

Índice Bispectral – Bis

*Leonardo Teixeira Domingues Duarte, TSA/SBA**

Introdução

Desde a descrição dos estágios da anestesia com éter por John Snow, em 1847, permanece o interesse em medir a profundidade da anestesia. Inicialmente, a preocupação foi evitar sobredoses anestésicas, mas, atualmente, somam-se os riscos reconhecidos das subdoses que poderão causar respostas hemodinâmicas e motoras potencialmente perigosas durante a cirurgia, além do despertar e lembrança intra-operatória. Os riscos de despertar e lembrança intra-operatória estão, especialmente, presentes nos pacientes que recebem bloqueadores neuro-musculares (BNM). Outro interesse em monitorizar a profundidade da anestesia reside em controlar custos através da titulação precisa dos anestésicos e, assim, evitar desperdícios e acelerar a alta da sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) e hospitalar.

Diferentes estudos mostraram que parâmetros do eletroencefalograma (EEG) se correlacionam bem com alterações no estado da consciência. Além disso, a monitorização do EEG constitui uma medida contínua e não-invasiva. Todavia, o uso rotineiro do EEG na sala de cirurgia para monitorização cerebral foi desencorajado devido à complexidade dos padrões do EEG, com a necessidade da sua interpretação por neurofisiologistas experientes; a diferente ação dos diferentes anestésicos sobre o EEG; e a falta de dados mostrando seu impacto sobre a evolução dos pacientes. Parâmetros derivados do EEG, como a frequência de banda espectral e a frequência média, foram muito investigados, mas se mostraram insensíveis e inespecíficos. Além disso, tais parâmetros não mostraram uma relação uniforme com os efeitos das drogas ou sua resposta clínica.^{1,2}

* Anestesiologista da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação
Co-responsável CET-SBA Hospital Regional da Asa Norte
Membro do Comitê de Anestesia Loco-Regional da SBA

O índice bispectral é conhecido pela marca registrada BIS da empresa Aspect Medical Systems Inc. e é um parâmetro processado do EEG especificamente desenvolvido para avaliar a resposta do paciente aos anestésicos e sedativos.

A introdução do BIS na prática clínica representou para os anesthesiologistas um método confiável de avaliação da função cerebral e que permitiu a titulação dos hipnóticos sobre a atividade cortical. Em 2004, o FDA americano aprovou a indicação do BIS como monitor para redução da incidência de consciência intra-operatória durante anestesia geral. Atualmente, a Sociedade Americana de Anesthesiologistas (ASA) convocou uma força tarefa sobre consciência intra-operatória na tentativa de desenvolver um aconselhamento prático em monitorização da função cerebral.

Desenvolvimento e Evolução do Bis

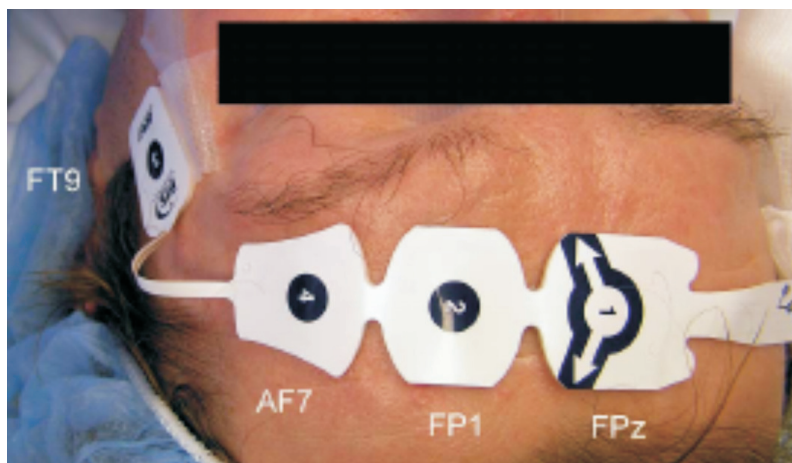
O BIS foi desenvolvido especificamente para descrever alterações no EEG que se relacionam com os níveis de sedação, anestesia, perda de consciência e lembrança. Ao longo de vários anos, foi criado um banco de dados de registros de EEG e critérios clínicos coletados a partir de pacientes e voluntários usando uma grande variedade de agentes anestésicos. Através de métodos estatísticos, características do EEG comumente associadas à sedação e perda de consciência foram identificados. Análise multivariada foi usada para combinar essas características em um número chamado BIS, que varia de 100, indicando que o indivíduo está acordado e orientado, a zero, indicando total ausência de atividade cortical (EEG isoeletrico).

O BIS integra vários parâmetros do EEG em uma única variável. A análise bispectral é uma técnica estatística que permite o estudo de fenômenos com características não lineares.³ Representa uma descrição do EEG na qual as relações de fase interfrequências são medidas.² É uma alternativa de estudo das ondas de EEG em substituição à técnica convencional de análise do poder espectral derivada da transformação rápida de Fourier.² Descritores do poder espectral, como a frequência de banda espectral e a frequência média, foram usados com algum sucesso, mas com pouca robustez nos resultados clínicos. Para superar algumas limitações desses descritores, foi desenvolvido o BIS.

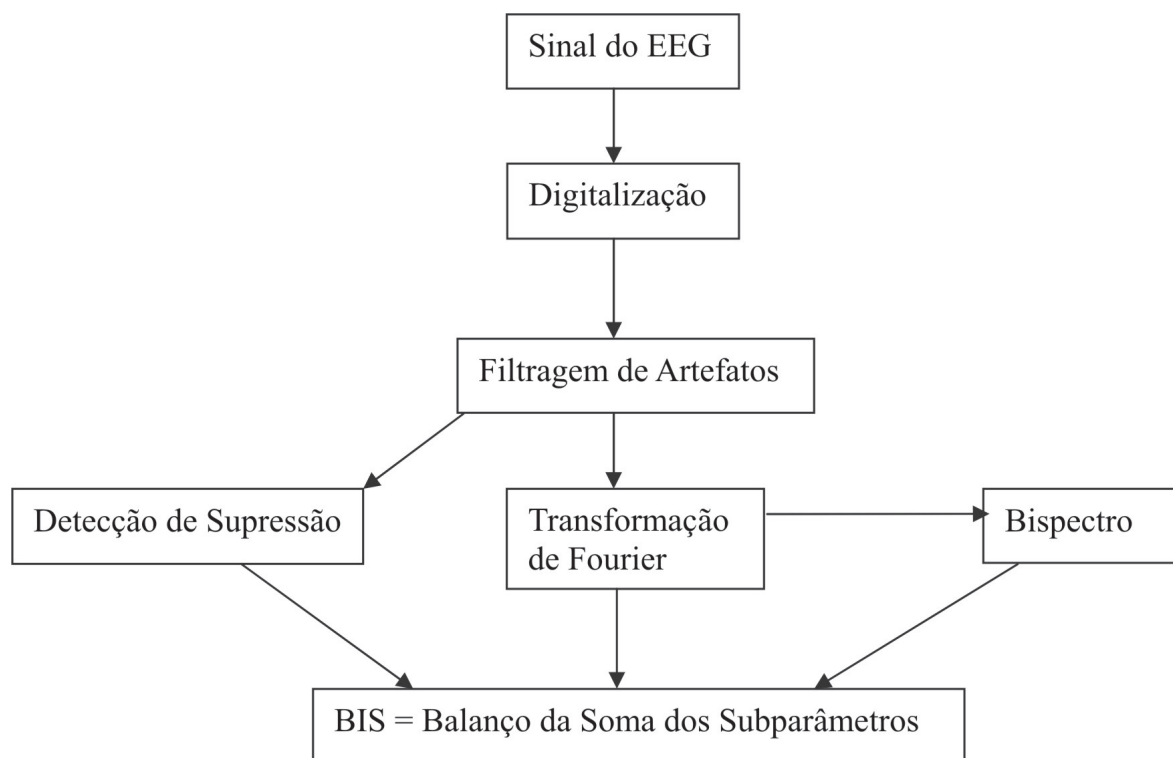
O monitor capta sinais do EEG frontal (Figura I) que são, então, digitalizados e também filtrados para evitar a interferência de artefatos. O EEG é transformado matematicamente através da análise de Fourier que separa o sinal complexo do EEG em numerais que representam a forma da onda do EEG.² Dessa forma, o poder espectral pode ser obtido a partir da amplitude relativa de cada banda de frequência. O bispectro é um cálculo estatístico derivado do EEG que mede as relações entre os componentes sinusoidais do EEG (frequência, fase e amplitude).² A análise bispectral incorpora as informações de poder e frequência, juntamente com o acoplamento de fase (interações entre vários componentes do sinal) que é mais indicativo da profundidade anestésica. Diversas variáveis originadas do domínio tempo do EEG (ex. *burst suppression* - traçado do EEG com amplitude menor que 5 μ V e com duração maior que 0,5 milésimo de segundo) e do domínio frequência (poder espectral, bispectro, razão beta) são combinadas em um único índice do nível de hipnose.⁴ O peso dos fatores dos diferentes sub-parâmetros foram designados por um modelo multivariado baseado em dados coletados prospectivamente de registros do EEG ajustados aos estados correspondentes de hipnose e níveis das drogas hipnóticas. A soma de todos esses parâmetros dá origem ao Índice Bispectral. (Quadro I)

O BIS é uma escala numérica que decresce de 100 a 0, sendo que pacientes acordados e sem medicação pré-anestésica apresentam valores de BIS acima de 93. O BIS se correlaciona fortemente com escalas de sedação⁵ durante a administração de midazolam,⁶ propofol,⁷ e outros agentes hipnóticos.⁸⁻¹⁰ A perda da consciência se correlacionou com valores de BIS entre 68 e 75. Valores abaixo de 60 foram associados a probabilidades baixas de lembrança e elevadas de imobilidade durante a cirurgia sob

Figura I - Sensor do BIS através do qual são captados os sinais do EEG frontal.



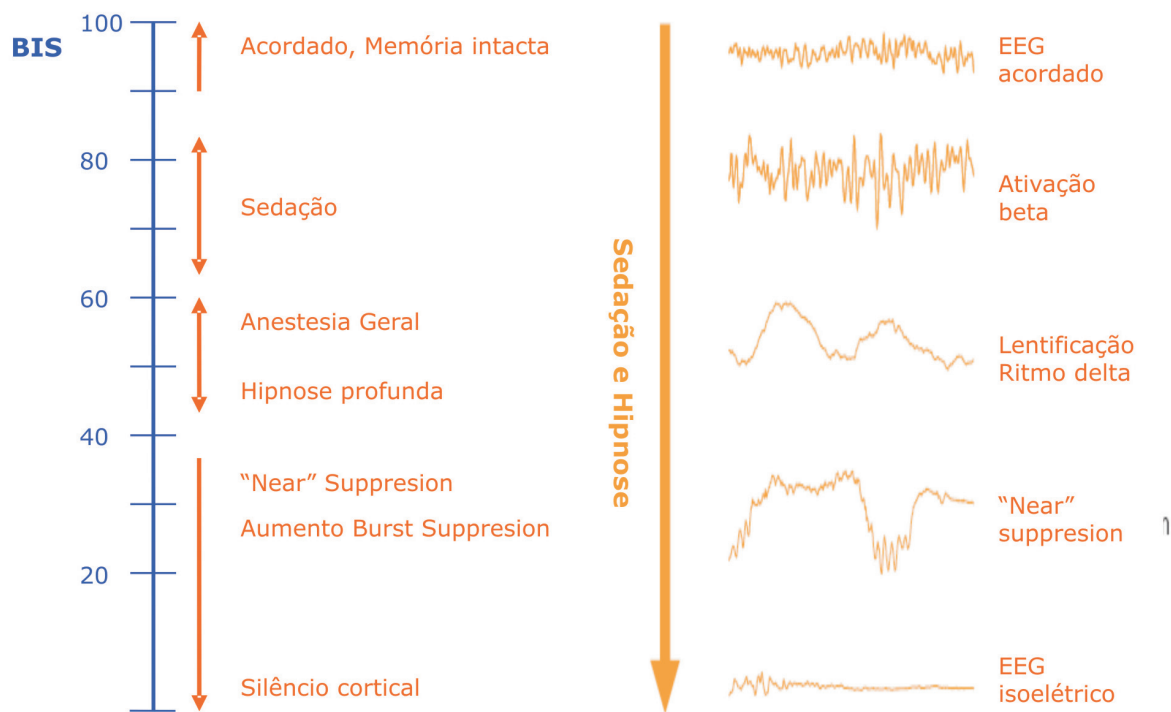
Quadro I - Transformação do sinal do EEG frontal até a obtenção do valor do BIS.



anestesia geral.¹¹⁻¹³ Valores entre 45 e 60 foram recomendados durante a manutenção da anestesia geral.^{1:14} Estudos, entretanto, mostraram que os anesthesiologistas, quando encobertos para o valor do BIS, mantiveram os valores do BIS por volta de 40.¹⁵⁻¹⁷ Esses valores, que representam sedação profunda e *near suppression*, corresponderam à rotina e representam a faixa de conforto desses profissionais. À medida que o BIS decresce de 35 até zero, o *burst suppression* aumenta até o silêncio cortical. (Figura II)

O BIS corresponde uniformemente ao aumento da dose do hipnótico (venoso ou inalatório) ao longo de todo o espectro de consciência, de forma independente do agente (com algumas exceções discutidas a seguir), sofrendo mínima influência dos opióides.^{1;2;18} O BIS não avalia a analgesia e não permite prever a ocorrência de reflexos espinhais em resposta à estimulação nociceptiva (movimentos e respostas hemodinâmicas).¹

Figura II - Escala do índice bispectral e sua correlação com os níveis de sedação e traçados do EEG.



Ao longo do seu desenvolvimento, o algoritmo do BIS sofreu algumas revisões e modificações, e novas versões do monitor surgiram na busca de torná-lo mais sensível e específico para o registro da função cortical, com melhor reconhecimento e maior eliminação de artefatos. Segundo o fabricante, a última revisão do algoritmo do BIS (BIS XP versão 4.0) tornou o monitor mais resistente aos artefatos produzidos pelo electrocautério e eletromiografia (EMG).

A versão atual do BIS (BIS XP) está em uso com duas modificações principais – um novo sistema com quatro eletrodos, ao invés de três como nas versões anteriores; e melhor sistema de filtro para detectar a interferência pela EMG. Os quatro eletrodos são colocados na frente do paciente segundo a montagem bipolar no sistema internacional 10-20 (Figura I). O quarto eletrodo é o eletrodo terra, e mede a atividade EMG dos músculos da frente abaixo do sensor.

Aplicações Clínicas do Bis

Os objetivos da pesquisa clínica sobre a monitorização da função cerebral são melhorar o reconhecimento dos estados clínicos de hipnose e detectar anormalidades que permitirão a alteração da conduta anestésica a fim de aumentar a segurança e satisfação do paciente, e reduzir a

ocorrência de complicações. Desfechos como a mortalidade e a lembrança intra-operatória são mais difíceis de ser avaliados devido às suas baixíssimas incidências. A lembrança intra-operatória apresenta uma incidência de 1 a 2 casos por 1000.^{19;20} Desfechos clínicos mais simples, como a diminuição do consumo de drogas e a melhora na recuperação após anestesia, são mais fáceis de serem estudados e podem ser adaptados a análises de custo-benefício.

O BIS apresenta a melhor combinação de sensibilidade e especificidade entre os monitores da profundidade anestésica atualmente disponíveis no mercado. Durante a hipnose induzida com propofol, o BIS é altamente capaz de prever a profundidade da sedação avaliada através da resposta do paciente aos comandos verbais e táteis.¹¹ Estudos recentes sugerem que o uso do BIS acelera a recuperação após anestesia geral, com anestésicos, tanto venosos quanto inalatórios, devido sua capacidade de minimizar a administração de sobredoses anestésicas durante a manutenção da anestesia.^{13;16;17;21}

Os anesthesiologistas necessitam de *guidelines* claros de tratamento para utilizar as medidas do BIS e mudar sua prática de forma a melhorar a sua eficiência, reduzir a morbidade, e, eventualmente, aumentar a satisfação de seus pacientes. Johansen e cols.¹ descreveram o impacto clínico do uso rotineiro da monitorização com BIS. O objetivo dos autores foi implementar rotinas no manuseio anestésico que encorajassem mudanças em sua prática cotidiana. As rotinas buscavam controlar as alterações hemodinâmicas e respostas motoras combinadas a valores-alvo do BIS, minimizando tanto o risco de consciência quanto o de sobredose hipnótica. Valores do BIS entre 50 e 65 foram sugeridos durante a manutenção da anestesia, aumentando-os para 75 nos últimos 15 minutos de cirurgia. Com essa rotina, houve uma redução no tempo necessário para extubação (37%) e no tempo de permanência na sala de cirurgia (24%); e os pacientes receberam alta da SRPA mais rapidamente (15 minutos ou 7%). Em associação, houve também uma redução de 78% na ocorrência de complicações respiratórias peri-operatórias, e de 62% na frequência de pacientes intubados na SRPA. Apesar desses resultados terem sido validados por outros autores,²²⁻²⁵ a relação custo-efetividade determinada por essas alterações é questionável devido sua pequena magnitude.²⁵⁻²⁸

1. Consumo de Anestésicos e Tempo de Recuperação:

A maioria dos anesthesiologistas foi treinada para administrar os anestésicos hipnóticos até obter a supressão das respostas hemodinâmica e de movimento. Com isso, rotineiramente, são administradas sobredoses. A medida contínua da hipnose através do BIS permite a otimização e a individualização da administração dessas drogas, prevenindo-se, assim, tanto subdoses quanto sobredoses. A ausência de consciência e memória estará associada a uma dose mínima e apropriada do agente hipnótico. Prevenindo a administração de sobredoses de hipnóticos, teoricamente, deve-se diminuir a morbidade e melhorar a recuperação e velocidade do despertar.

Diversos ensaios clínicos avaliaram o impacto da monitorização do BIS sobre a redução do consumo de anestésicos. Na maioria desses estudos, comparam-se abordagens em que, em um grupo de pacientes, a anestesia é conduzida titulando as doses anestésicas para manter valores de BIS entre 45 e 60, enquanto em outro grupo de pacientes, a anestesia é conduzida de forma padrão sem o conhecimento dos valores do BIS e baseada na monitorização dos sinais vitais e frações expiradas dos anestésicos inalatórios. No grupo de pacientes conduzidos de forma padrão, sem o BIS, os níveis de hipnose são significativamente maiores do que nos pacientes monitorizados com o BIS. Tal fato sugere que os pacientes manejados com BIS são mantidos em níveis mais superficiais de anestesia. A informação obtida com o BIS, não apenas influencia as decisões do anesthesiologista



quanto ao uso dos anestésicos inalatórios, como também de opióides e drogas vasoativas. Como resultado do efeito poupador associado ao uso do BIS, os pacientes deverão ser capazes de atingir mais rapidamente critérios de recuperação da anestesia e alta da SRPA.

Gan e cols.¹⁶ demonstraram que, em uma anestesia baseada em propofol, alfentanil e óxido nitroso, a titulação do BIS entre 40 e 60, quando comparada à prática padrão, determinou uma redução no consumo de propofol (23%), diminuição do tempo para extubação (35%), e menor tempo para alta da SRPA. Não houve, entretanto, alterações na ocorrência de complicações pós-operatórias. Song e cols.¹⁷ encontraram resultados semelhantes usando o sevoflurano em mulheres submetidas a ligação tubária ambulatorial. Esse estudo, entretanto, não mostrou que o BIS tenha afetado os tempos para orientação, alta da SRPA, início da alimentação, e alta hospitalar.

Luginbühl e cols.²⁹ realizaram um ensaio clínico randomizado em que pacientes submetidas a cirurgias ginecológicas sob anestesia geral com desflurano ou propofol foram conduzidas com e sem a monitorização do BIS entre valores de 45 e 55. Os autores concluíram que a monitorização do BIS reduziu a dose administrada e acelerou a recuperação no grupo de pacientes anestesiadas com propofol. Por outro lado, nas pacientes que receberam desflurano, não houve redução significativa no consumo do anestésico, bem como no tempo de recuperação. Em outro estudo, a monitorização do BIS resultou em uma redução de apenas 13% no consumo de sevoflurano em pacientes ambulatoriais.³⁰ Esse resultado levou os autores a afirmarem que o BIS tem uma capacidade limitada de influenciar a duração da recuperação quando pacientes ambulatoriais, sem relaxamento muscular, são anestesiados com agentes pouco solúveis, como o sevoflurano.³⁰

O valor do BIS no final da anestesia também pode ser usado para prever o tempo necessário para atingir condições para ultrapassar a SRPA (*fast-track*).²² Mesmo que não haja o *fast-track*, os tempos de permanência na SRPA e para alta na cirurgia ambulatorial são reduzidos.^{21;31}

Em cirurgia cardíaca, a monitorização do BIS proporcionou a redução da administração de anestésicos venosos, sem que houvesse maior ocorrência de despertar intra-operatório ou aumento da resposta hormonal ao estresse.³²

Em crianças submetidas a anestesia geral com sevoflurano, o manuseio anestésico guiado pela monitorização do BIS reduziu o uso do anestésico, e os tempos de despertar e de recuperação.³³ Todavia, esses efeitos foram observados apenas em crianças acima de 3 anos de idade. Em crianças abaixo de 3 anos, os tempos de despertar e recuperação não foram afetados pelo uso do BIS.

Em idosos (> 60 anos) submetidos a artroplastias, o uso do BIS resultou em uma redução de 30% no consumo de anestésicos inalatórios e um perfil de recuperação com orientação mais rápida após a anestesia.³⁴ Não houve, entretanto, influência sobre o tempo para alta da SRPA ou sobre a ocorrência de distúrbios cognitivos pós-operatórios.

2. Efeitos Adversos e Satisfação do Paciente:

Dois ensaios prospectivos e randomizados demonstraram um importante impacto da monitorização do BIS sobre a incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes estratificados como de alto risco para essa complicação.^{29;35} Em mulheres submetidas a cirurgia ginecológica sob anestesia geral com propofol ou desflurano, a incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios foi significativamente menor quando a anestesia foi monitorizada com o BIS.²⁹ Todavia, o benefício foi significativo apenas na anestesia com desflurano, sem impacto clínico com o propofol.

Na laparoscopia ginecológica, mulheres anestesiadas com sevoflurano foram divididas em dois grupos de estudo.³⁵ Ao contrário da anestesia conduzida de forma padrão, a anestesia guiada pelo BIS, com valores entre 50 e 60 durante a cirurgia, determinou uma incidência significativamente menor de náuseas e vômitos pós-operatórios na SRPA.³⁵

3. Redução da Ocorrência de Despertar e Lembrança Intra-Operatória:

Um monitor que impeça a ocorrência do despertar durante a anestesia pode não, necessariamente, evitar a ocorrência de movimentos que são produzidos ao nível medular.^{36;37} Raramente, o paciente poderá se lembrar de eventos intra-operatórios, caracterizando a chamada memória explícita. A memória implícita pode ocorrer com maior frequência. É definida como uma resposta a uma aferência auditiva que não é lembrada conscientemente. Foi demonstrado que as concentrações anestésicas necessárias para produzir inconsciência são maiores que aquelas necessárias para suprimir a formação de memória. Há evidências, entretanto, que a memória implícita pode ocorrer mesmo se a consciência não está presente.³⁹

O despertar durante a anestesia é descrito como uma das piores experiências na vida dos pacientes. A percepção de dor ou da manipulação cirúrgica pode levar ao estresse pós-traumático, semelhante às vítimas de trauma e de guerra.²⁰ O despertar durante a anestesia é difícil de ser detectado enquanto está acontecendo, especialmente em pacientes cardiopatas que vêm usando beta-bloqueadores.

A incidência de despertar durante a anestesia geral é estimada estar entre 0,1% e 0,2%.^{19;20} Em um grande estudo, a frequência de despertar durante a anestesia foi de 0,15% quando foram usados BNM, enquanto a frequência diminuiu para 0,1% sem o uso de BNM.²⁰ Em certos tipos de cirurgia, a incidência se eleva até 1,5%, e, em pacientes vítimas de trauma, já foi relatada uma ocorrência de 43%.²⁰

Diversos relatos demonstram o benefício e a eficácia da monitorização do BIS a fim de detectar e prevenir a ocorrência de despertar e memória intra-operatória.^{15;20;40-42} Estudos sobre o impacto da monitorização do BIS demonstraram uma redução de até 82% na ocorrência de despertar intra-operatório.^{15;43} Em vários desses relatos, o valor do BIS se elevou antes que ocorressem variações na frequência cardíaca e pressão arterial.^{40;41}

Mesmo estudando populações bastante diferentes, ensaios clínicos concluíram a favor da importância do BIS na prevenção do despertar intra-operatório. Em um estudo, foram estudados pacientes submetidos a anestesia geral com relaxamento muscular, e, assim, representa o impacto da monitorização do BIS como uma intervenção de rotina na prática clínica diária.⁴³ A incidência de lembrança intra-operatória foi de 0,04% com a monitorização do BIS, enquanto a incidência no grupo controle foi de 0,18% (redução de 77%).⁴³ Além da importante redução na ocorrência de lembrança, os autores descreveram que os pacientes que apresentaram lembrança haviam tido valores de BIS acima de 60 durante a indução e intubação. De fato, a real incidência de lembrança explícita com monitorização com BIS poderá ser muito menor desde que os valores do BIS sejam usados para guiar a titulação da medicação hipnótica durante a indução e intubação traqueal.

A melhor evidência de redução da lembrança após anestesia foi apresentada por um estudo multicêntrico que incluiu pacientes sob elevado risco de lembrança intra-operatória (cirurgia cardíaca, cesarianas, trauma), nos quais o valor do BIS foi mantido entre 40 e 60.¹⁵ Os autores encontraram uma redução de 82% na incidência de lembrança usando o BIS (0,17% - 2 pacientes), comparado ao grupo controle (0,91%) Um caso de lembrança no grupo monitorizado com BIS ocorreu durante a laringoscopia quando o valor do BIS era de 79 – 82, enquanto o outro caso



ocorreu durante a abertura do esterno em cirurgia cardíaca com valores de BIS entre 55 e 59. Assim, o BIS reduziu de forma significativa o risco de lembrança intra-operatória em pacientes sob alto risco.

4. Impacto sobre a Mortalidade:

A influência da técnica anestésica e dos eventos intra-operatórios sobre a evolução a longo prazo desperta grande interesse. Em publicação recente, sugeriu-se que o manuseio anestésico pode afetar a evolução a longo prazo.⁴⁴ Monk e cols.⁴⁴ avaliaram o impacto de fatores relacionados à anestesia e à cirurgia sobre a mortalidade um ano após cirurgia não-cardíaca. Os autores identificaram três fatores preditores de mortalidade no primeiro ano - presença de comorbidades do paciente; ocorrência de hipotensão sistólica intra-operatória (< 80 mmHg); e o tempo de hipnose profunda (BIS < 45). Foi o primeiro estudo a traçar um paralelo entre hipnose profunda durante a cirurgia e seu impacto na evolução pós-operatória. Estudo semelhante realizado por Lennmarken e cols.⁴⁵ também mostrou um aumento de cerca de 20% no risco de morte em 1 ano para cada hora em que o BIS está abaixo de 45 durante cirurgias não-cardíacas de grande porte. Esses achados têm especial importância no que tange a administração freqüente de sobredoses de hipnóticos usadas para suprimir as respostas hemodinâmicas durante a cirurgia.

Limitações da Monitorização do Bis

I. Sensibilidade E Especificidade:

Apesar da introdução de diversas tecnologias para monitorização cerebral, ainda não há um “padrão-ouro” para a medida da profundidade da anestesia ou do nível de consciência durante a anestesia.⁴⁶

Mesmo com a eficácia demonstrada pelo BIS em reduzir a ocorrência de lembrança intra-operatória, existem, ainda, casos descritos desse problema. Por isso, está claro que uma das limitações dessa monitorização é que o monitor não é nem 100% sensível, nem 100% específico. Além disso, deve-se enfatizar que a performance de uma versão do BIS não é necessariamente a mesma de outras versões. O algoritmo mais atual do BIS (BIS XP versão 4.0) pode ter resultado na geração de valores de BIS mais baixos que os gerados por modelos mais antigos para o mesmo nível de hipnose. Um grupo de pesquisadores demonstrou que dois monitores do BIS instalados simultaneamente ao paciente produziram valores de BIS diferentes.⁴⁷ O valor do BIS produzido pelo monitor XP (versão 4.0) foi significativamente menor que o valor produzido pelo monitor A-2000 (versão 3.4) (33 vs 40).

Assim, a adoção de um valor específico do BIS como limiar para garantir a ausência de lembrança intra-operatória em todos os pacientes vai obrigar que esse valor seja suficientemente baixo, resultando em profundidade anestésica exagerada e desnecessária em grande parte dos pacientes. Ao contrário, também poderá resultar em pacientes inadequadamente anestesiados. Os primeiros estudos realizados, que sugeriram valores limiares do BIS, utilizaram populações homogêneas de pacientes, relativamente saudáveis, que receberam um anestésico padrão. Não se sabe, ainda, se esses valores limiares são válidos em populações mais heterogêneas e usando diferentes combinações de anestésicos.

Em um estudo, em que os autores representaram o uso de diferentes agentes sedativos e anestésicos, o BIS mostrou o mesmo problema de sensibilidade e especificidade demonstrado por outros monitores.⁴⁸ Apesar dos valores médios de BIS durante a cirurgia terem variado significati-

vamente em relação aos valores durante o primeiro reflexo de deglutição ou primeira resposta ao comando verbal, houve grande sobreposição das faixas de valores do BIS em que ocorreram essas respostas.

II. Previsão da Ocorrência de Movimentos:

Durante a anestesia, o anestesiológico tem o interesse de saber se a hipnose e a analgesia estão suficientes para determinada intensidade de estimulação. Todavia, essas duas qualidades não podem ser discriminadas através de parâmetros do EEG isoladamente. Um monitor que impeça a ocorrência do despertar durante a anestesia pode não, necessariamente, evitar a ocorrência de movimentos que são produzidos ao nível medular.^{36;37}

Existe uma correlação ruim entre parâmetros derivados do EEG e a resposta motora.⁴⁹ O BIS tem baixo valor preditivo com respeito à ocorrência de movimentos em resposta à estimulação dolorosa.⁵⁰ Sebel e cols.¹³ verificaram que, quando opióides são usados, a correlação entre o BIS e a ocorrência de movimentos se torna ainda menos significativa, de forma que, mesmo com valores de BIS indicativos de uma anestesia superficial, podem não ocorrer movimentos.

O BIS, a frequência de banda espectral e a frequência média não permitem prever a ocorrência de movimentos quando da inserção da máscara laríngea em pacientes anestesiados com propofol e alfentanil.⁵¹ Em outro estudo, com sevoflurano,⁵² o potencial evocado auditivo e a fração expirada do anestésico, mas não o BIS, permitiram prever a ocorrência de movimentos em resposta à incisão da pele. Deve-se ter em mente que o BIS é, primariamente, um monitor da sedação e hipnose.

III. Impedância dos Eletrodos:

O monitor BIS requer o uso de eletrodos específicos com o fim de garantir uma baixa impedância na captação do sinal de EEG. O uso de eletrodos de ECG foi sugerido como uma alternativa de menor custo. Todavia, apesar de ser possível sua utilização,⁵³ há problemas com essa prática. Em primeiro lugar, a impedância ao sinal de EEG pode permanecer elevada e muito variável, mesmo com um adequado preparo da pele antes de sua aplicação. Johansen e cols.¹ referiram falsas elevações do valor de BIS quando do uso desses eletrodos com alta impedância. Em segundo lugar, a depender do modelo do monitor, pode não ser possível conectar o monitor aos eletrodos.

Valores falsamente elevados do BIS também podem ocorrer quando a impedância dos eletrodos está elevada devido mal posicionamento ou má adesão dos eletrodos. Além disso, a modificação na montagem dos eletrodos altera os valores do BIS demonstrados pelo monitor.⁵⁴

IV. Situações Clínicas que Determinam Valores Espúrios:

O BIS foi desenvolvido a partir de um banco de registros de EEG e critérios clínicos coletados a partir de pacientes e voluntários usando uma grande variedade de agentes anestésicos. Todavia, esse banco de dados tem se mostrado inadequado em termos do espectro de circunstâncias clínicas, fisiológicas e farmacológicas nas quais os estudos foram realizados. Foram excluídos do banco de dados indivíduos com doenças neurológicas, usando medicações que afetam o sistema nervoso central (SNC), usuários de drogas e de álcool, ou em extremos de idade. Por isso, não há representatividade da população como um todo. De forma semelhante, muitas das investigações

usadas na criação do algoritmo estudaram um único agente anestésico, e muitos outros não foram incluídos, contrariando a prática atual em que grande número de fármacos são combinados durante a anestesia.

Existem diferentes relatos e situações em que o valor do BIS demonstrado pelo monitor não coincide com o estado clínico de sedação, seja devido a alterações fisiopatológicas da função cerebral, seja devido a limitações da performance do monitor. A tabela 1 resume as alterações do BIS determinadas por diferentes situações vividas na prática clínica.

Tabela 1 - Alterações do BIS determinadas por diferentes situações vividas na prática clínica.

Efeito	Alteração do BIS	Explicação
Alteração Paradoxal do BIS com Anestésicos		
Interrupção N ₂ O	↓ BIS	↑ ondas ä e è
Cetamina	↑ BIS	↑ ondas â e ↓ ondas ä
Isoflurano	↑ BIS	↑ ondas α e â
Halotano	↑ BIS	Efeito cortical diferente
Interferência por Aparelhos Elétricos		
Marcapasso	↑ BIS	Interferência elétrica
Manta térmica	↑ BIS	Vibrações do ar
Shaver endoscópico	↑ BIS	Oscilações do shaver
Sistema eletromagnético	↑ BIS	Interferência eletromagnética
Condições Clínicas		
Hipoglicemia	↓ BIS	↑ ondas ä e è; ↓ ondas α
Parada cardíaca	↓ BIS	↓ Perfusão cerebral
Hipovolemia	↓ BIS	↓ Perfusão cerebral
Isquemia cerebral	↓ BIS	↓ Perfusão cerebral
Hipotermia	↓ BIS	↑ Isoflurano e propofol
Padrões anormais de EEG		
Pós convulsão	↓ BIS	↑ ondas ä
Demência de Alzheimer	↓ BIS	↓ ondas â
Paralisia cerebral	↓ BIS	Função mental anormal
Traumatismo craniano	↓ BIS	Lesão neurológica
Morte cerebral	0 BIS	EEG isoeletrico
EEG baixa voltagem	↓ BIS	Geneticamente determinado
Ação da EMG e dos BNM		
BNM	↓ BIS	Diminuição do artefato da EMG
Succinilcolina	↓ BIS	Artefato

1. Alterações Paradoxais do BIS com Anestésicos:

a. Óxido Nitroso:

A inalação de óxido nitroso (N_2O) a 50% não altera o BIS, nem causa inconsciência.⁵⁵ Na concentração de 70%, perde-se a resposta ao comando verbal, mas o BIS não se altera.⁵⁶ A adição de N_2O à infusão alvo-controlada de propofol diminuiu a probabilidade de resposta a uma variedade de estímulos em qualquer nível de BIS.¹² Quando N_2O 55-63% foi acrescentado a uma anestesia com propofol e remifentanil, não houve mudança do BIS, mas preveniu o movimento durante a laringoscopia e intubação. Baseado nesses resultados, o óxido nitroso parece exercer pequeno papel no estado hipnótico, mas funciona predominantemente como analgésico.

Outro achado relatado com o N_2O foi a redução paradoxal do BIS, 6 min após a descontinuação do N_2O , de um valor médio de 95 – 81 para 30 – 50.⁵⁵ O EEG registrado simultaneamente aos valores de BIS mostrou um aumento das atividades α e δ , o que pode ser atribuído a um fenômeno de retirada e supressão peculiar à retirada súbita do N_2O . Nesse fenômeno, ocorrem surtos paroxísticos de ondas α e δ de baixa frequência muito semelhantes ao padrão que ocorre durante a anestesia profunda.

b. Cetamina:

A cetamina, ao causar um aumento da atividade α acompanhado de uma redução do poder δ ,⁵⁷ não segue o padrão eletroencefalográfico da anestesia geral. Esse padrão do EEG se refletiu através de um aumento paradoxal dos valores de BIS.^{58;59}

Doses de cetamina de 0,25-0,5 mg.kg⁻¹ são suficientes para bloquear a responsividade dos pacientes, mas não reduzem o BIS.⁶⁰⁻⁶² Quando usada em combinação com o propofol, a cetamina produziu uma interação aditiva sobre a hipnose, sem, entretanto, que os valores de BIS fossem alterados.^{58;61}

c. Anestésicos Inalatórios:

O aumento da fração expirada de isoflurano de 0,9% até 1,26% causou uma reação paroxística de despertar devido a um aumento nas ondas α e δ . Os valores do BIS retornaram aos valores basais após a redução da concentração de isoflurano.⁶³

Os diferentes anestésicos inalatórios determinam alterações peculiares sobre o EEG. Com isso, os valores de BIS não são os mesmos com concentrações equipotentes de diferentes anestésicos. O valor do BIS foi significativamente maior com o halotano do que com doses equipotentes de sevoflurano⁶⁴ ou isoflurano.⁶⁵ Tal fato indica que o algoritmo do BIS não reflete o efeito hipnótico do halotano e poderá levar a sobredose inadvertida desse anestésico.

d. Opióides:

Ao contrário dos anestésicos venosos e inalatórios, os opióides causam alterações eletrofisiológicas mínimas sobre o córtex cerebral, já que estruturas subcorticais estão envolvidas no mecanismo de seus efeitos, mas não são detectadas no EEG.

Em combinação a uma concentração alvo constante de propofol, o aumento progressivo das doses de remifentanil, ou sua redução, não alteraram o BIS.^{18;66;67} Por outro lado, a adição de

fentanil, sufentanil, remifentanil ou alfentanil à infusão alvo-controlada de propofol resulta em perda da consciência em concentrações menores de propofol e, conseqüentemente, valores mais altos de BIS.⁶⁸ Esse achado mostra claramente que o efeito hipnótico do propofol é aumentado pelos opióides, mas a monitorização com BIS não mostra esse efeito e poderá levar a uma sobredose anestésica inadvertida.

Por outro lado, a monitorização com BIS será útil quando propofol e opióides são combinados. Quando em equilíbrio, durante a cirurgia, a combinação produzirá um valor de BIS que servirá como referencial a partir do qual eventuais elevações em resposta ao estímulo cirúrgico indicarão uma reação de despertar devido a uma deficiência do componente analgésico da anestesia. Com isso, a medida correta a ser tomada será o aumento da dose do opióide.

Outro questionamento ainda sem definição é se o BIS é capaz de monitorizar o despertar em resposta à estimulação cirúrgica, e se os opióides modificam essa resposta. Guignard e cols.⁶⁹ verificaram que concentrações plasmáticas de remifentanil maiores que $8 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ preveniram a elevação do BIS após a laringoscopia e intubação. Hans e cols.⁷⁰ demonstraram que a variação do BIS foi significativamente menor quando as concentrações plasmáticas de sufentanil foram elevadas de $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ para $1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ (15 ± 8 vs 7 ± 6) durante infusão de propofol. Esses estudos mostram, então, que os opióides parecem modificar a resposta da consciência aos estímulos dolorosos.

e. $\alpha 2$ -Agonistas:

Não está, ainda, claro se o BIS é efetivo na monitorização da sedação produzida pela dexmedetomidina.⁷¹

2. Interferência de Dispositivos Elétricos:

Além do eletrocautério, diferentes dispositivos elétricos podem afetar a monitorização com o BIS. Durante cirurgia cardíaca, o BIS aumentou até 90 toda vez que o marcapasso atrial foi ligado, diminuindo, em seguida, quando desligado. Verificou-se que a barra indicativa da qualidade do sinal mostrava baixa qualidade indicando que a interferência foi a responsável pelo artefato observado.⁷²

Todavia, nem sempre a barra da qualidade do sinal revela o artefato. Há relatos de que o BIS se elevou falsamente quando um cobertor térmico foi ligado e colocado diretamente sobre a face do paciente.⁷³ O BIS retornou a valores de 35 – 60 quando o aparelho foi desligado. De forma semelhante, o BIS se elevou subitamente com o início das oscilações produzidas pelo *shaver* durante artroscopia do ombro.⁷⁴ Além disso, um sistema otorrinolaringológico criou um campo eletromagnético ao redor da cabeça do paciente e determinou o aumento do BIS.⁷⁵

As vibrações, oscilações e campos magnéticos produzidos pelos aparelhos elétricos podem criar vibrações ou frequências mínimas nos eletrodos, simulando ondas do EEG encontradas na anestesia superficial ou durante o estado de alerta. Essas poluições do sinal não foram identificadas pelo monitor que, por isso, não as mostrou como artefatos. Com isso, mais uma vez, surge uma condição para a administração inadvertida de sobredose anestésica.

3. Condições Clínicas que Interferem na Monitorização pelo BIS:

a. Hipoglicemia:

A hipoglicemia de 72 mg.kg^{-1} causa um pequeno aumento nas ondas δ e θ de baixa frequência. A redução da glicemia até 54 mg.kg^{-1} determina um aumento difuso das ondas δ e θ . Em 32 mg.kg^{-1} , o aumento das ondas δ e θ se associa a uma redução das ondas α , um padrão muito semelhante aquele da anestesia geral.⁷⁶ Relatos associam pacientes em coma hipoglicêmico com valores de BIS tão baixos quanto 45, e que se elevaram após a normalização da glicemia.⁷⁷

b. Parada Cardíaca por Hipovolemia:

Em casos de parada cardíaca por hipovolemia, houve uma diminuição paralela dos valores do BIS até zero, com um EEG isoeletrico.⁷⁸ À medida que a pressão arterial e a perfusão cerebral foram restauradas, o BIS se elevou até os níveis anteriores à complicação.⁷⁹

As alterações do BIS podem, mesmo, ocorrer antes de surgirem as alterações hemodinâmicas.⁸⁰ Tal fato ocorre, provavelmente, devido alterações provocadas sobre a farmacocinética dos anestésicos. Após ocorridas as alterações hemodinâmicas, as variações do BIS devem-se às mudanças implicadas sobre a perfusão cerebral.

c. Isquemia Cerebral:

O BIS reflete não apenas a isquemia cerebral global da assistolia, mas, também, outras formas de isquemia localizada e lesões cerebrais. Em cirurgias da carótida, o BIS é reduzido com o clampeamento arterial, e retorna ao normal com o desclampeamento, quando é restaurada a circulação cerebral.⁸¹

d. Hipotermia:

Estimou-se em pacientes submetidos a *bypass* cardiopulmonar com hipotermia sob anestesia com isoflurano que o valor do BIS diminui 1,12 unidades para cada grau reduzido na temperatura corporal.⁸² O fenômeno ocorre devido a uma redução linear nas necessidades dos anestésicos inalatórios, bem como devido a uma redução da atividade cerebral secundária à hipotermia. A hipotermia determina também um aumento significativo nas concentrações séricas de propofol devido à redução do metabolismo microsomal hepático.

4. Modificação do BIS por Padrões Anormais do EEG:

a. Padrões Pós-Convulsão:

Na eletroconvulsoterapia, os pacientes, após recuperarem completamente a consciência, apresentam um padrão de EEG peculiar caracterizado por ondas δ muito lentas, e que se parece muito com a anestesia profunda. Por isso, o BIS reflete esse estado pós-ictal (que não depende do agente anestésico) com valores bastante baixos de BIS (45 – 57).⁸³

b. Distúrbios Neurológicos:

O algoritmo do BIS foi desenvolvido a partir de indivíduos com EEG normal, de forma que patologias neurológicas que se manifestem com padrões anormais de EEG provavelmente afetarão a monitorização com BIS.

Pacientes demenciados com doença de Alzheimer apresentaram valores basais (acordados) de BIS menores que indivíduos idosos controle (89 vs 95).⁸⁴ Crianças com paralisia cerebral apresentaram valores de BIS significativamente menores que crianças normais, seja durante a manutenção da anestesia com sevoflurano, seja durante o despertar da anestesia.⁸⁵

Um estudo demonstrou que a lentificação do EEG associada à demência alterou os valores do BIS acordado.⁸⁶ Pacientes com doença de Alzheimer ou demência devida a múltiplos infartos cerebrais foram estudados e comparados a controles na mesma faixa etária. Enquanto o BIS basal nos indivíduos controle acordados foi de 96-99, grande proporção dos pacientes com demência apresentou valor de BIS menor que o valor controle. Esses valores diminuídos do BIS nos pacientes demenciados se correlacionaram com testes do estado mental (Mini-Mental Status Test). Proporção significativamente maior de pacientes com demência apresentava valor de BIS abaixo de 93 (50% vs 22%). Apesar dos resultados desse estudo, a utilidade do BIS na detecção de demência requer, ainda, novos estudos.

Um relato descreveu o comportamento do BIS em um paciente em estado vegetativo permanente e submetido a cirurgia dentária.⁸⁷ O valor basal reduzido (74 – 85) devido à lesão neurológica sofreu redução com a administração de sevoflurano. Todavia, surpreendentemente, ao final da cirurgia, o BIS se elevou até 98 – 100, como ocorre em indivíduos normais. Esse relato se explica pelo BIS não ser capaz de distinguir as atividades corticais integradas e não-integradas. No indivíduo normal, o valor elevado do BIS se refere a uma grande atividade cortical que se manifesta na forma de consciência.

c. EEG de Baixa Voltagem:

Existem indivíduos com uma variante geneticamente determinada do EEG que se manifesta por baixa voltagem.⁸⁸ Essa é uma variante normal que ocorre em 5 a 10% da população, e não está associada a nenhuma disfunção cerebral. Como o algoritmo do BIS foi desenvolvido em voluntários com EEG normal, é, então, esperado que esse padrão anormal de EEG não seja reconhecido pelo monitor. Por isso, é fundamental confirmar o valor do BIS em todos os pacientes antes da indução da anestesia!

Um EEG de baixa voltagem também pode, entretanto, ser induzido por drogas. O valor do BIS caiu rápida e paradoxalmente durante a fase de eliminação do remifentanil em 6 pacientes.⁸⁹ O mesmo efeito foi relatado com anestésicos inalatórios durante a eliminação do sevoflurano e do isoflurano.⁹⁰ Nesses dois relatos, o EEG apresentou uma voltagem muito baixa ($< 15 \mu\text{V}$) que foi interpretada pelo BIS como *burst suppression*.

d. EEG Isoelétrico:

O algoritmo do BIS é muito vulnerável a artefatos em situações em que há ausência de sinais (morte cerebral) ou grande supressão do EEG (hipotermia profunda). Em dois indivíduos com morte cerebral confirmada, o valor do BIS se elevou de 0 – 5 até 38.⁹¹ Nesses relatos, o sinal do ECG sincronizou exatamente com o BIS que interpretou o sinal do ECG como atividade do EEG.

5. Efeito da Atividade Eletromiográfica:

A atividade EMG e os BNM podem influenciar significativamente a monitorização do BIS. A atividade EMG elevada produz um aumento dos valores do BIS, enquanto a administração subseqüente de BNM causa sua diminuição.⁹²⁻⁹⁴

Atividades EMG são artefatos que se sobrepõem à faixa de frequência dos sinais do EEG utilizada pelo algoritmo do monitor para a determinação do valor do BIS. Como as faixas de frequência dos sinais da EMG (30 a 300 Hz) e do EEG (0,5 a 30 Hz) têm limites próximos, sinais EMG de baixa frequência podem ser interpretados como sinais EEG de alta frequência, elevando falsamente o BIS. As frequências de EMG podem simular o componente de frequência do EEG associado aos estados acordado e de anestesia superficial (30 – 47 Hz). Com isso, o algoritmo do BIS interpreta como atividade do EEG e determina um valor falsamente elevado, fazendo pacientes profundamente anestesiados parecerem mais despertos do que estão de fato. Nessa situação, a administração de BNM diminui o valor do BIS por aliviar os artefatos, revelando, então, o verdadeiro valor do BIS. Pacientes não-paralizados, ventilando espontaneamente, têm o valor do BIS contaminado pela atividade EMG da musculatura facial que poderá, assim, eliminar os efeitos benéficos da monitorização cerebral na titulação dos anestésicos.

A evolução no algoritmo do BIS incluiu a diminuição do impacto da contaminação pela EMG, tanto nas faixas de sedação quanto de anestesia. Não há uma correlação entre EMG e a falsa elevação do valor do BIS. O anestesiológista deverá estar atento e verificar a qualidade do sinal (SQI), a atividade EMG e a tendência dos valores de BIS com relação ao estado clínico do paciente antes de tomar qualquer decisão.

Outras Aplicações do Bis

Por se tratar de um assunto extenso de forma a poder compor um capítulo à parte na monitorização pelo BIS, aqui serão discutidos apenas os tópicos mais relevantes do uso do BIS em crianças e na terapia intensiva.

1. Pediatria:

As crianças apresentam necessidades anestésicas maiores e instabilidade cardiovascular e respiratória mais freqüente. Por essas razões, as crianças estão sob maior risco de eventos adversos durante a anestesia.⁹⁵ Outro aspecto importante é que as crianças entre 5 e 12 anos de idade apresentam uma incidência de memória intra-operatória cerca de 4 a 8 vezes maior que os adultos (0,8%).⁹⁶ Existe grande discussão acerca da identificação da consciência intra-operatória e suas conseqüências em crianças. Apesar da incidência muito maior, as conseqüências fisiológicas da lembrança intra-operatória nas crianças não parecem ser as mesmas que nos adultos. Não houve diferença na ocorrência de distúrbios do comportamento em crianças com consciência (20%) e sem consciência intra-operatória (16%).⁹⁶ Esse achado se deve, talvez, ao fato de que a hospitalização e a cirurgia já são grandes geradoras de estresse para a criança.

Devido a essa elevada ocorrência de despertar intra-operatório, a monitorização da função cerebral durante a cirurgia deve ser capaz de reduzi-la. Como não é possível avaliar a lembrança intra-operatória em crianças em idade anterior ao desenvolvimento da fala, é necessário dispor de um monitor que avalie fidedignamente a profundidade da anestesia. O BIS tem sido amplamente usado em adultos, nos quais determina redução da incidência de lembrança intra-operatória.¹⁵ Todavia, existe ainda grande discussão se os achados descritos em adultos com a monitorização do BIS podem ser extrapolados para as crianças.

O desenvolvimento e as avaliações do BIS foram realizados apenas em adultos. A influência da maturação neuronal e fisiológica do cérebro sobre o BIS, e sua correlação com os efeitos das drogas e resultados da anestesia ainda estão sob investigação. As diretrizes definidas para os adul-



tos não podem ser extrapoladas para as crianças sem prévia validação. Existe, entretanto, grande número de estudos examinando o BIS em crianças durante a anestesia geral,⁹⁷⁻¹⁰⁰ sedação,^{101;102} e na terapia intensiva.^{103;104}

Quando o despertar é planejado durante a cirurgia, o BIS se mostrou bastante útil para prever a resposta do paciente aos comandos no *wake-up test* durante cirurgia de escoliose.¹⁰⁵

Bannister e cols.⁹⁹ titularam as concentrações de sevoflurano para alcançar determinado valor do BIS em crianças divididas em dois grupos conforme a faixa etária – menores de 3 anos; e entre 3 e 18 anos – e compararam as características da recuperação da anestesia. As concentrações de sevoflurano e os tempos de recuperação foram menores nas crianças mais velhas. Por outro lado, a recuperação da anestesia não foi afetada pelo BIS nas crianças mais novas. Em pacientes abaixo de 6 meses de idade, houve necessidade apenas da administração do N₂O para manter os valores de BIS entre 40 e 60.⁹⁹ A adição mesmo de baixas doses de sevoflurano determinou a queda do BIS para valores abaixo de 40. Esse achado levou os autores a postularem que deve haver uma diferença entre o EEG de crianças abaixo de 6 meses de idade e aquelas mais velhas, de forma que o BIS deve ser interpretado com cuidado em crianças nessa faixa etária até que mais dados estejam disponíveis na literatura. Além disso, ainda não estão disponíveis informações acerca das alterações produzidas pelas drogas anestésicas sobre o EEG de crianças de diferentes faixas etárias. Como o algoritmo do BIS é derivado do EEG de adultos, pode não ser aplicável a crianças porque a atividade do EEG acordado dominante é dependente da idade.

A apropriada validação do BIS em pediatria depende da verificação da correlação entre os valores do BIS e diferentes defechos clínicos nas crianças. Berkenbosch e cols.¹⁰³ tentaram correlacionar os níveis do BIS com escores de sedação em crianças sob ventilação mecânica na UTI e sedadas com midazolam/fentanil ou propofol. Os autores encontraram boa correlação entre o BIS e o nível clínico de sedação, independentemente da faixa etária das crianças. McDermott e cols.¹⁰⁶ também compararam os valores do BIS com escala clínica de sedação em crianças submetidas a sedação consciente ou profunda. Novamente, esses autores demonstraram boa correlação entre os valores do BIS e os escores de sedação, mesmo em crianças abaixo de 6 meses de idade.

Apesar desses estudos fornecerem evidências de que o BIS pode ser um instrumento válido para medir a profundidade da sedação em crianças, permanece incerto se o BIS é útil para a detecção de lembrança intra-operatória em pacientes pediátricos.

2. Terapia Intensiva:

Apesar do algoritmo do BIS ter sido desenvolvido a partir de pacientes submetidos a anestesia geral, seu uso foi estendido também à terapia intensiva.¹⁰⁷ Todavia, existem diferenças entre os pacientes submetidos a anestesia geral e aqueles na UTI. O BIS não foi validado em pacientes criticamente doentes, e não se sabe até que ponto os valores registrados pelo monitor são influenciados pela doença subjacente, encefalopatias e outros fatores fisiológicos e fisiopatológicos como a idade, temperatura, PaCO₂, glicemia, balanço eletrolítico, distúrbios renais, hepáticos e endócrinos, bem como pelo longo período de aplicação dos eletrodos, artefatos induzidos por outros equipamentos eletrônicos ligados ao paciente, movimentos do paciente, interações medicamentosas complexas, e sua manipulação pela equipe assistente.^{92;108}

A incidência e as complicações da consciência na UTI são pouco entendidas. Além disso, os objetivos da sedação na UTI são mal definidos e, geralmente, se limitam a manter o paciente imóvel. Todavia, as estratégias mais recentes de sedação na UTI tentam manter o paciente o mais cooperativo possível. Dessa forma, esses pacientes apresentam elevado grau de atividade muscular

que resulta em importantes artefatos do EEG.⁹³ Por isso, estudos que avaliaram o desempenho do BIS em pacientes criticamente doentes não mostraram resultados satisfatórios.^{109;110}

Apesar do fabricante afirmar que a última versão do BIS (BIS XP) se tornou menos vulnerável aos artefatos da EMG, alguns estudos na UTI não demonstraram essa evolução. Um estudo recente relatou, em pacientes monitorizados simultaneamente com o BIS XP e outra versão mais antiga do BIS, que os dois registros foram igualmente afetados pela atividade EMG.⁹²

Alguns estudos foram realizados na tentativa de validar o uso do BIS na UTI, correlacionando-o com escalas clínicas de sedação. Todavia, devido às grandes variações nas leituras do BIS, ele não se mostrou nem válido, nem confiável na monitorização do nível de consciência de pacientes criticamente doentes.^{110;111} Por outro lado, o BIS se mostrou um monitor útil na previsão da recuperação da consciência em pacientes em coma.¹¹² Variáveis clínicas e eletrofisiológicas, juntamente com o BIS, permitiram a construção de um modelo relacionando o valor do BIS com a probabilidade de recuperação da consciência em pacientes em coma devido lesão cerebral grave.¹¹²

Ao ser correlacionado com a Escala Sedação-Agitação, o BIS apresentou grande variação de registros em todos os níveis de consciência, com uma correlação muito fraca entre os dois parâmetros.¹¹⁰ Resultados semelhantes foram encontrados ao correlacionar o BIS com a escala de Ramsey.¹¹³ Apesar de ter sido encontrada uma correlação entre o BIS e o escore de Ramsey em pacientes profundamente sedados, a instabilidade na temperatura e a atividade EMG aumentaram falsamente os valores do BIS.¹¹³ A melhor correlação entre o BIS e as escalas clínicas de sedação foi observada ao se garantir que os pacientes apresentavam pequena atividade muscular, que a temperatura corporal não mudaria rapidamente, ou em estados de sedação profunda.^{110;113}

Em resumo, pode não ser possível alcançar um alto nível de correlação entre as escalas de sedação e o BIS porque os dois métodos possuem melhor resultado em níveis diferentes de sedação. Assim, as escalas clínicas são melhor aplicadas para determinar níveis mais superficiais de sedação, enquanto o BIS será mais confiável em níveis mais profundos de sedação, quando os artefatos são menos prováveis. O BIS terá especial valor nas situações em que as escalas clínicas de sedação não podem ser aplicadas, como nas sedações muito profundas ou com o uso de BNM.

Análise de Custo

Apesar das evidências clínicas de que o BIS reduz a incidência de lembrança intra-operatória, ainda há grande resistência para o seu uso cotidiano. Muita dessa resistência se deve à monitorização não ser custo-efetiva.¹¹⁴ Estudos preliminares sugerem que o efeito poupador anestésico proporcionado pelo BIS não é suficiente para superar o custo de seus eletrodos.¹¹⁴ Recentemente, uma meta-análise avaliou os efeitos da monitorização do BIS sobre o uso dos anestésicos, incidência de náuseas e vômitos, o tempo de permanência na SRPA, e o tempo para alta em anestesia ambulatorial.²⁵ O uso do BIS reduziu de forma modesta o consumo anestésico, o risco de náuseas e vômitos, e o tempo de recuperação. Todavia, por fim, a monitorização do BIS não resultou em economia de recursos. O custo dos eletrodos do BIS foi maior que a redução determinada pela melhora dos desfechos estudados.

Um estudo, avaliando o impacto da monitorização do BIS em pacientes sob alto risco, demonstrou significativa redução da incidência de despertar e lembrança intra-operatória.¹⁵ O número necessário para tratar (NNT) calculado pelos autores foi de 138. Ou seja, é necessário monitorizar 138 pacientes (de alto risco!) com o BIS para se evitar um caso de lembrança intra-operatória. O custo estimado para evitar esse caso de lembrança foi de cerca de 2200 dólares.¹⁵

Todavia, mesmo monitores atualmente admitidos como indispensáveis na anestesia (como é o caso da oximetria de pulso) também não se mostraram custo-efetivos.¹¹⁵ Como há o risco de enorme trauma psicológico no paciente que apresenta lembranças intra-operatórias, e essas representam mais de 10% das queixas de má-prática contra anesthesiologistas nos Estados Unidos, é preciso reavaliar com grande cuidado os custos e benefícios da monitorização com BIS durante a cirurgia.¹¹⁶

Conclusão

Todos os esforços disponíveis atualmente devem ser direcionados para a qualidade de vida, satisfação e bem-estar psicológico dos pacientes, ao mesmo tempo que tentamos reduzir o impacto sobre os recursos financeiros. Na última década, acumulou-se grande número de pesquisas sobre o uso do BIS na monitorização da hipnose durante a sedação e a anestesia geral. O FDA americano aprovou esse monitor para a titulação da hipnose e para reduzir a incidência de consciência intra-operatória. Diversos estudos documentaram a capacidade do BIS em reduzir a administração de hipnóticos, o tempo para a extubação, a ocorrência de náuseas pós-operatórias, e encurtar o tempo para alta da SRPA. Estudos recentes identificaram uma redução de 80% na incidência de lembrança intra-operatória. O BIS fornece aos anesthesiologistas uma informação que permite titular a dose da droga hipnótica de forma individualizada, além de permitir tomar a decisão entre aprofundar a anestesia com agente inalatório, aumentar a dose de opióide, ou usar uma droga vasoativa. Esse monitor, entretanto, não permite prever a ocorrência de movimentos ou alterações hemodinâmicas em resposta à estimulação dolorosa, nem prevê o momento exato do retorno da consciência. Além disso, existem, ainda, algumas limitações que devem ser levadas em consideração quando do seu uso.

Referências Bibliográficas

1. Johansen JW, Sebel PS: Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336-44
2. Rampil IJ: A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002
3. Rosenblatt M, Van Ness JW: Estimation of the bispectrum. *Annali Mathematical Statistical* 1972; 36: 1120-36
4. Sigl JS, Chamoun NG: An introduction to bispectral analysis of the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; 10: 392-404
5. Glass PS, Bloom M, Kears L, et al: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-47
6. Liu J, Singh H, White PF: Electroencephalographic bispectral analysis predicts the depth of midazolam induced sedation. *Anesthesiology* 1996; 84: 64-9
7. Irwin MG, Hui TW, Milne SE, et al: Propofol effective concentration 50 and its relationship to bispectral index. *Anaesthesia* 2002; 57: 242-8
8. Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED: Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology* 2001; 95: 1151-9
9. Billard V, Gambus PL, Chamoun N, et al: A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 45-58
10. Mi WD, Sakai T, Singh H, et al: Hypnotics endpoints vs the bispectral index, 95% spectral edge frequency and median frequency during propofol infusion with ou without fentanyl. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 47-52

11. Liu J, Harbhej S, White PF: Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg* 1997; 84: 185-97
12. Kearse Jr LA, Rosow C, Zaslavsky A, et al: Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 1998; 88: 25-34
13. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, et al: A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997; 84: 891-9
14. Johansen JW, Sebel PS, Sigl JC: Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care. *J Clin Anesth* 2000; 12: 433-43
15. Myles PS, Leslie K, McNeil J ea: Bispectral Index monitoring to prevent awareness during anesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757-63
16. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, et al: Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 808-15
17. Song D, Girish PJ, White PF: Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 842-8
18. Koitabashi T, Johansen JW, Sebel PS: Remifentanyl dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 1530-3
19. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, et al: The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter united states study. *Anesth Analg* 2004; 99: 833-9
20. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, et al: Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000; 355: 707-11
21. Recart A, Gasanova I, White PF, et al: Effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: comparison of AEP vs BIS devices vs standard practice. *Anesth Analg* 2003; 97: 1667-74
22. Song D, van Vlymen J, White PF: Is the bispectral index useful in predicting fast-track eligibility after ambulatory anesthesia with propofol and desflurane? *Anesth Analg* 1998; 87: 1245-8
23. Guignard B, Coste C, Menigaux C, et al: Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 308-14
24. Lehmann A, Boldt J, Thaler E, et al: Bispectral index in patients with target-controlled or manually-controlled infusion of propofol. *Anesth Analg* 2002; 95: 639-44
25. Liu SS: Effects of bispectral index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiology* 2004; 101: 311-5
26. Song D, Chung F, Ronayne M, et al: Fast-tracking (bypassing the PACU) does not reduce nursing workload after ambulatory surgery. *Br J Anaesth* 2004; 93: 774
27. Eger EI, White PF, Bogetz MS: Clinical and economical factors important to anaesthetic choice for day-case surgery. *Pharmacoeconomics* 2000; 17: 245-62
28. White PF, Tang J, Ma H, et al: Is the patient state analyser with the PSArray2 a cost-effective alternative to bispectral index monitor during the perioperative period ? *Anesth Analg* 2004; 99: 1429-35
29. Luginbühl M, Wüthrich S, Petersen-Felix S, et al: Different benefit of bispectral index (BIS) in desflurane and propofol anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 165-73
30. Pavlin DJ, Hong JY, Freund PR, et al: The effect of bispectral index monitoring on end-tidal gas concentration and recovery duration after outpatient anaesthesia. *Anesth Analg* 2001; 93: 613-9
31. White PF, Ma H, Tang J, et al: Does the use of electroencephalographic bispectral index or auditory evoked potential index monitoring facilitate recovery after desflurane anesthesia in the ambulatory setting? *Anesthesiology* 2004; 100: 811-7
32. Bauer M, Wilhelm W, Kraemer T, et al: Impact of bispectral index monitoring on stress response and propofol consumption in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2004; 101: 1096-104
33. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, et al: Effect of BIS monitoring on anesthetic utilization and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg* 2001; 92: 877-81
34. Wong J, Song D, Blanshard H, et al: Titration of isoflurane using BIS index improves early recovery of

- elderly patients undergoing orthopedic surgeries. *Can J Anaesth* 2002; 49: 13-8
35. Nelskyla KA, Yli-Hankala AM, Puro PH, et al: Sevoflurane titration using bispectral index decreases postoperative vomiting in phase II recovery after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2001; 93: 1165-9
 36. Rampil IJ: Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994; 80: 606-10
 37. Antognini JF, Schwartz K: Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993; 79: 1244-9
 38. Chortkoff BS, Gonsowski CT, Bennett HL, et al: Subanesthetic concentrations of desflurane and propofol suppress recall of emotionally charged information. *Anesth Analg* 1995; 81: 728-36
 39. John ER, Prichep LS: The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness. *Anesthesiology* 2005; 102: 447-71
 40. Luginbühl M, Schnider TW: Detection of awareness with the bispectral index: two case reports. *Anesthesiology* 2002; 96: 241-3
 41. Mathews DM, Rahman SS, Cirullo PM, et al: Increases in bispectral index lead to interventions that prevent possible intraoperative awareness. *Br J Anaesth* 2005; 95: 193-6
 42. Ghoneim MM: Awareness during anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 92: 597-602
 43. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, et al: Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 20-6
 44. Monk TG, Saini V, Weldon BC, et al: Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 4-10
 45. Lennmarken C, Lindholm ML, Greenwald SD, et al: Confirmation that low intraoperative BIS levels predict increased risk of post-operative mortality. *Anesthesiology* 2003; 99: A30
 46. Kalkman CJ, Drummond JC: Monitors of depth of anesthesia, quo vadis? *Anesthesiology* 2002; 96: 784-7
 47. Dahaba AA, Mattweber M, Fuchs A, et al: Effect of different stages of neuromuscular block on the bispectral index and the bispectral index-XP under remifentanyl propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 99: 787
 48. Sleight JW, Donovan J: Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in the heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 666-71
 49. Thornton C, Sharpe RM: Evoked responses in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998; 81: 771-81
 50. Struys MM, Jensen EW, Smith W, et al: Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anaesthetic depth. *Anesthesiology* 2002; 96: 803-16
 51. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, et al: Prediction of movement at laryngeal mask airway insertion: comparison of auditory evoked potential index, bispectral index, spectral edge frequency and median frequency. *Br J Anaesth* 1999; 82: 203-7
 52. Kurita T, Doi M, Katoh T, et al: Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 95: 364-70
 53. Thogersen B, Ording H: Bispectral index monitoring: comparison of two types of electrodes. *Anaesthesia* 2000; 55: 242-6
 54. Hall JD, Lockwood GG: Bispectral index: comparison of two montages. *Br J Anaesth* 1998; 80: 342-4
 55. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, et al: Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998; 89: 671-7
 56. Barr G, Jakobsson JG, Owall A, et al: Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 827-30
 57. Hering W, Geisslinger G, Kamp HD, et al: Changes in the EEG power spectrum after midazolam anaesthesia combined with racemic or S- (+) ketamine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 719-23
 58. Vereecke HE, Struys MM, Mortier EP: A comparison of bispectral index and ARX-derived auditory evoked potential index in measuring the clinical interaction between ketamine and propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 2003; 58: 957-61
 59. Hirota K, Kubota T, Ishihara H, et al: The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and

- 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 779-83
60. Friedberg BL: The effect of a dissociative dose of ketamine on the bispectral index (BIS) during propofol hypnosis. *J Clin Anesth* 1999; 11: 4-7
 61. Sakai T, Singh H, Mi WD, et al: The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 212-6
 62. Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, et al: Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005; 94: 336-40
 63. Detsch O, Schneider G, Kochs E, et al: Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increases in the EEG bispectral index in surgical patients. *Br J Anaesth* 2000; 84: 33-7
 64. Edwards JJ, Soto RG, Thrush DM, et al: Bispectral index scale is higher for halothane than sevoflurane during intraoperative anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 99: 1453-5
 65. Davidson AJ, Czarnecki C: The bispectral index in children: comparing isoflurane and halothane. *Br J Anaesth* 2004; 92: 14-7
 66. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, et al: Narcotrend, bispectral index, and classical electroencephalogram variables during emergence from propofol / remifentanyl anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 95: 1324-30
 67. Hans P, Bonhomme V, Born JD, et al: Target-controlled infusion of propofol and remifentanyl combined with bispectral index monitoring for awake craniotomy. *Anaesthesia* 2000; 55: 255-9
 68. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, et al: Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; 86: 523-7
 69. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, et al: The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90: 161-7
 70. Hans P, Brichant JF, Dewandre PY, et al: Effects of two calculated plasma sufentanil concentrations on the hemodynamic and bispectral index responses to Mayfield head holder application. *J Neurosurg Anesth* 1999; 11: 81-5
 71. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, et al: Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med* 2002; 30: 1007-14
 72. Gallagher JD: Pacer-induced artifact in the bispectral index during cardiac surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 636
 73. Hemmerling TM, Fortier JD: Falsely increased bispectral index values in a series of patients undergoing cardiac surgery using forced-air-warming therapy of the head. *Anesth Analg* 2002; 95: 322-3
 74. Hemmerling TM, Migneault B: Falsely increased bispectral index during endoscopic shoulder surgery attributed to interferences with the endoscopic shaver device. *Anesth Analg* 2002; 95: 1678-9
 75. Hemmerling TM, Desrosiers M: Interference of electromagnetic operating systems in otorhinolaryngology surgery with bispectral index monitoring. *Anesth Analg* 2003; 96: 1698-9
 76. Tribl G, Howorka K, Heger G, et al: EEG topography during insulin-induced hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur Neurol* 1996; 36: 303-9
 77. Vivien B, Langeron O, Riou B: Increase in bispectral index (BIS) while correcting a severe hypoglycemia. *Anesth Analg* 2002; 95: 1824-5
 78. Engl MR: The changes in bispectral index during a hypovolemic cardiac arrest. *Anesthesiology* 1999; 91: 1947-8
 79. Azim N, Wang CY: The use of bispectral index during a cardiopulmonary arrest: a potential predictor of cerebral perfusion. *Anaesthesia* 2004; 59: 610-2
 80. Honan DM, Breen PJ, Boylan JF, et al: Decreasing in bispectral index preceding intraoperative hemodynamic crisis: evidence of acute alteration of propofol pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2002; 97: 1303-5
 81. Merat S, Levecque JP, Le Gulluche Y, et al: BIS monitoring may allow the detection of severe cerebral ischemia. *Can J Anaesth* 2001; 48: 1066-9
 82. Mathew JP, Weatherwax KJ, East CJ, et al: Bispectral analysis during cardiopulmonary bypass: the effect of

- hypothermia on the hypnotic state. *J Clin Anesth* 2001; 13: 301-5
83. Gunawardane PO, Murphy PA, Sleight JW: Bispectral index monitoring during electroconvulsive therapy. *Anesth Analg* 2002; 88: 184-7
 84. Renna M, Handy J, Shah A: Low baseline bispectral index of the electroencephalogram in patients with dementia. *Anesth Analg* 2003; 96: 1380-5
 85. Choudhry DK, Brenn BR: Bispectral index monitoring: a comparison between normal children and children with quadriplegic cerebral palsy. *Anesth Analg* 2002; 95: 1582-11585
 86. Renna M, Handy J, Shah A: Bispectral index of the electroencephalogram in patients with dementia. *Anesth Analg* 2003; 96: 1380-5
 87. Pandit JJ, Schmelzle-Lubiecki B, Goodwin M, et al: Bispectral index-guided management of anaesthesia in permanent vegetative state. *Anaesthesia* 2002; 57: 1190-4
 88. Schnider TW, Luginbuehl M, Petersen-Felix S, et al: Unreasonably low bispectral index values in a volunteer with genetically determined low-voltage electroencephalographic signal. *Anesthesiology* 1998; 89: 1607-8
 89. Muncaster ARG, Sleight JW, Williams M: Changes in consciousness, conceptual memory, and quantitative electroencephalographical measures during recovery from sevoflurane- and remifentanyl-based anesthesia. *Anesth Analg* 2003; 96: 720-5
 90. Hagihira S, Okitsu K, Kawaguchi M: Unusually low bispectral index values during emergence from anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 98: 1036-8
 91. Myles PS, Cairo S: Artifact in bispectral index in a patient with severe ischemic brain injury. *Anesth Analg* 2004; 98: 706-7
 92. Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, et al: Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 2003; 99: 9-17
 93. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL: Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology* 2000; 92: 1485-7
 94. Baldesi O, Bruder N, Velly L, et al: Spurious bispectral index values due to electromyographic activity. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 324-5
 95. Murat I, Constant I, Maud'huy H: Perioperative anesthetic morbidity in children: a database of 24,165 anaesthetics over a 30-month period. *Paed Anaesth* 2004; 14: 158-66
 96. Davidson AJ, Huang GH, Czarnecki C, et al: Awareness during anesthesia in children: a prospective cohort study. *Anesth Analg* 2005; 100: 653-61
 97. Denman WT, Swanson EL, Rosow D, et al: Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth Analg* 2000; 90: 872-7
 98. Davidson AJ, Huang GH, Czarnecki C, et al: The differences in the bispectral index between infants and children during emergence from anesthesia after circumcision surgery. *Anesth Analg* 2001; 93: 326-30
 99. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, et al: The effect of bispectral index monitoring on anaesthetic use and recovery in children anaesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg* 2001; 92: 877-81
 100. Whyte SD, Booker PD: Bispectral index during isoflurane anesthesia in pediatric patients. *Anesth Analg* 2004; 98: 1644-9
 101. Shields CH, Creamer KM: Validation of the BIS monitor during conscious sedation and deep sedation in children. *Anesth Analg* 2004; 98: 277-8
 102. Courtman SP, Wardugh A, Petros AJ: Comparison of the bispectral index monitor with the comfort score in assessing level of sedation of critically ill children. *Int Care Med* 2003; 29: 2239-46
 103. Berkenbosch JW, Fichter CR, Tobias JD: The correlation of the bispectral index monitor with clinical sedation scores during mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit. *Anesth Analg* 2002; 94: 506-11
 104. Grindstaff RL, Tobias JD: Applications of the bispectral index monitoring in the pediatric intensive care unit. *J Int Care Med* 2004; 19: 111-6
 105. McCann ME, Brustowicz RM, Bacsik J, et al: The bispectral index and explicit recall during the intraoperative wake-up test for scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 1474-8

106. McDermott NB, VanSickle T, Motas D, et al: Validation of the bispectral index monitor during conscious and deep sedation in children. *Anesth Analg* 2003; 97: 39-43
107. Shapiro BA: Bispectral index: better information for sedation in the intensive care unit? *Crit Care Med* 1999; 27: 1663-4
108. Fodale V, Santamaria LB: Is overestimation of bispectral index in sedated intensive care unit patients only related to electromyographic activity. *Anesthesiology* 2004; 100: 746-7
109. De Deyne C, Struys MM, Decruyenaere J, et al: Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Int Care Med* 1998; 24: 1294-8
110. Nasraway Jr SS, Wu EC, Kelleher RM, et al: How reliable is the Bispectral Index in critically ill patients? A prospective, comparative, single-blinded observer study. *Crit Care Med* 2002; 30: 1483-7
111. Tonner PH, Wei C, Bein B, et al: Comparison of two bispectral index algorithms in monitoring sedation in postoperative intensive care patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 580-4
112. Fabregas N, Gambus PL, Valero R, et al: Can bispectral index monitoring predict recovery of consciousness in patients with severe brain injury? *Anesthesiology* 2004; 101: 43-51
113. Riess ML, Graefe UA, Goeters C, et al: Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 18-22
114. O'Conner MF, Daves SM, Tung A, et al: BIS monitoring to prevent awareness during general anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 94: 520-2
115. Moller JT, Johannessen NW, Espersen K, et al: Randomized evaluation of pulse oximetry in 20,802 patients. II. Perioperative events and postoperative complications. *Anesthesiology* 1993; 78: 445-53
116. Lennmarken C, Sandin RH: Neuromonitoring for awareness during surgery. *Lancet* 2004; 363: 1747-8

