacionado à idade da população analisada [31]. Uma grande atenção na manutenção adequada da PAM deve ser empregada em indivíduos mais idosos, por serem mais suscetíveis à lesão cerebral.

d) Inflamação

Outro fator intra-operatório que pode contribuir para a lesão neurológica é a resposta inflamatória, sendo de conhecimento geral que a exposição do sangue a superfícies estranhas, como a CEC, estimula uma resposta inflamatória sistêmica [40]. Em áreas que sofreram algum tipo de hipoperfusão, a exposição do sangue à superfície não endotelial ativa a cascata de coagulação, o sistema fibrinolítico e complemento, além de favorecer a liberação de radicais livres, fatores que possibilitam o agravamento das lesões preexistentes [8].

A liberação de mediadores inflamatórios via CEC parece ser temperatura-dependente, com diminuição da resposta inflamatória em CEC hipotérmica. Dessa forma, o aperfeiçoamento dos fatores envolvidos na CEC e a adoção de intervenções terapêuticas com objetivo de atenuar a resposta inflamatória poderão ser estratégias úteis para diminuir a lesão cerebral [1].

e) Hiperglicemia

Outro fato comum em cirurgias cardíacas é a hiperglicemia (glicose >200 mg/dl), fenômeno cujas consequências neurológicas, embora não totalmente esclarecidas, pode influenciar largamente o metabolismo cerebral [34]. Primeiramente, altos níveis de glicose levam a um aumento da disponibilidade de substrato para a produção de lactato durante metabolismo anaeróbico, fenômeno freqüente durante processo isquêmico. Como consequência disso, a acidose resultante interfere na glicólise, na síntese protéica, na homeostase, na função enzimática e em outros processos celulares [41], que acabam levando a uma expansão da área isquêmica [42]. Além disso, existem evidências que ligam a hiperglicemia a um aumento da liberação de aminoácidos excitatórios, a uma maior resposta inflamatória, e a um aumento na produção de corticosteróides, fatos que aliados a fatores descritos posteriormente podem contribuir para uma maior incidência de DC pós-operatória [34].

f) Temperatura: hipertermia

O efeito da temperatura durante e após a CEC no desfecho cognitivo pós-operatório permanece como uma área de grande interesse para a classe médica. Com os efeitos adversos decorrentes da hipertermia, a importante influência da temperatura na resposta cerebral aos danos instalados parece ser de grande valor.

Tabela 2. Fatores intra-operatórios

| Autores | Ano | Variável estudada | Participantes | Avaliação neuropsicológica | Resultados |
|-----------------------|------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ille et al. [20] | 2007 | Duração do procedimento | 83 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca | Um dia antes e sete dias após a cirurgia | Para indivíduos idosos submetidos a cirurgia cardíaca, o tempo de duração do procedimento está diretamente relacionado à DC |
| Stroobant et al. [29] | 2005 | Presença/ Ausência de CEC | 50 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca [38 com CEC e 12 sem CEC] | Pré-operatória, 6º dia e seis meses após o procedimento | Seis dias após a cirurgia, a prevalência de DC não diferiu entre aqueles com/sem CEC. Após seis meses, sequelas neurológicas estavam presentes em 31,8% dos submetidos a CEC e em 9,1% dos não submetidos a CEC |
| Yin et al. [30] | 2007 | Presença/ Ausência de CEC | 40 indivíduos do sexo masculino submetidos à CRM [20 com e 20 sem CEC] | Pré-operatória e 7-10 dias após o procedimento | A incidência de testes neuropsicológicos foi maior em indivíduos submetidos a CRM com CEC, quando comparado aos sem CEC |
| Newman et al. [31] | 1995 | PAM | 237 pacientes submetidos à CEC | Pré-operatória e no momento da alta | Análise multivariada mostrou que PAM não esteve associada com queda cognitiva |
| Gold et al. [32] | 1995 | PAM | 240 pacientes submetidos à CRM com CEC | - | Índice menor de complicações neurológicas no grupo de indivíduos submetidos a CEC com PAM entre 80 e 100 mmHg, quando comparado ao grupo com PAM entre 50-60 |
| Gottesman et al. [33] | 2007 | PAM | 15 pacientes de alto risco para AVE submetidos à CRM | 1-2 antes da operação e 3-5 dias após o procedimento | Queda na PAM em relação ao período basal está associada à pior performance cognitiva |
| Puskas et al. [34] | 2007 | Hiperglicemia | 525 pacientes submetidos à CRM com CEC | Antes da cirurgia e seis semanas após | Dentre os indivíduos não-diabéticos, hiperglicemia esteve associada à DC após seis semanas [$p=0,035$] |
| Grigore et al. [35] | 2001 | Temperatura | 237 pacientes submetidos à CRM com CEC | Pré-operatória e seis semanas depois | Não houve diferença no desfecho cognitivo entre os grupos submetidos a CEC normotérmica e hipotérmica |
| Boodhwani et al. [36] | 2006 | Temperatura | 448 pacientes submetidos à CRM | Pré e pós-operatória | A presença de normotermia durante a CRM esteve associada à presença de DC [$OR=1,5$, $IC95\%: 1,01-1,31$] |
| Boodhwani et al. [37] | 2007 | Temperatura | 267 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca | Pré-operatória, antes e três meses depois da alta hospitalar | Não houve diferença na incidência de DC entre pacientes submetidos à temperatura [T] nasofaríngea de 34°C e aqueles submetidos a $T=37^{\circ}\text{C}$ no intra-operatório |
| | | | 131 pacientes submetidos a CRM | Pré-operatória, uma semana e cinco anos | Houve evidência de neuroproteção após uma semana naqueles indivíduos submetidos à hipotermia [$T=34^{\circ}\text{C}$] quando comparados àqueles com $T=37^{\circ}\text{C}$. O resultado |

Diversos mecanismos tentam explicar o papel da hipertermia e sua influência sobre o cérebro [43]. Sternau et al. [44], em estudo experimental, demonstraram que a liberação de neurotransmissores em quantidades tóxicas estaria acentuada pela hipertermia. Igualmente, a hipertermia quando comparada à normotermia, associar-se-ia a maior liberação de radicais livres [45]; exagerado aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica [46] e ampliação das áreas isquêmicas por aumento das despolarizações isquêmicas [47]. Além desses efeitos visualizados em modelos experimentais, hipertermia após AVC relaciona-se a aumento da área de infarto, contribuindo para maior morbidade e mortalidade [43].

Entre os fatores neuroprotetores, a hipotermia é o único que reduz o consumo energético, fato diretamente relacionado à manutenção da integridade celular. Assim, melhora a tolerância cerebral e miocárdica ao processo isquêmico [48]. Em moderada hipotermia, a auto-regulação do fluxo cerebral está intimamente relacionada à taxa metabólica cerebral, fato não encontrado em situações de extrema hipotermia [4]. Entretanto, os efeitos benéficos da manutenção de baixas temperaturas ainda são controversos e apresentam desvantagens segundo alguns autores (Tabela 2), sendo a necessidade de reaquecimento à temperatura normotérmica a mais importante destas.

Fatores pós-operatórios

Entre os fatores pós-operatórios relacionados à DC, destacam-se estudos relacionando hipóxia e temperatura

de reaquecimento da CEC a esse evento [31,43,48,49]. Browne et al. [49] encontraram que hipóxia pós-operatória seria um fator de risco para o desenvolvimento de DC precoce, fato confirmado por Hopkins et al. [50], que demonstraram, em indivíduos submetidos a hipóxia cerebral, alterações na estrutura hippocampal relacionadas à DC. Entretanto, esses achados não foram encontrados por Moller et al. [51], que ao excluírem indivíduos submetidos à cirurgia cardíaca em seu trabalho, não avaliaram um importante fator relacionado à disfunção cognitiva que é a CEC e consequente hipóxia pós-operatória. Desse modo, evidências mais claras são necessárias para esclarecer o papel dessa condição sobre o desenvolvimento de disfunção cognitiva.

Por outro lado, conforme discutido nos fatores intraoperatórios, o mais importante efeito adverso da manutenção de baixa temperatura na CEC é a necessidade da elevação desta para níveis normais. Durante o reaquecimento da CEC hipotérmica, pode haver uma sobrecarga da temperatura cerebral devido ao agressivo reaquecimento realizado com o objetivo de diminuir o tempo de CEC e do procedimento cirúrgico [40]. Além disso, a velocidade de reaquecimento está diretamente relacionada à dessaturação jugular [52], o que por sua vez associa-se ao desempenho cognitivo [53]. Outro fato importante na patogênese do dano cerebral é a velocidade com que essa taxa de reaquecimento é estabelecida, fato que se relaciona ao desenvolvimento de DC numa fase muito precoce do período pós-operatório (Tabela 3).

Tabela 3. Fatores pós-operatórios

| Autores | Ano | Variável estudada | Participantes | Avaliação neuropsicológica | Resultados |
|---------------------|------|-------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Newman et al. [31] | 1995 | Temperatura | 237 pacientes submetidos à CEC | Pré-operatória e no momento da alta | Análise multivariada mostrou que taxa de reaquecimento não esteve associada com queda cognitiva |
| Grigore et al. [48] | 2002 | Temperatura | 165 pacientes submetidos à CRM | Pré-operatória e seis semanas depois | Indivíduos submetidos a um mais lento reaquecimento da temperatura tiveram melhor performance cognitiva no pós-operatório [p=0,05] |
| Grocott et al. [43] | 2002 | Temperatura | 300 pacientes submetidos à CRM com CEC | Pré-operatória e seis semanas depois | Maior temperatura no pós-operatório esteve relacionada a maior prevalência de DC [p=0,05] |
| Browne et al. [49] | 2003 | Hipóxia | 175 pacientes submetidos à CRM | Pré-operatória, cinco dias e três meses após a alta hospitalar | Houve uma correlação significativa entre disfunção cognitiva e hipóxia cinco dias após a CRM |

CRM - Cirurgia de revascularização do miocárdio; CEC - Circulação Extracorpórea

Fatores genéticos

Embora um grande número de fatores seja capaz de predizer o risco de DC após procedimentos cirúrgicos, esses fatores contribuem em cerca de 10% a 40% dos modelos analisados, achados que indicam que outros fatores podem influenciar esse declínio [10]. Entre os possíveis polimorfismos genéticos candidatos a fatores de risco para DC pós-operatória, merece destaque especial a presença do alelo e4 da apolipoproteína E (apo-e4). Esse polimorfismo é reconhecido e bem estabelecido como fator de risco para doença de Alzheimer e por desordens neurodegenerativas relacionadas [54]. Na análise sobre a associação da presença de apo-e4 com DC, os resultados são controversos (Tabela 4) e justificam a necessidade de estudo dos demais fatores etiológicos relacionados ao desenvolvimento do DC.

Em virtude disso, diversos outros fatores genéticos foram relacionados a desfechos cerebrais, embora muitos desses novos estudos sejam limitados ora por amostras muito pequenas, ora por análise de genes isolados (em vez de vários genes) ou pela metodologia empregada [55]. Outro

polimorfismo estudado foi o da fosfolipase A2, que quando presente associou-se a menor escore no exame de avaliação do estado mental [56].

Somando-se aos polimorfismos genéticos antes apresentados, a influência genética sobre a resposta inflamatória à CEC também ganhou destaque, como no caso da interleucina-6, proteína C-reativa (PCR) e fator de necrose tumoral alfa, sendo o estudo dessas variantes importante não só por ligarem um polimorfismo a uma resposta inflamatória aumentada, mas por ligarem consequentemente essa resposta inflamatória aos efeitos colaterais consequentes à cirurgia cardíaca [55]. Assim, merece destaque especial recente trabalho publicado por Mathew et al. [57], no qual 513 pacientes submetidos a revascularização do miocárdio com CEC tiveram 37 polimorfismos de nucleotídeos simples (PNS) genotipados. A associação entre esses PNS e déficit cognitivo seis semanas após a cirurgia foi testada por regressão logística múltipla ajustada para idade, escolaridade, nível cognitivo basal e estrutura populacional, obtendo relação significante

Tabela 4. Fatores genéticos

| Autores | Ano | Variável estudada | Participantes | Avaliação neuropsicológica | Resultados |
|-----------------------|------|-------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tardiff et al. [14] | 1997 | ApoE | 65 pacientes submetidos à CEC | Pré-operatória e seis semanas após o procedimento | Polimorfismos da ApoE estão relacionados à DC pós-operatória |
| Steed et al. [15] | 2001 | ApoE | 111 pacientes submetidos à CRM | Pré-operatória e 4-7 semanas após o procedimento | Não houve relação entre declínio cognitivo e os alelos da ApoE |
| Robson et al. [16] | 2002 | ApoE | 86 pacientes submetidos à CRM | Um dia antes e 3 meses após o procedimento cirúrgico | Não houve relação entre portadores de ApoE-e4 e função cognitiva/queda após a cirurgia |
| Askar et al. [17] | 2005 | ApoE | 78 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca | Um dia antes, na alta hospitalar e três meses após a cirurgia | Não houve diferença estatística significante entre os indivíduos portadores do alelo e4 e aqueles sem esse alelo |
| Lelis et al. [13] | 2006 | ApoE | 87 indivíduos submetidos à CRM | MEEM e Escala de Coma de Glasgow no pré-operatório, após 24h e no 6º dia após a cirurgia | A presença de apoE-e4 esteve associada a pior evolução no escore do MEEM [p=0,04], sugerindo associação entre esse alelo e o desenvolvimento precoce de DC |
| Tagarakis et al. [12] | 2007 | ApoE | 137 indivíduos | Na admissão e um mês após a cirurgia | Não houve relação entre declínio cognitivo e a presença de ApoE-e4 |

CRM - Cirurgia de revascularização do miocárdio; CEC - Circulação Extracorpórea; ApoE - Apolipoproteína; DC - Disfunção Cognitiva; MEMM - Mini-exame do Estado Mental

entre portadores de alelos menores da PCR e uma redução do risco de DC (odds ratio=0,37, IC 95%:0,16-0,78; p=0,013). Nos portadores desses alelos menores, os níveis pré-operatórios de PCR eram menores, ratificando o suporte biológico para a observada associação alélica.

Com o avanço tecnológico, o estudo simultâneo de vários genes tornar-se-á mais viável científica e economicamente, permitindo estabelecer como um fator genético é capaz de afetar um desfecho.

Terapia farmacoprotetora

Com o conhecimento dos fatores de risco, é possível predizer aqueles indivíduos que terão uma maior chance de desenvolvimento de DC e, dessa forma, instituir mecanismos protetores, reduzindo seqüelas e evitando a instalação de lesões cerebrais irreversíveis. A terapia neuroprotetora procura minimizar a ativação de vias tóxicas e incrementar os mecanismos endógenos de proteção [1].

Esforços iniciais foram concentrados em anestésicos (tiopental e propofol), baseados na hipótese de que a

diminuição da demanda metabólica cerebral proporcionaria uma maior resistência ao evento isquêmico [39]. Entretanto, tais resultados não foram muito satisfatórios [58,59]. Já outros ensaios clínicos encontraram resultados promissores [60-62], sugerindo que fármacos, tais como a ramacemida, um antagonista do neurotransmissor glutamato (liberado durante o processo isquêmico e responsável pelo rápido influxo de cálcio para as células) e a lidocaína (em dose antiarrítmica), podem ser úteis na terapia neuroprotetora (Tabela 5).

Com a exceção de alguns anestésicos, muitos dos fármacos neuroprotetores estudados em cirurgia cardíaca foram desenvolvidos originalmente para o tratamento do AVC [4]. Infelizmente, a divergência de fatores relacionados ao dano cerebral implica em uma dificuldade na sua utilização e, na maioria dos casos, resultados desapontadores. Uma possível explicação para esses resultados, além da limitada casuística, é que o tratamento é direcionado a um alvo específico, em detrimento de um processo muito mais complexo que acontece simultaneamente.

Tabela 5. Fármacos neuroprotetores

| Autores | Ano | Variável estudada | Participantes | Avaliação neuropsicológica | Resultados |
|------------------------|------|-------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaidan et al. [58] | 1991 | Tiopental | 300 pacientes submetidos a CRM | Antes, no 2º e 5º dia do pós-operatório | Não houve diferença entre o desfecho cognitivo entre o grupo que usou tiopental e o grupo placebo |
| Arrowsmith et al. [61] | 1998 | Ramacemida | 171 pacientes submetidos a CRM | Antes e oito semanas após o procedimento | Pacientes em uso de ramacemida tiveram melhor performance cognitiva do que o grupo placebo |
| Roach et al. [59] | 1999 | Propofol | 225 pacientes submetidos a cirurgia valvar | Pré-operatória, no 1º, 5-7 e 50-70 dias do pós-operatório | Não houve diferença entre as complicações cognitivas entre os grupos tratados com propofol e placebo |
| Mitchell et al. [62] | 1999 | Lidocaína | 65 pacientes submetidos a cirurgia valvar | Pré-operatória, 10 dias, 10 semanas e seis meses após o procedimento | Indivíduos que receberam lidocaína durante a anestesia apresentaram melhor performance cognitiva do que os indivíduos que receberam placebo |
| Wang et al. [60] | 2002 | Lidocaína | 88 pacientes submetidos a CRM com CEC | Antes e nove dias após a cirurgia | A proporção de pacientes demonstrando DC pós-operatória foi menor no grupo que usou lidocaína em comparação ao grupo placebo [18,6% x 40,0%, p=0,028] |

CRM - Cirurgia de revascularização do miocárdio; CEC - Circulação Extracorpórea; DC - Disfunção Cognitiva

CONCLUSÃO

Embora os procedimentos cirúrgicos cardíacos tenham passado por enorme desenvolvimento tecnológico nas últimas décadas, podemos notar que a disfunção cognitiva pós-operatória ainda é um evento comum e acarreta lesões graves, caracterizadas por perda cognitiva de variadas intensidades, em um número expressivo de indivíduos submetidos à cirurgia cardíaca. Apesar de muito estudada, a fisiopatologia deste evento neurológico ainda não se encontra claramente determinada, remetendo à presença de fatores de risco pré-operatórios, intra-operatórios e pós-operatórios, além de uma base genética para a doença. Outra observação importante a ser considerada é a indefinição quanto a um fármaco ideal capaz de diminuir a incidência da disfunção cognitiva, o que remete a uma maior necessidade de pesquisas nessa área, visto que o número de intervenções cirúrgicas cardíacas é altamente relevante.

Quanto à análise dos eventos mais graves (por exemplo, o AVC), embora não seja o foco dessa revisão, algumas breves considerações merecem ser feitas. A elucidação do exato mecanismo fisiopatológico da disfunção cognitiva pós-operatória permitirá a compreensão também dos fatores relacionados à ocorrência de eventos mais graves, assim como o desenvolvimento de uma terapia farmacoprotetora para a disfunção cognitiva também contribuirá para o desenvolvimento de medidas profiláticas para o desenvolvimento de AVC.

Por fim, torna-se necessário um contínuo processo de aperfeiçoamento dos instrumentos e técnicas utilizadas durante os processos cirúrgicos, fato esse que contribuirá para uma menor agressão ao organismo do paciente e uma progressiva diminuição da incidência de complicações neurológicas. Dessa forma, a associação entre medidas profiláticas e um maior conhecimento dos fatores de risco associados à disfunção cognitiva pós-operatória levará a intervenções cirúrgicas com menor incidência de complicações e consequente redução dos custos hospitalares e melhora na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- Gao L, Taha R, Gauvin D, Othmen LB, Wang Y, Blaise G. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest*. 2005;128(5):3664-70.
- Hornick P, Smith PL, Taylor KM. Cerebral complications after coronary bypass grafting. *Curr Opin Cardiol*. 1994;9(6):670-9.
- Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2001;344(6):395-402.
- Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anesth*. 2000;84(3):378-93.
- McKhann GM, Goldsborough MA, Borowicz LM Jr, Selnes OA, Mellits ED, Enger C, et al. Cognitive outcome after coronary artery bypass: a one-year prospective study. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(2):510-5.
- McKhann GM, Goldsborough MA, Borowicz LM Jr, Mellits ED, Brookmeyer R, Quaskey SA, et al. Predictors of stroke risk in coronary artery bypass patients. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(2):516-21.
- Ricksten SE. Cerebral dysfunction after cardiac surgery: are we moving forward? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2000;13(1):15-9.
- Lelis RGB, Auler Jr JOC. Lesão neurológica em cirurgia cardíaca: aspectos fisiopatológicos. *Rev Bras Anestesiol*. 2004;54(4):607-17.
- Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, Croughwell ND, Clancy CP, Smith LR, et al. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(5):1342-7.
- Kadoi Y, Goto F. Factors associated with postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today*. 2006;36(12):1053-7.
- Newman S, Stygall J. Changes in cognition following cardiac surgery. *Heart*. 1999;82(5):541-2.
- Tagarakis GI, Tsolaki-Tagarakis F, Tsolaki M, Diegeler A, Tsilimingas NB, Papassotiropoulos A. The role of apolipoprotein E in cognitive decline and delirium after bypass heart operations. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2007;22(3):223-8.
- Lelis RG, Krieger JE, Pereira AC, Schmidt AP, Carmona MJ, Oliveira SA, et al. Apolipoprotein E4 genotype increases the risk of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2006;47(4):451-6.
- Tardiff BE, Newman MF, Saunders AM, Strittmatter WJ, Blumenthal JA, White WD, et al. Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. The Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. *Ann Thorac Surg*. 1997;64(3):715-20.
- Steed L, Kong R, Stygall J, Acharya J, Bolla M, Harrison MJ, et al. The role of apolipoprotein E in cognitive decline after cardiac operation. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(3):823-6.
- Robson MJ, Alston RP, Andrews PJ, Wenham PR, Souter MJ, Deary IJ. Apolipoprotein E and neurocognitive outcome from coronary artery surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(5):675-6.

17. Askar FZ, Cetin HY, Kumral E, Cetin O, Acarer A, Kosova B, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele and neurobehavioral status after on-pump coronary artery bypass grafting. *J Card Surg.* 2005;20(5):501-5.
18. Tuman KJ, McCarthy RJ, Najafi H, Ivankovich AD. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104(6):1510-7.
19. Kadoi Y, Goto F. Factors associated with postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today.* 2006;36(12):1053-7.
20. Ille R, Lahousen T, Schweiger S, Hofmann P, Kapfhammer HP. Influence of patient-related and surgery-related risk factors on cognitive performance, emotional state, and convalescence after cardiac surgery. *Cardiovasc Revasc Med.* 2007;8(3):166-9.
21. Di Carlo A, Perna AM, Pantoni L, Basile AM, Bonacchi M, Pracucci G, et al. Clinically relevant cognitive impairment after cardiac surgery: a 6-month follow-up study. *J Neurol Sci.* 2001;188(1-2):85-93.
22. Ho PM, Arciniegas DB, Grigsby J, McCarthy M Jr, McDonald GO, Moritz TE, et al. Predictors of cognitive decline following coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(2):597-603.
23. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, et al. 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.
24. Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, Kanchuger MS, Roach GW, Newman MF, et al. Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (McSPI) and the Ischemia Research Education Foundation (IREF) Investigators. *Stroke.* 1999;30(3):514-22.
25. Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM Jr, Enger C, Quaskey SA, McKhann GM. Determinants of cognitive change after coronary artery bypass surgery: a multifactorial problem. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(6):1669-76.
26. Nötzold A, Michel K, Khattab AA, Sievers HH, Hüppe M. Diabetes mellitus increases adverse neurocognitive outcome after coronary artery bypass grafting surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;54(5):307-12.
27. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology.* 1993;43(1):13-20.
28. Rubens FD, Boodhwani M, Mesana T, Wozny D, Wells G, Nathan HJ. The cardiotomy trial: a randomized, double-blind study to assess the effect of processing of shed blood during cardiopulmonary bypass on transfusion and neurocognitive function. *Circulation.* 2007;116(11 Suppl):I89-97.
29. Stroobant N, Van Nooten G, Van Belleghem Y, Vingerhoets G. Relation between neurocognitive impairment, embolic load, and cerebrovascular reactivity following on- and off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest.* 2005;127(6):1967-76.
30. Yin YQ, Luo AL, Guo XY, Li LH, Huang YG. Postoperative neuropsychological change and its underlying mechanism in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Chin Med J (Engl).* 2007;120(22):1951-7.
31. Newman MF, Kramer D, Croughwell ND, Sanderson I, Blumenthal JA, White WD, et al. Differential age effects of mean arterial pressure and rewarming on cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 1995;81(2):236-42.
32. Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Peterson JC, Pirraglia PA. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110(5):1302-11.
33. Gottesman RF, Hillis AE, Grega MA, Borowicz LM Jr, Selnes OA, Baumgartner WA, et al. Early postoperative cognitive dysfunction and blood pressure during coronary artery bypass graft operation. *Arch Neurol.* 2007;64(8):1111-4.
34. Puskas F, Grocott HP, White WD, Mathew JP, Newman MF, Bar-Yosef S. Intraoperative hyperglycemia and cognitive decline after CABG. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(5):1467-73.
35. Grigore AM, Mathew J, Grocott HP, Reves JG, Blumenthal JA, White WD, et al. Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology.* 2001;95(5):1110-9.
36. Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, Rodriguez R, Alsefaou A, Hendry PJ, et al. Predictors of early neurocognitive deficits in low-risk patients undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2006;114(1 Suppl):I461-6.
37. Boodhwani M, Rubens F, Wozny D, Rodriguez R, Nathan HJ. Effects of sustained mild hypothermia on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(6):1443-50.
38. Nathan HJ, Rodriguez R, Wozny D, Dupuis JY, Rubens FD, Bryson GL, et al. Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: five-year follow-up of randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(5):1206-11.
39. Hogue CW Jr, Palin CA, Arrowsmith JE. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-

- based appraisal of current practices. *Anesth Analg.* 2006;103(1):21-37.
40. Grocott HP, Homi HM, Puskas F. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: revisiting etiology. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;9(2):123-9.
41. Grocott HP, Yoshitani K. Neuroprotection during cardiac surgery. *J Anesth.* 2007;21(3):367-77.
42. Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyer FB. Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke.* 1999;30(1):160-70.
43. Grocott HP, Mackensen GB, Grigore AM, Mathew J, Reeves JG, Phillips-Bute B, et al. Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Stroke.* 2002;33(2):537-41.
44. Sternau L, Globus MT, Dietrich W, Martinez E, Busto R, Ginsberg M. Ischemia-induced neurotransmitter release: effects of mild intraischemic hyperthermia. In: Globus MT, Dietrich W, eds. *The role of neurotransmitters in brain injury.* New York, NY: Plenum Press;1992. p.33-8.
45. Globus M, Busto R, Lin B, Schnippering H, Ginsberg MD. Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation: effects of intraischemic brain temperature modulation. *J Neurochem.* 1995;65(3):1250-6.
46. Dietrich WD, Halley M, Valdes I, Busto R. Interrelationships between increased vascular permeability and acute neuronal damage following temperature-controlled brain ischemia in rats. *Acta Neuropathol.* 1991;81(6):615-25.
47. Chen Q, Chopp M, Bodzin G, Chen H. Temperature modulation of cerebral depolarization during focal cerebral ischemia in rats: correlation with ischemic injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1993;13(3):389-94.
48. Grigore AM, Grocott HP, Mathew JP, Phillips-Bute B, Stanley TO, Butler A, et al. The rewarming rate and increased peak temperature after neurocognitive outcome after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2002;94(1):4-10.
49. Browne SM, Halligan PW, Wade DT, Taggart DP. Postoperative hypoxia is a contributory factor to cognitive impairment after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(4):1061-4.
50. Hopkins RO, Kesner RP, Goldstein M. Item and order recognition memory in subjects with hypoxic brain injury. *Brain Cogn.* 1995;27(2):180-201.
51. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. *ISPOCD* investigators. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction.* *Lancet.* 1998;351(9106):857-61.
52. Chen CS, Leu BK, Liu K. Detection of cerebral desaturation during cardiopulmonary bypass by cerebral oximetry. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1996;34(4):173-8.
53. Croughwell ND, Newman MF, Blumenthal JA, White WD, Lewis JB, Frasco PE, et al. Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1994;58(6):1702-8.
54. Huang W, Qiu C, von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L. APOE genotype, family history of dementia, and Alzheimer disease risk: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol.* 2004;61(12):1930-4.
55. Grocott HP. Genetic influences on cerebral outcome after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;10(4):291-6.
56. Mathew JP, Rinder CS, Howe JG, Fontes M, Crouch J, Newman MF, et al. Platelet PIA2 polymorphism enhances risk of neurocognitive decline after cardiopulmonary bypass. *Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group.* *Ann Thorac Surg.* 2001;71(2):663-6.
57. Mathew JP, Podgoreanu MV, Grocott HP, White WD, Morris RW, Stafford-Smith M, et al. Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(19):1934-42.
58. Zaidan JR, Klochany A, Martin WM, Ziegler JS, Harless DM, Andrews RB. Effect of thiopental on neurologic outcome following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology.* 1991;74(3):406-11.
59. Roach GW, Newman MF, Murkin JM, Martzke J, Ruskin A, Li J, et al. Ineffectiveness of burst suppression therapy in mitigating perioperative cerebrovascular dysfunction. *Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group.* *Anesthesiology.* 1999;90(5):1255-64.
60. Wang D, Wu X, Li J, Xiao F, Liu X, Meng M. The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg.* 2002;95(5):1134-41.
61. Arrowsmith JE, Harrison MJ, Newman SP, Stygall J, Timberlake N, Pugsley WB. Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass: a randomized trial of remacemide during coronary artery bypass in 171 patients. *Stroke.* 1998;29(11):2357-62.
62. Mitchell SJ, Pellett O, Gorman DF. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(4):1117-24.