

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**PROTEÍNA S-100 $\beta$  DO BULBO DA JUGULAR  
INTERNA: UM MARCADOR DE DANO NEURONAL  
ISQUÊMICO EM ENDARTERECTOMIA DE CARÓTIDA  
COM CLAMPEAMENTO TEMPORÁRIO**

**Rosângela da Rosa Minuzzi**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Porto Alegre**

**2009**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**PROTEÍNA S-100 $\beta$  DO BULBO DA JUGULAR  
INTERNA: UM MARCADOR DE DANO NEURONAL  
ISQUÊMICO EM ENDARTERECTOMIA DE CARÓTIDA  
COM CLAMPEAMENTO TEMPORÁRIO**

**Rosângela da Rosa Minuzzi**

**Orientador: Prof. Dr. Wolnei Caumo**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Porto Alegre**

**2009**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Minuzzi, Rosângela da Rosa

Proteína S-100 $\beta$  do bulbo da jugular interna: um marcador de dano neuronal isquêmico em endarterectomia de carótida com clampeamento temporário/ Rosângela Minuzzi - 2009.

86 f., enc.,

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.

1. Endarterectomia de carótida 2. Metabolismo cerebral 3. Anestesia 4. Fluxo sanguíneo cerebral Título

CDD

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)**

Porto Alegre, 2009

**BANCA EXAMINADORA**

Márcia Lorena Fagundes Chaves  
Profa. Dra. (UFRGS)

Helena Arenson-Pandikow  
Profa. Dra. (UFRGS)

Ionara Rodrigues  
Profa. Dra. (UFRGS)

*A coisa mais bela que podemos experimentar é o mistério. Essa é a fonte de toda a arte e ciência verdadeiras.*

(Albert Einstein)

*A cada dia que vivo mais me convenço de que o desperdício da vida está no amor que não damos, nas forças que não usamos, na prudência egoísta que nada arrisca e que, esquivando-nos do sofrimento, perdemos também a felicidade.*

(Carlos Drummond de Andrade)

Aos meus **pais** e **irmãos**, em especial à  
**Clarissa**, pelo carinho e compreensão.

## **Agradecimentos**

- Aos meus pais, **Albino Carlos Minuzzi** e **Avani da Rosa Minuzzi**, pelo exemplo de vida e educação dados.
- Aos meus irmãos, **Silvânia**, **Carlos** e **Vívian**, pela parceria e amizade.
- Ao **Prof. Dr. Wolnei Caumo**, orientador, pela compreensão, paciência e ensinamentos.
- À **Profa. Dra. Helena M. A. Pandikow**, Chefe do Serviço de Anestesia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo estímulo e modelo de caráter.
- À **Dra. Cristina Helena Targa Ferreira**, pela força e tolerância durante a realização do mestrado.
- Aos meus **colegas** anesthesiologistas, pela disposição sempre presente.

## SUMÁRIO

### LISTA DE ABREVIATURAS

### LISTA DE TABELAS

### LISTA DE FIGURAS

### ABSTRACT

### RESUMO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	21
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES .....	21
2.2 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA CEREBROVASCULAR .....	22
2.3 VASCULARIZAÇÃO DO ENCÉFALO .....	23
2.4 FISIOLOGIA DA CIRCULAÇÃO CEREBRAL .....	24
2.5 METABOLISMO CEREBRAL .....	25
2.6 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE METABÓLICA CEREBRAL .....	26
2.7 PROTEÍNA S-100 $\beta$ .....	31
2.7.1 Análise da proteína S-100 $\beta$ .....	32
2.7.2 Proteína S-100 $\beta$ e cirurgia cardíaca .....	34
2.7.3 Proteína S-100 $\beta$ e complicações neurológicas após cirurgia cardíaca .....	35
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	39
<b>4 MARCO TEÓRICO</b> .....	41
<b>5 OBJETIVOS</b> .....	44
5.1 OBJETIVO GERAL .....	44
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	44
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	46
<b>7 ARTIGO EM INGLÊS: S-100 protein from the internal jugular bulb: a marker of cerebral ischemic neuronal damage during carotid endarterectomy with temporary clamping</b> .....	57
<b>Abstract</b> .....	58
<b>Introduction</b> .....	59

<b>Subjects and Methods</b> .....	60
<b>Statistical analysis</b> .....	63
<b>Results</b> .....	63
<b>Discussion</b> .....	64
<b>References</b> .....	68
<b>8 CONCLUSÕES</b> .....	78
<b>9 PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	80
<b>10 ANEXOS</b> .....	82

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AIT</b>	Acidente Vascular Isquêmico Transitório
<b>AAS</b>	Ácido Acetilsalicílico
<b>ECO<sub>2</sub></b>	Extração do Oxigênio Cerebral
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Pressão Arterial de Dióxido de Carbono
<b>HCPA</b>	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dióxido de Carbono
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>AVC</b>	Acidente Vascular Cerebral
<b>SjO<sub>2</sub></b>	Saturação Venosa do Bulbo da Jugular
<b>UFRGS</b>	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>PPC</b>	Pressão de Perfusão Cerebral
<b>PAM</b>	Pressão Arterial Média
<b>PIC</b>	Pressão Intracraniana
<b>PVC</b>	Pressão Venosa Central
<b>FSC</b>	Fluxo Sangüíneo Cerebral
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Pressão Arterial de Oxigênio
<b>ATP</b>	Adenosina Tri-fosfato
<b>AHMC</b>	Acoplamento Hemometabólico Cerebral
<b>LCO<sub>2</sub></b>	Liberação de Oxigênio Cerebral
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxigênio
<b>CaO<sub>2</sub></b>	Conteúdo Arterial de Oxigênio
<b>CjO<sub>2</sub></b>	Conteúdo Jugular de Oxigênio
<b>DajO<sub>2</sub></b>	Diferença do Conteúdo de Oxigênio Arterial e Jugular
<b>Hb<sub>a</sub></b>	Concentração da Hemoglobina Arterial
<b>Hb<sub>v</sub></b>	Concentração da Hemoglobina Venosa
<b>SaO<sub>2</sub></b>	Saturação Arterial de Oxigênio
<b>PjO<sub>2</sub></b>	Pressão Venosa de Oxigênio
<b>RVC</b>	Resistência Vascular Cerebral
<b>AIDS</b>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<b>TC</b>	Tomografia Computadorizada
<b>CEC</b>	Circulação Extracorpórea
<b>RNM</b>	Ressonância Nuclear Magnética
<b>CRM</b>	Cirurgia de Revascularização do Miocárdio
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma

## LISTA DE TABELAS

### Tabelas do artigo em inglês

<b>Table 1</b> Baseline characteristics of patients. Values are means (SD) or number of subjects .....	71
<b>Table 2</b> Clinical variables measured during intraoperative and postoperative periods .....	72

## LISTA DE FIGURAS

### Figuras da Revisão da Literatura

<b>Figura 1</b> Estratégia de busca de referências bibliográficas .....	22
<b>Figura 2</b> Vascularização do encéfalo .....	24

### Figura do Marco Teórico

<b>Figura 3</b> Modelo conceitual das relações entre isquemia cerebral em endarterectomia carotídea e acoplamento hemometabólico construído a partir da base teórica que sustenta este estudo .....	42
---	----

### Figuras do Artigo em Inglês

<b>Figure 1</b> - Correlation between S-100 $\beta$ (ng/ml) and PaCO <sub>2</sub> (mmHg) during the study period .....	73
<b>Figure 2</b> - Correlation between S-100 $\beta$ (ng/ml) and brain oxygen extraction (ECO <sub>2</sub> %) during the study period .....	74
<b>Figure 3</b> - Statistically significant differences in serum S-100 $\beta$ inside the internal jugular .....	75

## ABSTRACT

Carotid endarterectomy (CED) is a well established procedure to prevent ipsilateral stroke in patients with more than 50% symptomatic internal carotid artery (ICA) stenosis. However, ischemic brain injury persists as a significant contributing factor to increased perioperative morbidity and mortality in carotid endarterectomy with temporary intraoperative clamping. Hence, the relationship between the severity of neuronal ischemic damage during carotid endarterectomy (CED) and the auto-regulation system of the functioning brain oxygen supply/consumption ratio needs to be further explored.

This appraisal could be made using a sensitive marker of hypoxic stress, such as S-100 $\beta$  released into the bloodstream when structural damage to astroglial cells alter the permeability of the blood-brain barrier. This methodological resource can be valuable since a low stump pressure is generally the main criterion for shunting, although normal in about 6-30% of patients who subsequently develop neurological signs and abnormal in 3-11% in those without signs of ischemia. Thus, it makes sense to search for additional subsidies to detect ischemic brain damage during carotid endarterectomy, such as the rate of brain oxygen extraction (ECO<sub>2</sub>). This earlier accessible variable at low cost could help medical decision-making such as shunt or changes in hemodynamic and ventilatory parameters. The aim of this study was, therefore, assess the correlation between a marker of neuronal ischemic damage, serum S-100 $\beta$ , and brain oxygen extraction fraction (ECO<sub>2</sub>) and PaCO<sub>2</sub> (arterial carbon dioxide tension) in patients undergoing carotid endarterectomy for symptomatic stenosis with temporary clamping.

This cross-sectional study assessed 33 patients, physical status II-III, and mean age of 70  $\pm$  8 years, who undergoing intravenous general anesthesia. PaCO<sub>2</sub> (mmHg) and %ECO<sub>2</sub> were measured prior to carotid clamping (T<sub>1</sub>), 5 min after carotid clamping (T<sub>2</sub>) and 5 min after carotid unclamping (T<sub>3</sub>) with blood drawn from the internal jugular vein. Serum S-100 $\beta$  was determined at T<sub>1</sub> – prior to carotid clamping, T<sub>2</sub> – immediately before carotid unclamping, and T<sub>3</sub> – 6 h after carotid unclamping.

The median time of brain ischemia was 16 min [(IQ<sub>25-75</sub>) 11.05 to 19.00]. Spearman correlation coefficients ( $r_s$ ) for the relationship between S-100 $\beta$  level at 6 h after surgery and PaCO<sub>2</sub> and ECO<sub>2</sub> levels during the study period were  $r_s = -0.36$  ( $P < 0.01$ ) and  $r_s = 0.59$  ( $P < 0.01$ ), respectively.

To conclude, the present findings suggest that brain ischemic neural damage monitored by ECO<sub>2</sub> during the ischemic time may predict an increase in S-100 $\beta$ . Further studies are warranted to assess the clinical impact of these results.

**Key words:** Carotid endarterectomy; Carotid stenosis; Cerebral blood flow monitoring; *Shunt*

## RESUMO

A endarterectomia de carótida tem um papel bem estabelecido na prevenção de AVC ipsilateral em pacientes com mais de 50% de estenose sintomática da artéria carótida interna. No entanto, o dano cerebral isquêmico contribui significativamente para a morbidade e mortalidade perioperatórias aumentadas na endarterectomia de carótida com clampeamento intra-operatório temporário. Portanto a relação entre a gravidade do dano isquêmico neuronal durante o procedimento e o sistema de auto-regulação do funcionamento da relação oferta/consumo de oxigênio cerebral precisa ser explorado.

Esta avaliação poderia ser feita usando-se um marcador sensível de estresse hipóxico, tal como a proteína S-100 $\beta$ , que é liberada das células da astroglia que sofreram dano estrutural, para o interior da circulação sangüínea quando a permeabilidade da barreira hemato-encefálica está alterada. Isto é especialmente verdadeiro porque uma baixa pressão no coto distal ao clampeamento continua a ser o critério principal para *shunt*, embora ela possa estar normal em 6% a 30% dos pacientes que subseqüentemente desenvolvem sinais neurológicos, e anormal em 3% a 11% daqueles que não desenvolvem sinais de isquemia. Então, faz sentido investigar outros métodos para detectar dano cerebral isquêmico em endarterectomia de carótida, tais como a taxa de extração de oxigênio cerebral (ECO<sub>2</sub>) para permitir a otimização de variáveis acessíveis à intervenção médica, como: *shunt*, parâmetros ventilatórios e parâmetros hemodinâmicos. O objetivo deste trabalho foi avaliar a correlação entre um marcador de dano cerebral isquêmico, a proteína S-100 $\beta$  sérica, com a fração de extração de oxigênio cerebral (ECO<sub>2</sub>) e com a pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) em pacientes submetidos à endarterectomia de carótida para estenose sintomática, com clampeamento temporário.

Este estudo transversal avaliou 33 pacientes, estado físico II e III e média de idade de 70  $\pm$  8 anos que foram submetidos à anestesia geral endovenosa e inalatória. PaCO<sub>2</sub> (mmHg) e % ECO<sub>2</sub> foram medidas antes do clampeamento da carótida (T<sub>1</sub>), 5 minutos após o clampeamento (T<sub>2</sub>) e 5 minutos após o

desclameamento ( $T_3$ ) a partir de amostras sangüíneas retiradas da veia jugular interna. S-100 $\beta$  foi determinada nos seguintes momentos: antes do clameamento da carótida ( $T_1$ ), imediatamente antes do desclameamento ( $T_2$ ) e 6 horas após o desclameamento ( $T_3$ ). O tempo médio de isquemia cerebral foi de 16 minutos [(IQ<sub>25-75</sub>) 11,05 a 19,00]. Os coeficientes de correlação de Spearman ( $r_s$ ) para a relação entre os níveis de S-100 $\beta$  em 6 horas após a cirurgia e os níveis de ECO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub> durante o período do estudo foram  $r_s = 0,59$  ( $P = 0,00$ ) e  $r_s = -0,36$  ( $P = 0,00$ ) respectivamente.

Em conclusão, os presentes achados sugerem que o dano neuronal isquêmico avaliado pela ECO<sub>2</sub> durante o período isquêmico podem predizer um aumento de S-100 $\beta$ . Contudo, futuros estudos são necessários para determinar o impacto clínico de tais achados.

**Palavras-chave:** Endarterectomia de carótida; Estenose de carótida; Monitorização do fluxo sangüíneo cerebral; *Shunt*

# **1 INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

Na estenose carotídea crítica (superior a 70%), o efeito protetor da endarterectomia para acidente vascular cerebral (AVC) está estabelecido. No entanto, a metodologia para monitorar, no curso do ato anestésico, o impacto do estado metabólico cerebral e hemodinâmico, na morbidade pós-operatória de endarterectomia carotídea com isquemia temporária, ainda foi pouco explorado.

A estenose crítica da artéria carótida interna impõe um risco de AVC de 12-13% no primeiro ano e um risco cumulativo de 30-35% em cinco anos após o diagnóstico. Dos pacientes com acidente vascular isquêmico transitório (AIT) submetidos a tratamento clínico, 23% evoluem para AVC em 1 ano, 37% em três anos e 45% em cinco anos. O uso de antiagregantes plaquetários é o único tratamento clínico que confere redução absoluta do risco de AVC de 2%, mas ainda inferior à obtida com tratamento cirúrgico. É consenso, de acordo com as recomendações da Sociedade de Cirurgia Vascular Americana, para o tratamento da doença da artéria carótida aterosclerótica, o uso de agentes antiplaquetários para pacientes com AVC isquêmico não cardioembólico ou AIT.

A associação entre uso de estatinas e melhora nos resultados perioperatórios em endarterectomia de carótida é sugerido em dois grandes estudos observacionais. Kennedy *et al.* (2008) demonstraram que o uso de estatinas por pacientes sintomáticos associou-se com taxas reduzidas de mortalidade e AVC intra-hospitalar. McGirt *et al.* (2008) encontraram uma redução de três vezes em AVC e de cinco vezes em morte perioperatória. Nesse estudo, o benefício das estatinas foi independente do estado sintomático do paciente.

Num ensaio clínico multicêntrico, pacientes submetidos a tratamento clínico tiveram um risco cumulativo de AVC em dois anos de 26% e no grupo cirúrgico o risco foi de 9%. A endarterectomia produziu uma redução do risco absoluto de AVC em torno de 17% e de morte de 10,6% (Nascet, 1991). Embora reduza a morbimortalidade, a cirurgia não é isenta de complicações, pois no clampeamento da carótida há interrupção do fluxo sanguíneo para o hemisfério cerebral ipsilateral, razão pela qual o fluxo sanguíneo cerebral dependerá dos vasos colaterais. Por isso, pode-se utilizar um *bypass* entre os cotos distal e proximal – *shunt* carotídeo.

Nas endarterectomias 65% dos AVCs devem-se a problemas técnicos como embolia, isquemia e sangramento. Nestas cirurgias, a monitorização da função cerebral pode ser realizada através de eletroencefalografia, potenciais somatossensoriais evocados e Doppler transcraniano. Esses exames, porém, são pouco sensíveis e/ou pouco específicos para monitorizar a atividade metabólica cerebral transoperatória (Ellis *et al.*, 1996). Outras formas para monitorizar a taxa metabólica cerebral são saturação da hemoglobina venosa jugular e a diferença entre as saturações da hemoglobina arterial e da venosa (gradiente arteriovenoso de oxigênio) (Kandel, 1983).

A saturação da oxihemoglobina venosa jugular ( $SjO_2$ ) pode monitorizar a taxa metabólica cerebral global, visto que a irrigação sanguínea do encéfalo, através de uma artéria carótida interna, é distribuída quase que totalmente para o hemisfério ipsilateral e o sangue deste hemisfério é drenado predominantemente pela veia jugular interna do mesmo lado (Shenkin, 1948). Como ocorre mistura do sangue venoso inter-hemisférico, a saturação da oxihemoglobina venosa jugular não reflete a taxa metabólica cerebral focal e sim a global. Por ser o encéfalo o único órgão em que a drenagem venosa é exclusiva (sangue venoso não contaminado pelo sangue venoso sistêmico), a coleta de sangue no bulbo superior da veia jugular interna permite monitorizar a taxa metabólica cerebral através da saturação da oxihemoglobina da veia jugular interna. Quando ocorre hipotensão, hipertensão, lesões cerebrais agudas, mecanismos fisiológicos são acionados para suprir a demanda metabólica. Se ocorrer desequilíbrio da relação entre a oferta e o consumo de oxigênio, este desacoplamento pode ser refletido através do aumento da diferença arteriovenosa de oxigênio no sangue obtido da veia jugular interna (Strangadaard, 1984). De acordo com Stephan Moritz *et al.* (2008), a monitorização venosa do bulbo da jugular é acurada para detectar isquemia cerebral em pacientes acordados submetidos à endarterectomia de carótida. Seus achados demonstraram correlação entre a saturação venosa do bulbo da jugular com sinais clínicos de isquemia cerebral, mas os autores concluem que somente a determinação da  $SjO_2$  não é útil para monitorizar a isquemia cerebral na prática clínica.

A monitorização da taxa metabólica cerebral através da saturação venosa da veia jugular interna foi realizada em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com *bypass* cardiopulmonar. À medida que aumentou o metabolismo, ocorreu diminuição do oxigênio no sangue venoso e aumento do gradiente em relação ao sangue

arterial periférico (Nakajima, 1992).

Heyer *et al.* (2008), em estudos prévios encontraram aproximadamente 25% de pacientes submetidos à endarterectomia de carótida com anestesia geral que desenvolveram disfunção cognitiva. Em um novo estudo, analisaram pacientes submetidos à anestesia local para endarterectomia de carótida e disfunção cognitiva pós-operatória, sendo que a incidência não foi diferente em relação aos submetidos à anestesia geral. O mecanismo preciso da disfunção neurocognitiva pós-endarterectomia de carótida é desconhecido, embora evidências apontem para uma etiologia isquêmica. Declínio na função cognitiva após a cirurgia tem sido associado com elevação sérica da proteína S-100 $\beta$ , um marcador de morte das células da glia, indicando a ocorrência de lesão cerebral. A isquemia pode dever-se à hipoperfusão transitória durante o clampeamento da artéria ou ao deslocamento de êmbolos (Connolly *et al.*, 2001).

Embora a pressão baixa no coto distal ao clampeamento continua a ser o critério principal para *shunt*, mesmo podendo estar normal em 6% a 30% dos pacientes que desenvolvem sinais neurológicos e anormal em 3% a 11% naqueles que não desenvolvem sinais de isquemia, faz sentido investigar outros métodos para detectar dano cerebral isquêmico durante endarterectomia de carótida, como a taxa de extração de oxigênio cerebral. Se a relação entre a taxa de extração cerebral de oxigênio (ECO<sub>2</sub>) e a elevação dos níveis de S-100 $\beta$  for demonstrada, é lícito levantar-se a hipótese de que este dano neurológico possa ser diagnosticado ainda durante a anestesia, para tornar possível intervenções preventivas. Levando-se isto em conta, desenhamos este estudo visando correlacionar o nível sérico de S-100 $\beta$  em amostras sanguíneas, obtidas do bulbo da jugular interna, com mudanças hemometabólicas cerebrais baseadas na extração de oxigênio cerebral (ECO<sub>2</sub>) durante endarterectomia de carótida com clampeamento arterial temporário. Além disso, avaliamos a correlação da proteína S-100 $\beta$  sérica com fatores que potencialmente interferem nas mudanças hemometabólicas cerebrais, especialmente a pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>).

A presente pesquisa originou um artigo que está elaborado de acordo com as normas da revista *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, à qual o mesmo foi enviado para apreciação e possível publicação. A estrutura da apresentação deste trabalho segue as normas do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

---

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Nesta revisão da literatura pretende-se apresentar alguns aspectos referentes à cirurgia de carótida (endarterectomia de carótida), bem como analisar a proteína S-100 e seu possível efeito como marcador de lesão sobre o hemometabolismo cerebral.

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: consultaram-se as bases de dados MEDLINE (de 1960 a 2008) (MeSH, site PubMed), OVID<sup>®</sup> (de 1960 a 2008), SCiELO e LILACS (de 1982 a 2008). As referências bibliográficas dos artigos identificados foram revisadas para localizar outras não contempladas na busca. Também foram utilizados livros-texto e monografias para identificar materiais relevantes.

Foram utilizados os termos *S-100 protein*, *carotid endarterectomy*, *cerebral blood flow* em diversas combinações.

No site PubMed, utilizando-se a base de dados MeSH, foram realizadas buscas através dos termos *S-100 protein*, *carotid endarterectomy*, *cerebral blood flow*. Em relação ao termo *S-100 protein*, foram encontrados 10.784 artigos, em relação a *carotid endarterectomy*, 8.025 artigos e, em relação a *cerebral blood flow*, 43.283 artigos. Quando realizada a busca *S-100 and carotid*, foram gerados 17 artigos e o cruzamento dos três termos originou 2 artigos. Obtivemos 16 artigos de interesse e 2 repetições, salientando a importância desses 2 últimos.

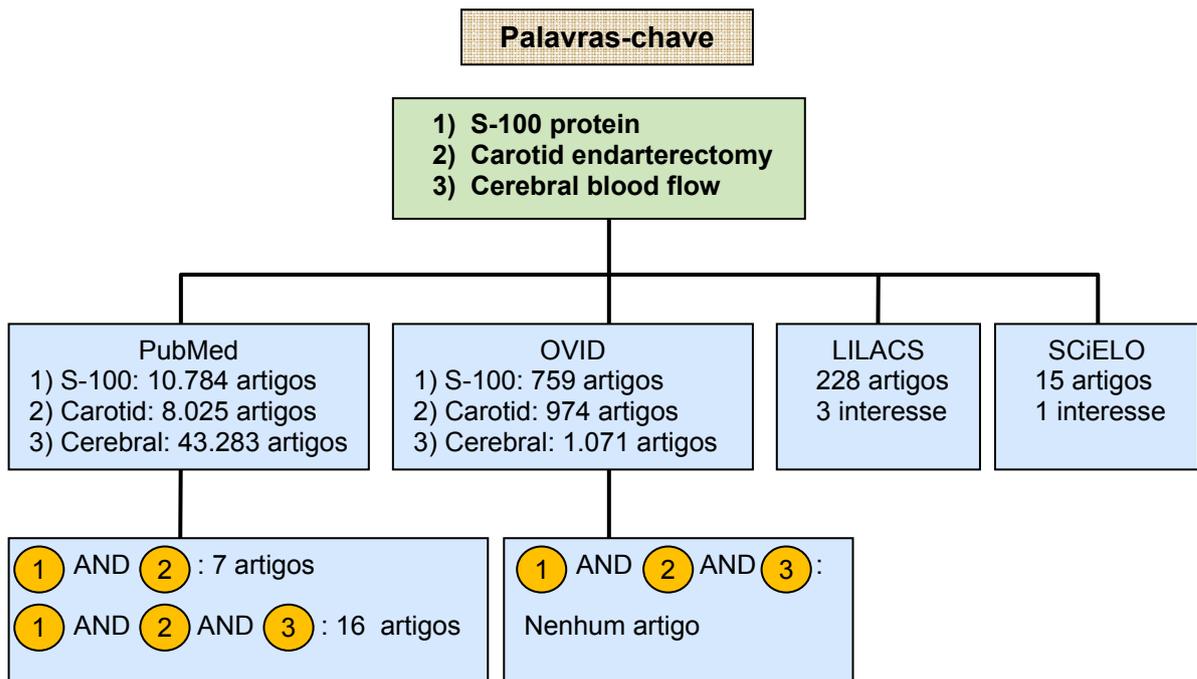
Novas buscas realizadas na base de dados OVID geraram um grande número de artigos assim distribuídos:

- *S-100*: 759 artigos
- *Carotid endarterectomy*: 974 artigos
- *Cerebral blood flow*: 1.071 artigos

Refinando-se a busca, com o cruzamento das palavras-chave, não foi gerado nenhum artigo. Independentemente desse resultado, fez-se uma revisão dos últimos 2 anos para tentar obter artigos ligados ao tema.

Os bancos de dados SCiELO e LILACS tiveram a seguinte distribuição: 15 artigos no SCiELO, sendo 1 de interesse e 228 artigos no LILACS, sendo 3 de interesse e uma repetição em relação à pesquisa no SCiELO.

Para apresentar o tema, usamos a revisão sistemática esquematizada na figura 1.



**Fig. 1** - Estratégia de busca de referências bibliográficas.

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA CEREBROVASCULAR

Há quinhentas mil novas vítimas de acidente vascular cerebral (AVC) a cada ano e a qualquer tempo encontram-se um milhão de sobreviventes em dados de estatísticas americanas.

A mortalidade inicial de um AVC isquêmico varia de 15-33%, sendo que os sobreviventes persistem com um risco contínuo de isquemia cerebral de 5% ao ano e um risco cumulativo de 25-45% em cinco anos. Isto significa que a metade dos pacientes experimenta um novo evento em 5 anos.

Nos pacientes com AVC em evolução (piora progressiva do déficit neurológico) 23% podem ter recuperação completa ou pequeno déficit neurológico e 62% apresentarem déficit de moderado a severo com uma mortalidade aproximada de 15%. Quando se comparam estes resultados com pacientes, em iguais condições, submetidos à endarterectomia carotídea, nenhum apresentou piora do déficit neurológico em relação ao período pré-operatório, 24% permaneceram nas mesmas condições e 70% apresentaram recuperação completa.

O uso da terapia trombolítica intravenosa (Alteplase 0,9 mg/kg), iniciada dentro de 3 horas dos sintomas agudos, é associado com uma probabilidade 30% maior de mínima ou nenhuma seqüela em 3 meses quando comparado ao placebo (Ninds, 1995).

A progressão de uma lesão carotídea estenótica para 80% ou mais carrega um risco de a lesão tornar-se ocluída ou sintomática em 35% dos pacientes num período de seis meses e em 46% em doze meses (Moore, 1993).

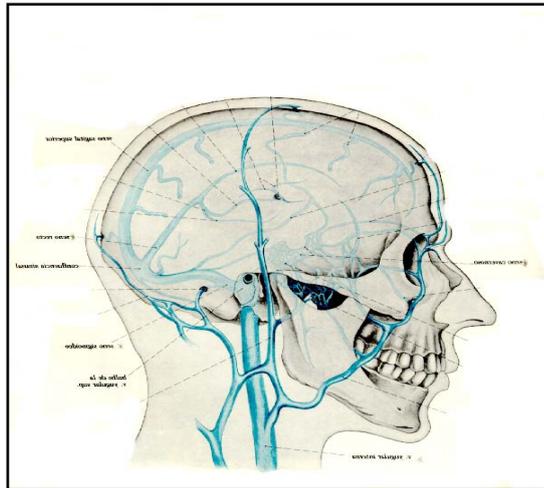
Os custos médicos diretos dos tratamentos agudos dos AVCs bem como das seqüelas têm sido estimados entre 9 e 15 bilhões de dólares/ano. Os custos de um AVC na fase aguda variam de 30 a 60 mil dólares, enquanto o custo médio de uma endarterectomia de carótida situa-se em torno de 11 mil dólares, mas acima de tudo, os pacientes operados têm melhor qualidade de vida (Wesley, 1995).

Os fatores de risco para doença cerebrovascular incluem idade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), cardiopatia isquêmica, diabetes, hiperlipidemia, tabagismo e hematócrito elevado (Moore, 1993).

### 2.3 VASCULARIZAÇÃO DO ENCÉFALO

As artérias do encéfalo originam-se das carótidas internas e vertebrais e formam uma rede anastomótica denominada polígono de Willis. As carótidas internas originam as artérias cerebrais anteriores e médias, que irrigam principalmente os lobos frontais, temporais e parietais, enquanto as artérias vertebrais formam a artéria basilar, que origina as artérias cerebrais posteriores, que suprem os lobos temporais, occipitais, mesencéfalo e rombencéfalo. Estas se comunicam entre si, formando um importante meio de circulação colateral encefálica (Gardner, 1985; Machado, 1986).

Os seios durais realizam a drenagem venosa do encéfalo (figura 2) para as veias jugulares internas, originadas na base do crânio. Neste nível a veia jugular interna tem uma dilatação conhecida como bulbo superior, e o sangue venoso do encéfalo ainda não se misturou com o de estruturas extracranianas.



**Fig. 2** - Veia jugular interna.

## 2.4 FISIOLÓGIA DA CIRCULAÇÃO CEREBRAL

O sistema nervoso central (SNC) consome 15% do débito cardíaco, apesar de corresponder a apenas 2% do peso corporal. Em condições basais, o fluxo sanguíneo cerebral é de 50 ml/100 g de tecido/min. Ele depende da pressão de perfusão cerebral (PPC), determinada pelo gradiente entre a pressão arterial média (PAM) e a pressão intracraniana (PIC) ou pressão venosa central (PVC) e varia entre 50 e 150 mmHg. O fluxo sanguíneo cerebral é regulado pelas variações da resistência vascular cerebral e pela atividade neuronal.

A  $\text{PaCO}_2$  exerce grande influência sobre o fluxo sanguíneo cerebral, variando entre 20 e 80 mmHg; nesta faixa há uma relação linear entre a  $\text{PaCO}_2$  e o fluxo sanguíneo cerebral (FSC). No entanto, em avaliação realizada com xenônio radiativo, a reatividade da circulação cerebral à  $\text{PaCO}_2$  mostrou-se menor nos sítios doentes. Por outro lado, a pressão arterial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ) começa produzir vasodilatação cerebral quando abaixo de 50 mmHg. Outro fator que pode influenciar a perfusão cerebral é a viscosidade sanguínea, reduzindo a perfusão à medida que esta aumenta (Brown, 1986).

## 2.5 METABOLISMO CEREBRAL

O FSC e o metabolismo variam conforme a atividade neuronal e, portanto, têm padrão heterogêneo. Os processos isquêmicos podem ser focais ou globais. Nas isquemias focais, o fluxo colateral pode limitar a extensão da lesão. Durante os episódios isquêmicos globais (em normotermia), surge lesão cerebral irreversível após 4 a 6 minutos de interrupção total do FSC.

A interrupção da oferta de oxigênio e substratos ou da remoção de escórias resulta em manifestações que vão da perda transitória da consciência à destruição celular. O dano tecidual é diretamente proporcional à redução do FSC; quando este se situa entre 50-20%, cerca de 20 a 10 ml/100 g de tecido/min, são registradas alterações reversíveis, como acidose, edema, desequilíbrios eletrolíticos, inibição da síntese protéica e alterações eletroencefalográficas. O hipofluxo mantido abaixo de 10-20% dos níveis normais culmina com a morte do tecido nervoso. Na hipoxemia, a acidose metabólica intracelular impede a fosforilação oxidativa e potencializa a lesão celular (Hoffman, 1990).

O principal substrato metabólico do tecido nervoso é a glicose. O metabolismo de uma molécula em aerobiose gera 36 moléculas de adenosina tri-fosfato (ATP) e, em anaerobiose, 2 moléculas de adenosina tri-fosfato (ATP). À medida que se esgota o ATP armazenado, ocorre a transformação de hipoxantina em xantina. Esta transformação tem como marco a produção de radicais livres de oxigênio.

A interrupção ou redução do FSC produz dano celular que pode ser amplificado pela reperfusão através da citotoxicidade e da peroxidação lipídica. Durante a reoxigenação, os ácidos graxos livres e os ácidos aracdônicos são transformados em moléculas ativas, como tromboxanas, leucotrienos e prostaglandinas. Tais reações participam da geração de radicais livres que atuarão sobre os ácidos nucléicos, os lipídios e as proteínas. A lesão secundária à reperfusão inclui as reações oxidativas das catecolaminas, hemoglobina extravazada, xantina e ativação de neutrófilos, todas resultando na produção de radicais livres de oxigênio. Os radicais livres podem ser formados durante isquemia completa, incompleta ou anóxia.

Os radicais livres oxigenados podem produzir perda da auto-regulação da circulação cerebral, desestruturar a membrana celular e agravar o edema cerebral (Rubanyi, 1988; Giampietro, 1990).

## 2.6 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE METABÓLICA CEREBRAL

O elevado índice metabólico cerebral requer uma perfeita relação entre a oferta e o consumo cerebral de oxigênio (FSC/CCO<sub>2</sub>). Esta relação representa a associação híbrida entre fenômenos hemodinâmicos e metabólicos, denominados hemometabolismo cerebral. Ainda que variem o FSC e o CCO<sub>2</sub>, a proporcionalidade entre as duas variáveis mantém-se dentro de limites estreitos. De fato, o CCO<sub>2</sub> tissular participa do controle da resistência vascular cerebral através da produção de CO<sub>2</sub> e, dessa forma, regula o FSC. Este fenômeno é denominado de acoplamento hemometabólico cerebral (AHMC) (Cruz, 1993).

A liberação de O<sub>2</sub> cerebral (LCO<sub>2</sub>) pode ser descrita por meio da seguinte equação:

$$LCO_2 = FSC \cdot CaO_2$$

Onde:

CaO<sub>2</sub> - conteúdo arterial de oxigênio

Por outro lado, o CCO<sub>2</sub> pode ser calculado através da seguinte equação:

$$CCO_2 = FSC \cdot (CaO_2 - CjO_2)$$

Onde:

CjO<sub>2</sub> - conteúdo jugular de oxigênio

A diferença de conteúdo de oxigênio arterial e jugular é expressa como (CaO<sub>2</sub> - CjO<sub>2</sub>) ou Daj O<sub>2</sub>; sendo assim, a equação acima pode ser modificada da seguinte forma:

$$DajO_2 = CCO_2 / FSC$$

É possível calcular a DajO<sub>2</sub> através do FSC e do CCO<sub>2</sub> ou, de maneira mais prática e clínica, através dos conteúdos arterial e jugular de O<sub>2</sub>.

$$DajO_2 = CaO_2 - CjO_2$$

O conteúdo de O<sub>2</sub> do sangue (arterial ou venoso) resulta da soma dos volumes ligados à hemoglobina e dissolvido no plasma.

$$\begin{aligned} \text{CaO}_2 &= \text{Hb}_a \cdot 1,39 \cdot \text{SaO}_2 + \text{PaO}_2 \cdot 0,003 \\ \text{CjO}_2 &= \text{Hb}_j \cdot 1,39 \cdot \text{SjO}_2 + \text{PjO}_2 \cdot 0,003 \end{aligned}$$

Onde:

PaO<sub>2</sub> - pressão arterial de O<sub>2</sub>

PjO<sub>2</sub> - pressão venosa de O<sub>2</sub>

Hb<sub>a</sub> - concentração de hemoglobina arterial

Hb<sub>j</sub> - concentração de hemoglobina venosa

0,003 - coeficiente de solubilidade de O<sub>2</sub>

O conteúdo de O<sub>2</sub> (CaO<sub>2</sub> - CjO<sub>2</sub>) refere-se à quantidade total desse gás carregada por um determinado volume de sangue, daí resulta a seguinte fórmula:

$$\text{DajO}_2 = \frac{[(\text{SaO}_2 \cdot \text{Hb}_a) - (\text{SjO}_2 \cdot \text{Hb}_j)] \cdot 1,39 - [\text{PaO}_2 - \text{PjO}_2] \cdot 0,003}{100}$$

Considerada a baixa solubilidade plasmática do O<sub>2</sub> (coeficiente de solubilidade de 0,003), é aceitável desprezar a participação do O<sub>2</sub> dissolvido no plasma, durante o cálculo do conteúdo sangüíneo. A hemoglobina arterial é semelhante à venosa, o que permite considerar apenas um valor. Logo:

$$\text{DajO}_2 = (\text{SaO}_2 - \text{SjO}_2) \cdot \text{Hb} \cdot 1,39$$

A medida da DajO<sub>2</sub> tem sido utilizada para estabelecer a presença ou a ausência de um sistema de auto-regulação da relação FSC/CCO<sub>2</sub> funcionante.

Como foi visto anteriormente, desde que a Hb se mantenha estável e a SaO<sub>2</sub> seja a máxima (próxima de 100%), a DajO<sub>2</sub> passa a ser um reflexo direto da SjO<sub>2</sub> (visto que a SaO<sub>2</sub>, a Hb e 1,39 são constantes). A SjO<sub>2</sub> e a DajO<sub>2</sub> podem representar ainda a quantidade de O<sub>2</sub> que é extraída do FSC em uma unidade de tempo. De fato, a ECO<sub>2</sub> é razão da diferença do conteúdo arteriojugular sobre o conteúdo arterial.

$$\text{ECO}_2 = \frac{(\text{CaO}_2 - \text{CjO}_2)}{\text{CaO}_2}$$

Se aplicadas as mesmas simplificações anteriormente consideradas, teremos:

$$\text{ECO}_2 = \frac{(\text{SaO}_2 - \text{SjO}_2)}{\text{SaO}_2}$$

No caso da proximidade do nível de saturação máxima da Hb (100%) do sangue arterial, a extração é diretamente representada pela saturação da hemoglobina no sangue jugular, ou seja, pela  $\text{SjO}_2$ .

$$\text{ECO}_2 = 1 - \text{SjO}_2$$

Pelo exposto acima, torna-se claro que a  $\text{SjO}_2$  é função da relação entre FSC e  $\text{CCO}_2$ . Sendo assim, a monitorização contínua ou intermitente da  $\text{SjO}_2$  informa, de maneira rápida e simples, a situação hemometabólica cerebral durante o pinçamento carotídeo em endarterectomias (Moritz *et al.*, 2008).

Nessas condições, a análise direta da  $\text{SjO}_2$  permite identificar e quantificar o estado hemometabólico cerebral (oxigenação cerebral global) em um determinado momento. Este tipo de monitor não avalia as alterações hemometabólicas, isquêmicas ou perfusionais, regionais (Obrist, 1984; Andrews, 1991).

Normalmente, a  $\text{DajO}_2$  é estável em 4 a 8 ml de  $\text{O}_2$  por cada 100 ml de FSC. Se o  $\text{CCO}_2$  permanecer constante, as alterações na  $\text{DajO}_2$  poderão refletir as alterações do FSC. As alterações na  $\text{DajO}_2$  abaixo de 4 ml de  $\text{O}_2 \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$  de FSC evidenciam que o suprimento de  $\text{O}_2$  é maior do que a sua demanda (FSC luxuriante); por outro lado, uma  $\text{DajO}_2$  acima de 8 ml de  $\text{O}_2 \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$  de FSC sugere que a demanda, superior ao fluxo, caracteriza uma situação clínica de isquemia cerebral oliguêmica (Lennox, 1935; Gibbs, 1942; Ferris, 1946; Feldman, 1997).

No caso da elevação do  $\text{CCO}_2$  sem concomitante elevação do FSC, o cérebro aumenta a extração de  $\text{O}_2$  do sangue arterial, o que resulta em diminuição do conteúdo de  $\text{O}_2$  ou da saturação da oxiemoglobina do sangue venoso efluente do

cérebro (bulbo da veia jugular interna), isto é, alargamento da  $\text{DajO}_2$  ou diminuição na  $\text{SjO}_2$ . A  $\text{SjO}_2$  normal tem uma faixa entre 55% e 75%, sendo menor do que a saturação da mescla venosa sistêmica (Feldman, 1997; Aram, 1999).

A  $\text{SjO}_2$  é considerada uma medida global, e a sua monitorização confere um dado com alta sensibilidade para isquemia global, mas com baixa especificidade para isquemia focal, ou seja, uma  $\text{SjO}_2$  normal pode não refletir áreas de isquemia cerebral focal, mas uma baixa  $\text{SjO}_2$  é indicativa de baixo fluxo sanguíneo cerebral global (Aram, 1999). O estudo de Matta *et al.* (1994) sugere que o limite mínimo da  $\text{SjO}_2$ , a partir do qual as lesões neurológicas ocorrem, situa-se abaixo de 50%. Quando são atingidos níveis mais baixos, torna-se necessária a intervenção terapêutica visando à elevação do FSC ou à diminuição do  $\text{CCO}_2$ .

Existem situações clínicas, dentre elas o pinçamento carotídeo temporário, com potencialidade de gerar situações de desacoplamento do hemometabolismo cerebral, as quais são clinicamente caracterizadas por diminuição na  $\text{SjO}_2$  devido à elevação relativa na extração de  $\text{O}_2$  pelo tecido cerebral. Esse fenômeno, como já foi visto, pode ser denominado de hipóxia oliguêmica.

O objetivo principal do sistema de auto-regulação do FSC é manter a relação  $\text{FSC}/\text{CCO}_2$  estável durante variações dos fatores componentes da mesma, conservando as condições ideais para o desempenho normal da função neuronal. O FSC é uma função da relação entre PPC e resistência vascular cerebral (RVC), ou seja:

$$\text{FSC} = \text{PPC} - \text{RVC}$$

Onde:

RVC - resistência vascular cerebral

A hipocapnia resulta em vasoconstrição, podendo atingir o limite da geração de hipóxia tissular cerebral e de metabolismo anaeróbio, propiciando o aparecimento de efeitos adversos sobre a atividade celular cerebral. Potencializando essa situação, a hipocapnia estabelece um desvio da curva de dissociação da Hb para a esquerda, fato que exacerba o fenômeno de hipóxia tissular cerebral por dificultar a liberação de  $\text{O}_2$  aos mesmos. Tais fenômenos resultam em uma elevação de íons  $\text{H}^+$  e conseqüente baixa do pH tissular cerebral (Wollman, 1968).

A reatividade vascular cerebral ao  $\text{CO}_2$  é mediada pela variação do pH no líquido cefalorraquidiano em torno do sistema arteriolar. O pH, a esse nível, depende da pressão de  $\text{CO}_2$  livre no sangue arterial, o qual se difunde através da barreira hematoencefálica e da concentração de bicarbonato no líquido cefalorraquidiano. O entendimento da dupla natureza do controle químico do FSC ( $\text{CO}_2$  arterial e bicarbonato no líquido) é de importância para a justificação do mecanismo fisiopatológico da vasoplegia cerebral durante acidoses metabólicas cerebrais acompanhadas de desacoplamento hemometabólico. Alguns autores sugerem que o pH intracelular na musculatura lisa vascular influencia o controle do tônus vascular cerebral, sendo esse efeito mediado pela ativação de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), os quais causam alterações na concentração intracelular de cálcio iônico (Pannier, 1973; Siesjo, 1988).

O tônus arteriolar cerebral regulado pela PAM interfere no efeito da  $\text{PaCO}_2$  sobre o FSC. Por exemplo: hipotensões arteriais moderadas bloqueiam a capacidade de a circulação cerebral responder às alterações da  $\text{PaCO}_2$ , sendo que as hipotensões arteriais graves inibem esse mecanismo totalmente. Por outro lado, a  $\text{PaCO}_2$  modifica o mecanismo de auto-regulação do FSC dependente da PAM, isto é, partindo de uma situação de hipercapnia no sentido da hipocapnia, ocorre um alargamento no *plateau* do sistema de auto-regulação (Harper, 1966; Paulson, 1990).

Estudos prévios (Whitesell, 1981; Yamanaka, 1987) consideram a aferição da  $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$  como uma forma válida de estimar o nível da  $\text{PaCO}_2$  durante a anestesia. Evidentemente, em situações em que não existam condição clínica de *shunt* intracardíaco, aumento patológico do espaço morto alveolar ou compensação de distúrbios ácido-básicos metabólicos. Além disso, a literatura assume que as amostras de  $\text{CO}_2$  colhidas no final da expiração normalmente apresentam um valor médio de menos de 4 mmHg em relação à  $\text{PaCO}_2$ .

O gás carbônico ( $\text{CO}_2$ ) é o mais efetivo modulador da resistência vascular cerebral, sendo considerado o fator acoplador entre FSC e  $\text{CCO}_2$ , ou seja, do hemometabolismo cerebral. A elevação do índice metabólico cerebral resulta em elevação na produção de  $\text{CO}_2$ , que gera um processo de vasodilatação local. A rápida difusão do  $\text{CO}_2$  através da barreira hematoencefálica permite que o mesmo module o pH do líquido extracelular, afetando a resistência arteriolar.

O decréscimo de FSC secundário ao pinçamento carotídeo sugere que, nesse período, o sistema de auto-regulação desse fluxo encontra-se na sua capacidade máxima de vasodilatação. Durante essa ocasião, a hiperventilação, com conseqüente hipocapnia, poderá resultar em alteração ou abolição do referido mecanismo, elevando a possibilidade de geração de situação clínica de hipoperfusão cerebral ou hipóxia oliguêmica.

## 2.7 PROTEÍNA S-100 $\beta$

Em 1965, Moore isolou uma fração subcelular do cérebro bovino, julgando que ela poderia conter proteínas específicas do sistema nervoso (Moore, 1965). Esta fração foi chamada S-100 por serem seus constituintes solúveis em 100% de sulfato de amônia saturada em pH neutro. A família da proteína S-100 contém, aproximadamente, 16 subgrupos baseados na seqüência de aminoácidos e propriedades estruturais similares (Zimmer, 1995).

A proteína S-100 é uma proteína ligadora de cálcio (peso molecular de 21 kDa) encontrada em altas concentrações em células de Schwann e em glias. Ela existe em várias formas, dependendo da configuração da unidade alfa ou beta. A subunidade beta é altamente específica para o cérebro. A unidade beta-beta (S-100 $\beta$ ) está presente nas células de Schwann e na glia, a subunidade alfa-beta (S-100 $\alpha\beta$ ) aparece na glia mas não nas células de Schwann (Isobe, 1984) enquanto a subunidade alfa-alfa (S-100 $\alpha$ ) está presente em músculos estriados, coração e rins. A proteína S-100 é metabolizada no rim e excretada na urina, tendo uma meia-vida biológica de 2 horas (Usui, 1989).

A função exata da proteína S-100 não é bem conhecida. Por estarem principalmente presentes no interior das células, a maioria das moléculas funciona como receptora de cálcio intracelular. Em adição, Zimmer *et al.* (1995) sugeriram que as proteínas S-100 modulam uma ampla variedade de processos intracelulares, incluindo comunicação intracelular, estrutura da célula, crescimento, metabolismo energético, contração celular e transdução de sinal intracelular. Além disso, a proteína S-100 está envolvida na promoção do crescimento axonal, na proliferação da glia, na diferenciação neuronal e na homeostase do cálcio (Selinfreund, 1991; Fano, 1993; Haglid, 1997). A proteína S-100 $\beta$  é considerada um fator que contribui

para a doença de Alzheimer e para a síndrome da imunodeficiência adquirida (Marshak, 1991; Stanley, 1994). Estudos usando modelos animais têm sugerido que a proteína S-100 $\beta$  extracelular pode desempenhar um papel no aprendizado e na memória (Karpiak, 1976; Fazeli, 1990).

A proteína S-100 $\beta$  é um marcador precoce de lesão cerebral e poderia ser de valor para marcar o tempo e a extensão do dano cerebral após eventos isquêmicos, como os que ocorrem durante a circulação extracorpórea (CEC) ou pinçamento carotídeo.

### 2.7.1 Análise da Proteína S-100 $\beta$

Os principais métodos de análise da proteína S-100 $\beta$  são (Gonçalves *et al.*, 2008):

1) Análise monoclonal imunorradiométrica (IRMA) de dois sítios (Sangtec 100; Sangtec Medical AB, Bromma, Sweden), que tem um limite de detecção de 0,02-20  $\mu\text{g. l}^{-1}$ .

2) Análise imunoluminométrica (LIA) (Sangtec LIA100; AB Sangtec Medical, Bromma, Sweden) que possui um limite de detecção da proteína de 0,02-20  $\mu\text{g. l}^{-1}$ .

Ambos usam três anticorpos monoclonais (SMST12, SMSK 25 e SMSK 28) para detectar as cadeias  $\beta$ , as  $\beta\beta$  e as  $\alpha\beta$  e os dímeros da proteína S-100.

3) ELISA: limite de detecção da proteína de 0,02-3,5  $\mu\text{g. l}^{-1}$ .

A proteína S-100 $\beta$  não é detectada normalmente no soro, mas aparece após AVC, hemorragia subaracnóidea, traumas craneanos ou quando se institui circulação extra-corpórea (Persson, 1987; Persson, 1988; Hardemark, 1989; Johnsson, 1996; Westaby, 1996).

A proteína S-100 $\beta$  é termoestável e sua análise não é afetada por heparina, protamina ou propofol (Gao, 1997). Similarmente, a hemólise não tem efeito sobre a análise das amostras (Gao, 1997). Amostras podem, portanto, ser retiradas durante cirurgia que envolva CEC. A proteína mantém-se estável se armazenada por até 48 horas em temperatura ambiente ou a 4°C (Sapsed-Byrne, 1997).

Mesmo após lesões cerebrais menores, Ingebrigsten *et al.* (1995) relataram níveis séricos aumentados de proteína S-100 $\beta$ . Waterloo *et al.* (1997) observaram que níveis elevados de S-100 $\beta$  após lesões cerebrais pequenas estão associados

com disfunções específicas em testes de atenção 12 meses após a lesão. Os autores sugerem que os níveis aumentados da proteína possam ser de valor prognóstico para anormalidades neurocognitivas duradouras, após lesões cerebrais pequenas.

Altas concentrações da proteína S-100 $\beta$  têm sido detectadas em 71% a 81% dos pacientes após AVC isquêmico agudo (Büttener, 1997; Fassbender, 1997). Pacientes com S-100 $\beta$  detectável tinham, significativamente, maiores lesões cerebrais. Escores de resultados neurológicos, como os avaliados pela escala de AVC da Escandinávia (Scandinavian Stroke Study Group, 1985) foram inversamente correlacionados com os níveis séricos da proteína S-100 $\beta$ , determinados após 10 horas ( $r = -0,56$ ,  $P < 0,05$ ), 24 horas ( $r = -0,8$ ,  $P < 0,05$ ) e 72 horas ( $r = -0,78$ ,  $P < 0,05$ ). Três pacientes com desfechos fatais tiveram as mais altas concentrações séricas de S-100.

Missler *et al.* (1997), avaliando o pico dos níveis de S-100 $\beta$  no terceiro dia pós AVC, verificaram que estes picos estavam correlacionados com o volume do infarto quando medido por tomografia computadorizada (TC) volumétrica ( $r = 0,75$ ,  $P < 0,001$ ) e com a avaliação clínica pela escala de Glasgow ( $r = 0,51$ ,  $P < 0,001$ ). Além disso, Büttener *et al.* (1997) observaram que pacientes com déficits neurológicos graves por ocasião da admissão hospitalar, infarto extenso ou edema isquêmico com efeito de massa tinham concentrações séricas de S-100 $\beta$  mais altas. Esses estudos sugerem que concentração sérica da proteína S-100 $\beta$  durante AVC agudo é um marcador útil do tamanho do infarto.

Os níveis de proteína S-100 $\beta$  têm valor prognóstico após parada cardíaca (Rosén, 1998). Os níveis mais altos foram encontrados no primeiro dia após a parada. Além disso, os níveis de S-100 $\beta$  no segundo dia após a parada cardíaca se correlacionaram com o grau de coma ( $r = 0,49$ ,  $P < 0,01$ ). Todos os pacientes com nível de proteína S-100 $\beta \geq 0,2 \mu\text{g litro}^{-1}$  no segundo dia após a parada cardíaca morreram dentro de 14 dias, e 89% dos pacientes com níveis abaixo deste valor sobreviveram. Está claro que o aumento na proteína S-100 $\beta$  após parada cardíaca reflete o grau de dano cerebral hipóxico e pode ajudar a prever resultados em curto prazo.

### 2.7.2 Proteína S-100 $\beta$ e cirurgia cardíaca

Blomquist *et al.* (1997) estudaram o padrão da liberação de S-100 $\beta$  durante a após cirurgia cardíaca. Em um grupo de pacientes, foram colhidas amostras após a administração de heparina, 20 minutos após o início da extracorpórea e ao final da CEC, além de 3, 6, 12, 24 e 48 horas após o término da CEC. Num segundo grupo, o curso de liberação da proteína S-100 $\beta$  foi definido por amostras colhidas nos seguintes tempos: antes da anestesia, antes do início da cirurgia, após a administração da heparina e aos 10 e aos 40 minutos após o início da CEC. Ao final da CEC, foram coletadas amostras a cada 15 minutos por 90 minutos; em seguida foram coletadas amostras em 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 e 20 horas após a CEC. Níveis máximos 2,43 (0,3)  $\mu\text{g litro}^{-1}$  ocorreram no término da CEC; em seguida, as concentrações declinaram para 1,2 (0,2)  $\mu\text{g litro}^{-1}$ , 3 horas após o fim da CEC. Um aumento no nível de S-100 $\beta$  foi observado 5 horas após a CEC, seguido por uma diminuição constante durante o período do estudo. Westaby *et al.* (1996), confirmaram que elevações nos níveis séricos de S-100 $\beta$  não ocorreram em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio sem CEC. Além disso, a proteína não foi detectada no soro de pacientes submetidos à cirurgia torácica sem CEC (Kumar, 1997).

A CEC está associada com liberação da proteína específica cerebral S-100 $\beta$ , indicando lesão na barreira hematoencefálica ou nas células neuronais (Johnsson, 1996; Westaby, 1996; Grocott, 1998). O nível mais alto de S-100 $\beta$  ocorreu no fim da CEC e foi seguido por um declínio contínuo (Westaby, 1996; Blomquist, 1997). O atraso na eliminação da proteína S-100 $\beta$  observado 5 horas após o pico poderia indicar uma liberação secundária devido à lesão causada pelo restabelecimento da perfusão pulsátil (Shepard, 1966). Gao *et al.* (1999), observaram pico dos níveis de S-100 $\beta$  ao final do reaquecimento (média, 1,65 (0,23)  $\mu\text{g litro}^{-1}$ ), diminuindo significativamente quando do término da cirurgia e retornando aos valores pré-*bypass* no segundo dia pós-operatório.

Jönsson *et al.* (1998) caracterizaram o padrão de liberação de S-100 $\beta$  após CEC em 515 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, 85 dos quais (16,5%) tinham doença cerebrovascular pré-operatória. Foram colhidas amostras ao final da CEC e após 5, 15 e 48 horas. Finda a CEC, os níveis séricos da S-100 $\beta$  diminuíram gradualmente com o tempo. Um aumento precoce na S-100 $\beta$  no

final da CEC e até 5 horas após foi relacionado à idade do paciente (Taggart, 1997; Jönsson, 1998) e à duração da CEC (Yamanaka, 1987; Westaby, 1996; Gazzolo, 1998). Na série avaliada por Jönsson *et al.* (1998), pacientes com história prévia de AIT ou AVC tinham níveis mais altos de S-100 $\beta$  após CEC do que os sem história prévia. Além disto, pacientes com perda de função renal pré-operatória (creatinina sérica  $>177 \mu\text{mol litro}^{-1}$ ) apresentavam níveis de S-100 $\beta$  mais altos na quinta hora pós-CEC (Jönsson, 1998).

Pacientes com doença cerebrovascular pré-existente, tais como história de AVC, AIT ou aorta ateromatosa, podem ter patologias cerebrais subclínicas, as quais predispoem à liberação precoce de S-100 $\beta$  após CEC (Jönsson, 1998). Em adição, pacientes com história prévia de doença cerebrovascular geralmente apresentam maior risco de dano cerebral transoperatório (Redmond, 1996). Complicações perioperatória primárias, como atraso no despertar, confusão ou AVC estão associados com níveis mais elevados de S-100 $\beta$  15 a 48 horas após CEC (Jönsson, 1998). Liberação sérica precoce da proteína S-100 $\beta$  após CEC associa-se com diferentes eventos pré e perioperatório e é difícil determinar a causa exata de sua liberação. O nível de S-100 $\beta$  no qual AVC ou alguma outra complicação cerebral podem ser diagnosticados não está inteiramente claro. Além disso, os padrões de liberação de S-100 $\beta$  dão pouca ou nenhuma informação sobre a distribuição anatômica da lesão e seu impacto funcional. Contudo, é geralmente considerado um indicador precoce de lesão cerebral que ocorreu durante ou após a CEC. Em particular, seu valor é que pode ser medido no momento da lesão enquanto outras técnicas (exames neurológicos e neuropsicológicos, TC e RNM) podem não estar disponíveis ou não ser aptas para detectar tais lesões.

### 2.7.3 Proteína S-100 $\beta$ e complicações neurológicas após cirurgia cardíaca

Os níveis da proteína S-100 $\beta$  e enolase neuroespecífica elevados têm sido associados com complicações neurológicas após cirurgia cardíaca (Johnsson, 1995). Os pacientes que apresentaram complicações neurológicas eram mais velhos e tinham tempos de clampeamento aórtico e perfusão maiores. Pacientes submetidos a cirurgias intracardíacas (cirurgias valvulares) com ou sem revascularização do

miocárdio tiveram mais complicações em relação àqueles com apenas cirurgia de revascularização do miocárdio. O mais alto nível de S-100 $\beta$  foi detectado em um paciente seguindo uma cirurgia de arco aórtico, que sofreu um AVC fatal e morreu 9 dias após a cirurgia. Wolman *et al.* (1999), em um estudo multicêntrico, demonstraram que pacientes submetidos à cirurgia intracardíaca combinada com revascularização do miocárdio têm maior risco de desenvolver complicações cerebrais comparados com os submetidos apenas à revascularização do miocárdio. Os autores registraram um aumento de 2,5 vezes (16% em CRM e cirurgia intracardíaca vs 6% em CRM apenas) em complicações cerebrais focais e difusas. Houve aumento de 4 vezes na mortalidade (7,4% em CRM e intracardíaca vs 1,9% em CRM apenas) mesmo em pacientes que não sofreram nenhum dano cerebral. A causa desta diferença foi atribuída a risco aumentado de embolia aérea em cirurgia de câmaras abertas, à idade aumentada, a comorbidades e a durações mais longas de clampeamento aórtico e CEC (Wolman, 1999). Assim, medidas séricas de S-100 $\beta$  durante cirurgia cardíaca poderão ajudar a identificar precocemente pacientes com risco aumentado de complicações neurológicas pós-operatória.

Em um estudo de Astudillo *et al.* (1996), os pacientes com níveis mais altos de S-100 $\beta$  após CEC e 24h após a cirurgia desenvolveram AVC pós-operatório. Muitos infartos cerebrais frontais foram vistos à TC após a cirurgia. Dos estudos prévios, fica claro que todos os pacientes com complicações cerebrais perioperatórias tinham níveis elevados de S-100 $\beta$  após a cirurgia com CEC, exceto um paciente do estudo de Johnsson *et al.* (1995). Tais constatações sugerem que a proteína S-100 $\beta$  é um marcador sensível de dano cerebral após cirurgia com CEC. Em pacientes com infarto cerebral confirmado por TC, níveis elevados de S-100 $\beta$  aumentaram e se sustentaram com o tempo, sugerindo uma liberação progressiva de S-100 $\beta$  através do rompimento da barreira hematoencefálica (Johnsson, 1995; Johnsson, 1996; Blomquist, 1997). Como a meia-vida biológica da S-100 $\beta$  é curta, a concentração sérica deve ser mantida por liberação persistente.

O trabalho de Grocott *et al.* (1998) demonstrou uma associação entre nível sérico da proteína S-100 $\beta$  e disfunção cognitiva após cirurgia com CEC. Kanbak *et al.* (1999) verificaram correlação moderada ( $r = -0,43$ ) entre o teste de *Span de Dígitos* e concentrações séricas de S-100 $\beta$  após CEC. Um estudo que avaliou a liberação de S-100 $\beta$  durante e 5 horas após o início da CEC, monitorizando também a função neuropsicológica pré-operatoriamente e 6-8 semanas após cirurgia cardíaca,

mostrou que menor liberação de S-100 $\beta$  associou-se com melhor “performance” neuropsicológica pós-operatória (Kilminster, 1999).

### **3 JUSTIFICATIVA**

### 3 JUSTIFICATIVA

A S-100 $\beta$  é uma proteína ligadora de cálcio, expressa primeiramente pelos astrócitos, onde é quase inteiramente encontrada na forma de dímeros beta-beta (Tiu, 2000). As células da glia são sensíveis ao estresse hipóxico e, sob uma alteração estrutural, liberam a proteína S-100 $\beta$  dentro de amostras sanguíneas, quando a permeabilidade da barreira hematoencefálica está alterada (Shashoua *et al.*, 1984). A elevação dos níveis de S-100 $\beta$  no líquido céfalo-raquidiano ou no soro tem sido encontrada em uma variedade de doenças que afetam o sistema nervoso central, tais como AVC, dano cerebral traumático, cirurgia cardíaca e doenças inflamatórias (Büttner *et al.*, 1997; Missler, 1997; Elting *et al.*, 2000; Jonsson *et al.*, 2001; Pemberton & Brew, 2001; Jonsson *et al.*, 2001). Um nível aumentado foi também encontrado durante endarterectomia de carótida em pacientes com estenose sintomática (Di Legge *et al.*, 2003). Embora a S-100 $\beta$  seja um marcador para detectar dano cerebral, não é um teste prático para otimizar variáveis clínicas passíveis de intervenções transoperatórias, como a indicação de *shunt*, parâmetros ventilatórios e hemodinâmicos. Faz sentido, portanto, levantar-se a hipótese de que o dano cerebral isquêmico seja diagnosticado, em fase precoce, durante a anestesia, para que sejam realizadas intervenções preventivas. Levando-se isto em conta, foi proposto este estudo para avaliar a possível correlação entre variáveis do metabolismo cerebral, mensuráveis na rotina do anestesista, com os níveis de S-100 $\beta$  no pós-operatório imediato.

## **4 MARCO TEÓRICO**

---

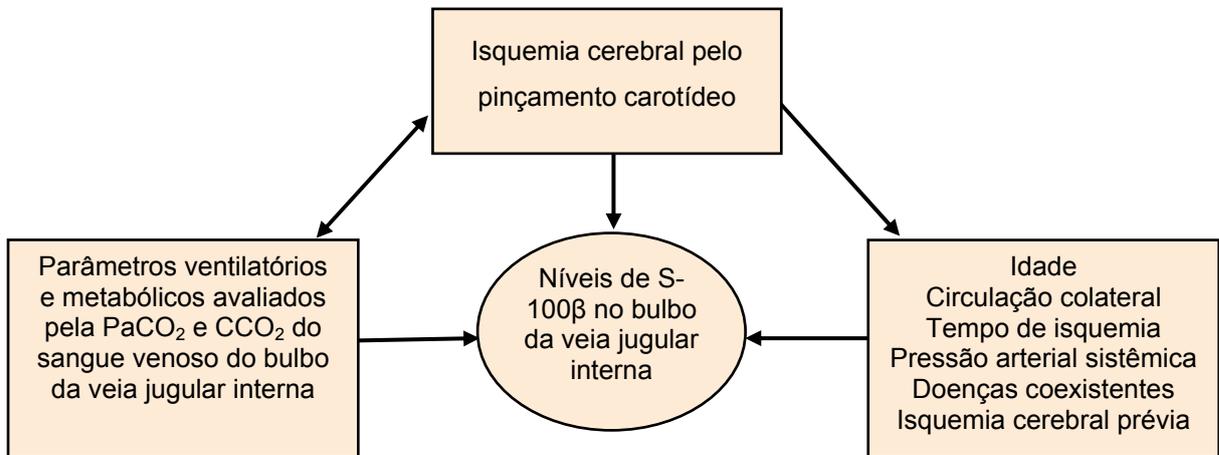
#### 4 MARCO TEÓRICO

Estudos apontam que os danos isquêmicos no transoperatório de endarterectomia carotídea possam ser avaliados por marcadores como a proteína S-100 $\beta$ . Sabe-se que vários fatores influenciam no desacoplamento entre oferta e consumo de oxigênio no curso do dano cerebral isquêmico por interrupção do fluxo sanguíneo cerebral, dentre os quais se incluem o grau de circulação colateral, o tempo de isquemia pelo pinçamento, os níveis de pressão arterial sistêmica e os valores da PaCO<sub>2</sub>.

Os métodos para identificar o dano cerebral isquêmico transoperatório são de difícil aplicação, pouco específicos e, às vezes, de alto custo, tais como eletroencefalografia, potenciais somatossensoriais evocados e Doppler transcraniano. Outro marcador de isquemia cerebral, a proteína S-100 $\beta$ , é específico, mas de surgimento tardio, quando o objetivo for o diagnóstico imediato de isquemia, com o intuito de interferir em fatores que contribuem para o dano isquêmico.

Neste estudo buscou-se uma amostra homogênea, composta de pacientes com alto grau de doença cerebrovascular submetidos à endarterectomia carotídea, que tiveram interrupção temporária do fluxo sanguíneo cerebral. Avaliou-se a relação entre parâmetros gasométricos e os níveis da proteína S-100 $\beta$  no bulbo da veia jugular interna, um marcador de dano cerebral isquêmico. Esta avaliação foi estabelecida presumindo-se que o desacoplamento da relação entre oferta e consumo de oxigênio durante o tempo de isquemia, avaliado por parâmetros como a PaCO<sub>2</sub> e CCO<sub>2</sub> pudesse sinalizar precocemente um dano cerebral isquêmico transoperatório (Figura 3)

### Modelo Conceitual



**Fig. 3** - Modelo conceitual das relações entre isquemia cerebral em endarterectomia carotídea e acoplamento hemometabólico construído a partir da base teórica que sustenta este estudo.

## **5 OBJETIVOS**

---

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as alterações hemometabólicas cerebrais por parâmetros gasométricos e níveis de S-100 $\beta$  no sangue da veia jugular interna de pacientes submetidos à endarterectomia de carótida com interrupção do fluxo sanguíneo cerebral.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar as alterações hemometabólicas cerebrais de pacientes submetidos à endarterectomia de carótida com interrupção do fluxo sanguíneo cerebral a partir de amostras de sangue venoso obtidas no bulbo da veia jugular interna ipsilateral correlacionando os níveis de S-100 $\beta$  com extração de oxigênio e PaCO<sub>2</sub>.

## **6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allore R, O'Hanlon D, Price R, et al. Gene encoding subunit of S100 protein is on chromosome 21:implications for Down syndrome. *Science* 1988;239:1311-3.

Andrews PJ, Dearden NM, Miller JD. Jugular bulb cannulation: description of a cannulation technique and validation of a new continuous monitor. *Br J Anaesth* 1991;67:553-8.

Aram M, Poirier N, Laurent B. Correlation between cerebral oxygen saturation measured by near-infrared spectroscopy and jugular oxygen saturation in patients with severe closed head injury. *Anesthesiology* 1999;91:985-9.

Astudillo R, Van der Linden J, Radergan K, Hasson L-O, Åberg B. Elevated serum levels of S100 protein after deep hypothermic arrest correlate with the duration of circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10(12):1107-12, discussion 1113.

Blauth CI, Cosgrove DM, Webb BW, et al. Atheroembolism from the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:1104-12.

Blomquist S, Johnsson P, Luhrs C, et al. The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: a possible marker for cerebral injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:699-703.

Brown MM, et al. Reactivity of the cerebral circulation in patients with carotid occlusion. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1986;49:899-904.

Büttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 1997;28:1961-5.

Connolly E, Winfree C, Rampersad A, Sharma R, Mack W, Mocco J, Solomon R, Todd G, Quest D, Stern Y, Heyer E. Serum S100 protein levels are correlated with subclinical neurocognitive declines after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001;49:1076-83.

Cruz J. Hemometabolismo cerebral: de medidas isoladas a medidas de monitorização e terapêutica. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 1993;51:1-7.

Di Legge S, Di Piero V, Di Stani F, et al. Carotid endarterectomy and gliofibrillar S100b protein release. *Neurol Sci* 2003;24:351-6.

Ellis JE, et al. Anesthesia for vascular surgery. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical anesthesia*. 3<sup>a</sup> edição, Philadelphia: Lippincott-Raven. Capítulo 33;871-910;1997.

Fano G, Biocca S, Fulle S, Mariggio MA, Belia S, Calissano P. The S100 protein: a protein family in search of a function. *Progress Neurobiol* 1995;46:71-82.

Fano G, Mariggio M, Angelella P, Antonica N, Fulle S, Calissano P. The S100 protein causes an increase of intracellular calcium and death of PC12 cells. *Neuroscience* 1993;53:919-25.

Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, et al. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1997;148:101-5.

Fazeli MS, Errington ML, Dolphin AC, Bliss TVP. Extra cellular proteases and S100 protein in long term potentiation in the dentate gyrus of the anaesthetized rat. *Adv Exp Med Biol* 1990;268:369-75.

Feldman Z, Robertson CS. Monitoring of cerebral hemodynamics with jugular bulb catheters. *Crit Care Clin* 1997;13:51-77.

Ferris E, Engel C, Stevens C. The validity of internal jugular venous blood in studies of cerebral metabolism and blood flow in man. *Am J Physiol* 1946;147:517-21.

Gao F, Harris DN, Sapsed-Byrne S, Sharp S. Neurone-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery: Part I – the effects of heparin, protamine and propofol. *Perfusion* 1997;12:163-5.

Gao F, Harris DN, Sapsed-Byrne S, Sharp S. Neurone-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery: Part III – Does haemolysis affect their accuracy? *Perfusion* 1997;12:171-7.

Gao F, Harris DN, Sapsed-Byrne S. Time course of neurone-specific enolase and S100 protein release during and after coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 1999;82:266-7.

Gardner E, Gray DJ, O’Rahilly. O pescoço. In: Gardner E, Gray DJ, O’Rahilly: *Anatomia*. 4<sup>a</sup> edição, Editora Guanabara. Capítulo 60;680-6;1985.

Gazzolo D, Vinesi P, Geloso MC, et al. S100 protein in children subjected to cardiopulmonary bypass. *Clin Chem* 1998;44:1058-60.

Giampietro DEP. Excitatory amino acid release and free radical formation may cooperate in the genesis of ischemia – induced neuronal damage. *The Journal of Neuroscience* 1990;10:3:1035-41.

Gibbs EL, Lennox WG, Nims LF. Arterial and cerebral venous blood: arterial-venous differences in man. *J Biol Chem* 1942;144:325-32.

Gonçalves CA, Leite MC, Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clinical Biochemistry* 2008;41:755-63.

Griffin WST, Stanley LC, Ling C, et al. Brain interleukin 1 and S100 protein immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:7611-5.

Grocott HP, Croughwell ND, Amory DW, White WD, Kirchner JL, Newman MF. Cerebral emboli and serum S100 $\beta$  during cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1645-50.

Grocott HP, Croughwell ND, Verkerk GC, et al. Serum S100B as a predictor of neurologic and neuropsychologic outcomes after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1998;86:S65.

Jonsson H, Johnsson P, Birch-lensen M, et al. S100B as a predictor of size and outcome of stroke after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1433-37.

Haglid K, Yang Q, Hamberger A, Bergman S, Widerberg A, Danielson N. S-100 $\beta$  stimulates neurite outgrowth in the rat sciatic nerve grafted with a cellular muscle transplants. *Brain Res* 1997;753:196-201.

Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, et al. S100 protein and neuron specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischaemic brain damage. *J Neurosurg* 1989;71:727-31.

Harper AM. Autoregulation of cerebral blood flow: influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966;29:398-403.

Heyer E, Delphinn E, Adams D. Cerebral dysfunction after cardiac operations in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1716-22.

Heyer JE, Gold IM, Kirby WE, Zurica J, Mitchell E, Halazun JH, Teverbaugh L, Sciacca RR, Solomon AR, Quest OD, Maldonado ST, Riles ST, Conolli Jr SE. A study of cognitive dysfunction in patients having carotid endarterectomy performed with regional anesthesia. *Anesth Analg* 2008;107(2):636-42.

Hoffman WE, et al. Brain lactate and neurologic outcome following incomplete ischemia in fasted, nonfasted, and glucose-loaded rats. *Anesthesiology* 1990;72:1045-50.

Ingebrigsten T, Rommer B, Kongstand P, Langbakk B. Increased serum concentrations of protein S100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value. *J Neurosurg Psychiatry* 1995;59:103-4.

Isobe T, Takahashi K, Okuyama T. S100 alfa-alfa protein is present in neurons of the central and peripheral nervous tissue. *J Neurochem* 1984 Nov;43(5):1494-6.

Elting JW, Jager AE, Teelken AW, et al. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci* 2000;181:104-10.

Johnsson P, Lundqvist C, Lindgren A, Ferencz I, Alling C, Stahl E. Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:694-9.

Johnsson P. Markers of cerebral ischaemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:120-6.

Jönsson H, Johnsson P, Alling C, Westaby S, Blomquist S. Significance of serum S100 release after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1639-44.

Kanbak M, Avci A, Yener F, Koramaz I, Aypar Ü. Cerebral injury assessed by S100 $\beta$  protein and neuropsychologic tests after coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth* 1999;82:(Suppl 1) A 292.

Kandel, et al. Mixed venous oxygen saturation – its role in the assessment of the critically ill patient. *Arch Intern Med* 1983;143:1400-2.

Karpiak SE, Seroksz M, Rapport MM. Effects of antisera to S100 protein and to synaptic membrane function on maze performance and EEG. *Brain Res* 1976;102:313-21.

Kilminster S, Treasure T, McMillan T, Holt DW. Neuropsychological change and S100 protein release in 130 unselected patients undergoing cardiac surgery. *Stroke* 1999;30:1869-74.

Kumar P, Dhital K, Hossein-Nia M, Patel S, Holt D, Treasure T. S-100 protein release in a range of cardiothoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:953-4.

Pemberton LA, Brew BJ. Cerebrospinal fluid S-100 $\beta$  and its relationship with AIDS dementia complex. *J Clin Virol* 2001;22:249-53.

Lennox EL, Gibbs EL, Gibbs FA. Relationship of unconsciousness to cerebral blood flow and to anoxemia. *Arch Neurol Psychiat* 1935;34:1001-13.

- Machado A. Vascularização do sistema nervoso central e barreiras encefálicas. In: Machado A. Neuroanatomia funcional. São Paulo: Atheneu. Capítulo 9;67-76;1986.
- Maharaj R. A review of recent developments in the management of carotid artery stenosis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:277-88.
- Marshak DR, Peese SA, Stanley LC, Griffin WST. Increased S100 $\beta$  neurotrophic activity in Alzheimer's disease temporal lobe. *Neurobiol Aging* 1991;13:1-7
- Matta BF, Lam AM, Mayberg TS, et al. A critique of the intraoperative use of jugular catheter during neurosurgical procedures. *Anesth Analg* 1994;79:745-50.
- Missler U, Wiesmann M, Christine F, Kaps M. S100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:1956-60.
- Moore B. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1965;19:739-44.
- Moore WS. Extracranial cerebrovascular disease – The carotid artery. In: Moore WS. *Vascular surgery*. 4<sup>a</sup> edição, editora WB Saunders Company. Capítulo 31;533-6;1993.
- Moritz S, Kasprzak P, Woertgen C, Taeger K, Metz C. The accuracy of jugular bulb venous monitoring in detecting cerebral ischemia in awake patients undergoing carotid endarterectomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008;20:8-14.
- Nakajima T, et al. Clinical evaluation of cerebral oxygen balance during cardiopulmonary bypass: On-line continuous monitoring of jugular venous oxihemoglobin saturation. *Anesth Analg* 1992;74:630-74.
- Newman M, Karmer D, Croughwell N, et al. Differential age effects of mean arterial pressure and rewarming on cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995;81:236-42.
- Newman M, Wolman R, Kanchuger M, et al. Multicentre preoperative stroke risk index for patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1996;94(Suppl 2):74-80.

Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA, et al. Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass: association with postoperative cognitive dysfunction. *Circulation* 1994;90(part 2):II-243-9.

North American symptomatic carotid endarterectomy trial collaborators. beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.

Obrist W, Langfitt T, Cruz J. Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. Relationship to intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1984;61:241-53.

Pannier JL, Leusen I. Circulation to the brain of the rat during acute and prolonged respiratory changes in the acid-base balance. *Pfluegers Arch* 1973;338:347-59.

Paulson OB, Strandgaard S. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990;2:161-92.

Persson L, Hardemark H, Edner G, Ronne E, Mendel Hartving I, Pahlman S. S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid haemorrhage: a potential marker of brain damage. *Acta Neurochir* 1988; 93:116-22.

Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987;18:911-8.

Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrision M, Newman S. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* 1994;25:1393-9.

Redmond JM, Greene PS, Goldborough MA, et al. Neurologic injury in cardiac surgical patients with a history of stroke. *Ann Thorac Surg* 1996;61:42-7.

Rosén H, Rosengren L, Herlitz J, Blomstrand C. Increased serum levels of the S100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest. *Stroke* 1998;29:473-7.

Rubanyi GM. Vascular effects of oxygen-derived free radicals. *Free Radical Biology & Medicine* 1988;4:107-20.

Sapsed-Byrne S, Gao F, Harris DN. Neurone-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery: Part II – Must samples be spun within 30 min? *Perfusion* 1997;12:167-9.

Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke: background and study protocol. *Stroke* 1985;16:885-90.

Selinfreund R, Bargar S, Pledger W, Van Eldik L. Neurotrophic protein S100 $\beta$  stimulates glial cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:3554-8.

Shashoua VE, Hesse GW, Moore BW. 1: Proteins of the brain extracellular fluid: evidence for release of S-100 protein. *J Neurochem* 1984;42:1536-41.

Shenkin HA, Harmel MH, Kety SS. Dynamic anatomy of the cerebral circulation. *Arch Neurol Psychiatry* 1948;Sep;60(3):240-52.

Shepard R, Simpson D, Sharp J. Energy equivalent pressure. *Arch Surg* 1966;93:730-40.

Siesjo BK. Acidosis and ischemic brain damage. *Neurochem Pathol* 1988;9:31-88.

Stanley LC, Mark RE, Woody RC, et al. Glial cytokines as neuropathogenic factors in HIV infection: pathogenic similarities to Alzheimer's disease. *J Neuropathol Expt Neurol* 1994;53:231-8.

Strangadaard S, Paulson O. Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984;15(3):413-6.

Stump DA, Newman SP, Coker LH, Wallenhaupt SL, Roy RC. The effect of age on neurologic outcome after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1992;74:S310.

Svenmarker S, Sandström E, Karlsson T, et al. Clinical effects of heparin coated surface in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:957-64.

Büttner T, Weyers S, Postert T, et al. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 1997;28:1961-5.

Taggart DP, Bhattacharya K, Meston N, et al. Serum S100 protein concentration after cardiac surgery: a randomized trial of arterial line filtration. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:645-9.

Taggart DP, Mazel JW, Bhattacharya K, et al. Comparison of serum S100 beta levels during coronary artery bypass grafting and intracardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:492-6.

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.

Tiu SC, Chan WY, Heizmann CW, et al. Differential expression of S100B and S100A6(1) in the human fetal and aged cerebral cortex. *Brain Res Dev Brain Res* 2000;119:159-68.

Tuman K, 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;104:1510-7.

Missler U, Wandinger KP, Wiesmann M, et al. Acute exacerbation of multiple sclerosis increases plasma levels of S-100 protein. *Acta Neurol Scand* 1997;96:142-4.

Usui A, Kato K, Abe T, et al. S100 protein in blood and urine during open-heart surgery. *Clin Chem* 1989;35:1942-4.

Waterloo K, Ingebrigtsen T, Rommer B. Neuropsychological function in patients with increased serum levels of protein S100 after minor head injury. *Acta Neurochir* 1997;139:26-32.

Wesley SM, et al. Guidelines for Carotid Endoarterectomy – A multidisciplinary Consensus Statement From the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Circulation*, 1995;91:566-79.

Westaby S, Johnsson P, Parry AJ, et al. Serum S100 protein, a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996;61:88-92.

Whitesell R, Asiddao C, Gollman D, et al. Relationship between arterial and peak expired carbon dioxide pressure during anesthesia and factors influencing the difference. *Anesth Analg* 1981;60:508-12.

Wollman H, Smith TC, Stephen GW. Effects of extremes of respiratory and metabolic alkalosis on cerebral blood flow in man. *J Appl Physiol* 1968;24:60-5.

Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, et al. Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk. *Stroke* 1999;30:514-22.

Yamanaka MK, Sue DY. Comparison of arterial-end-tidal PCO<sub>2</sub> difference and dead space/tidal volume ratio in respiratory failure. *Chest* 1987;92:832-5.

Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 1995;37:417-29.

## **7 ARTIGO EM INGLÊS**

---

**S-100B PROTEIN FROM THE INTERNAL JUGULAR BULB:  
A MARKER OF CEREBRAL ISCHEMIC NEURONAL  
DAMAGE DURING CAROTID ENDARTERECTOMY WITH  
TEMPORARY CLAMPING**

## ARTIGO EM INGLÊS

### **S-100B protein from the internal jugular bulb: a marker of cerebral ischemic neuronal damage during carotid endarterectomy with temporary clamping**

Wolnei Caumo MD, PhD<sup>1,2</sup>, Rosângela Minuzzi<sup>2</sup>, Maria Paz L Hidalgo MD PhD<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>*Anesthetist, Anesthesia Service and Perioperative Medicine at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) and Associate Professor, Pharmacology Department, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS, Brazil; Supervisor of the Postgraduate Program in the Medical Sciences at UFRGS, Porto Alegre, Brazil*

<sup>2</sup>*Anesthetist, Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS);*

<sup>3</sup>*MD, PhD, Psychiatry Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Supervisor of the Postgraduate Program in the Medical Sciences at UFRGS, Porto Alegre, Brazil*

**Institution to which the work should be attributed:** From the Anesthesia Service and Perioperative Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)/ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

**Short title:** S-100B protein to monitor brain hemometabolism in carotid surgery

#### **Conflict of Interest**

There was no financial relationship between any of the authors and any commercial interest in the outcome of this study.

*Correspondence and reprints should be addressed to:*

*MD, PhD Wolnei Caumo*

*Coronel Corte Real, 295*

*Bairro Petropolis*

*CEP: 90630-008 –*

*Porto Alegre, RS, Brazil*

*Phone: +55-51-30237448*

*Fax: +55-51-3339733*

*E-mail: caumo@cpovo.net*

**Abstract**

**Background:** The relationship between the severity of neuronal ischemic damage during carotid endarterectomy (CED) and the auto-regulation system of the functioning brain oxygen supply/consumption ratio needs to be further explored. The aim of this study was to assess the correlation between a marker of neuronal ischemic damage, S-100B protein, and both brain oxygen extraction fraction (ECO<sub>2</sub>) and PaCO<sub>2</sub> (arterial carbon dioxide tension) in patients suffering symptomatic stenosis scheduled to carotid endarterectomy with temporary clamping.

**Methods:** This cross-sectional study assessed 33 patients, physical status II-III and mean age of 70 ± 8 years, submitted to intravenous general anesthesia. PaCO<sub>2</sub> (mmHg) and %ECO<sub>2</sub> were measured prior to carotid clamping (T<sub>1</sub>), 5 min after carotid clamping (T<sub>2</sub>) and 5 min after carotid unclamping (T<sub>3</sub>) with blood drawn from the internal jugular vein. Serum S-100B was determined at T<sub>1</sub> - prior to carotid clamping, T<sub>2</sub> - immediately before carotid unclamping, and T<sub>3</sub> – 6 h after carotid unclamping.

**Results:** The median time of brain ischemia was 16 min [(IQ<sub>25-75</sub>) 11.05 to 19.00]. Spearman correlation coefficients ( $r_s$ ) for the relationship between S-100B level at 6 h after surgery and PaCO<sub>2</sub> and ECO<sub>2</sub> levels during the study period were  $r_s = -0.36$  ( $P < 0.01$ ) and  $r_s = 0.59$  ( $P < 0.01$ ), respectively.

**Conclusions:** The present findings suggest that brain hemometabolic changes assessed by ECO<sub>2</sub> during the ischemic period of CED maybe a predictor of S-100B protein increase. Further studies are needed to determine the clinical impact of these results.

**Key words:** Carotid endarterectomy; carotid stenosis; cerebral blood flow monitoring; shunt

## INTRODUCTION

Carotid endarterectomy (CED) has a proven benefit in preventing future ipsilateral stroke in patients with more than 50% symptomatic internal carotid artery (ICA) stenosis<sup>1-3</sup>. However, ischemic brain injury is a significant contributing factor to increased perioperative morbidity and mortality in carotid endarterectomy with temporary intraoperative clamping. In theory, the pathophysiology of such complications is explained by thromboembolic processes<sup>4,5</sup>, hemodynamic changes<sup>6</sup> or both. Global blood flow and brain metabolic oxygen demand ratio characterizes the so-called cerebral hemometabolism, which may be determined by measuring oxyhemoglobin saturation of venous blood samples drawn from the internal jugular bulb ipsilateral to the surgically intervened carotid artery.

However, one question that needs to be widely explored is the assessment of the relationship between the severity of neuronal ischemic damage in CED and the auto-regulation system of the functioning brain oxygen supply/consumption ratio. This appraisal could be made using a sensitive marker of hypoxic stress, such as S-100B that is released upon structural damage to astroglial cells into the bloodstream when the permeability of the blood-brain barrier is altered<sup>7,8</sup>. Although S-100B protein is considered a sensitive marker to detect brain damage, it is a costly and unpractical method to assess the adequacy of intraoperative cerebral perfusion during CED. Therefore, it is important to search for other methods to detect patients in need of additional measures against ischemic brain damage in time for surgeons decision-making during the operation. This is opportunity since a low stump pressure continues to be the main criterion for shunting<sup>9</sup>, though it may be normal in 6-30% of patients who subsequently develop neurological signs and abnormal in 3-11% of those who do not present signs of ischemia<sup>10,11</sup>.

To that effect other methods to detect ischemic brain damage during carotid endarterectomy, such as the rate of brain oxygen extraction ( $ECO_2$ ) can be of value to monitor interventions such as shunt and both hemodynamic and ventilatory pattern changes. A study was then carried out to correlate the level of a sensitive marker of neuronal ischemic damage named S-100B protein, with brain oxygen extraction fraction ( $ECO_2$ ) and  $PaCO_2$  (arterial carbon dioxide tension) in blood drawn from the internal jugular bulb of patients with symptomatic stenosis scheduled to CED with

temporary clamping.

## **SUBJECTS AND METHODS**

After ethics committee approval and informed consent, 33 patients of both genders,  $70 \pm 8$  years old, who had symptomatic carotid stenotic disease scheduled for unilateral carotid endarterectomy were enrolled in the study. All had a carotid stenosis exceeding 70% according to the criteria of the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial <sup>2</sup> diagnosed by Doppler ultrasound (Sonos 2000 - Hewlett Packard with 7.5 MHz transducer) and/or arteriography with digital subtraction of carotid and vertebral vascular beds. Patients who had stenosis of the contralateral of the internal carotid artery (ICA) or stenosis of major cerebral arteries were excluded.

Intraoperatively, the ICA stump pressure was measured as an indicator of collateral perfusion. A shunt was indicated when the stump pressure measured in the internal carotid artery, distal to the common and the external carotid clamping sites, was less than 50 mmHg. This measurement represents the pressure retrogradely transmitted along the ipsilateral carotid artery, by the ipsilateral vertebral artery and/or by the contralateral carotid artery <sup>12</sup>. If the shunt was indicated the patient was excluded from the study.

Patients on drugs for cerebrovascular disease as well as diabetic patients with a glucose level equal to or higher than  $200 \text{ mg.dL}^{-1}$  before surgery and patients with renal disease were excluded from the study. No patient had abnormal hemoglobin or hematocrit levels that could impair oxygen transport. Anesthesia was induced with propofol ( $2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) and sufentanil ( $0.15 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) and was maintained with inhaled isoflurane combined with sufentanil boluses, in order to maintain stable anesthetic depth based on hemodynamic parameters. Muscle relaxation was achieved with atracurium ( $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) as a neuromuscular agent. Patients were mechanically ventilated with tidal volumes of  $8 \text{ mL.kg}^{-1}$  at 10 cycles per minute. The end-tidal carbon dioxide ( $\text{ETCO}_2$ ) was used to adjust the ventilatory regimen.

### ***Procedures***

Retrograde ipsilateral internal jugular vein catheterization was performed under direct vision with a 17G 5.1-cm length needle (1.5 mm) through which a 19G (1.1 mm) 30-cm length radio-opaque catheter (Intracath<sup>®</sup> and Vialon<sup>®</sup> wire guide - Becton-Dickinson, USA) was inserted. Cephalad catheter progression was slowly and carefully performed until elastic resistance corresponding to upper internal jugular vein bulb wall was perceived. When this occurred, the catheter was retracted approximately 5 mm maintaining smooth and continuous aspiration until continuous venous flow was obtained, a maneuver that indicates catheter detachment from bulb wall. The jugular bulb catheter was connected to a 3-way stop-cock and continuously flushed with heparinized saline solution (2500 U in 250 ml saline solution), at 1 mL.h<sup>-1</sup>.

Common carotid artery catheterization distal to clamping site (common and external carotid) was performed under direct vision with a 17G 5.1-cm length needle to measure mean arterial blood pressure, considered cerebral perfusion pressure (CPP), which was measured by a BIOMONITOR 7<sup>®</sup> (Bese - Bio Engenharia de Sistema e Equipamentos S.A. - Belo Horizonte, MG), zeroed at the mid-axillary line. The radial artery was catheterized with an 18G catheter for continuous mean blood pressure monitoring (Biomonitor 7<sup>®</sup> - Bese - Bio Engenharia de Sistema e Equipamento S.A. - Belo Horizonte, MG) and blood sampling for gas analysis (PaCO<sub>2</sub>).

Arterial (radial artery) and venous (internal jugular vein bulb) blood samples were simultaneously collected at a ratio of 5 mL of arterial to 10 mL venous blood, at the observation moments. One milliliter of venous sample was used to measure SvjO<sub>2</sub> in a hemoximeter (Hemoximeter<sup>™</sup> OMS3<sup>®</sup> - Radiometer<sup>®</sup> - NV, Denmark 1991), and a 2-mL arterial sample was sent for arterial blood gas analysis (178 pH/Blood Gas Analyzer - Corning Glass Works<sup>®</sup> - Corning Limited, Halstead, Essex, England). Arterial hemoglobin saturation was kept stable throughout the procedure. Sampling consisted of gentle aspiration of 10 ml jugular bulb venous blood in 120 s in order to prevent contamination with extra-cranial venous blood. Samples were collected at pre-established observation moments.

### ***Dependent variable***

In the present study, we defined as the main outcome the S-100B protein level in the blood sample obtained in the internal jugular vein ipsilateral of endarterectomy. The measurements of S-100B were performed at the following moments: T<sub>1</sub> - prior to carotid clamping, T<sub>2</sub> - immediately before carotid unclamping, and T<sub>3</sub> – 6 h after carotid unclamping.

The blood samples were centrifuged at 3000 X g for 5 min and kept frozen at -70°C for no more than 6 months until determination of S-100B concentration from 100 µl of serum, using a highly specific and sensitive immunoluminometric assay (LIA-mat<sup>®</sup> Sangtec<sup>®</sup> 100-Sangetc Medical, Bromma, Sweden). Luminescence was measured in a Lumatt LB 9507 luminometer (EG&G Berthold) after an automatic injection of 300 µl alkaline peroxide solution and 300 µl of catalyst solution into the test tubes. The S-100B standard curve was linear within 0.02-20 ng/ml concentrations. Samples were assayed in duplicate; the coefficient of variation observed did not exceed 10%. S-100B assay measurements that were below the limit of quantification (<0.02 ng/mL) were treated as zero values. The measurement range was 0.02–1.6 ng/ml<sup>13,14</sup>.

### ***Independent variables***

Brain hemometabolic coupling (BHMC) was assessed by the ECO<sub>2</sub>%, which permits the determination of an auto-regulation system of the functioning brain oxygen supply/consumption ratio, i.e., cerebral blood flow/brain oxygen consumption (CBF/CMRO<sub>2</sub>). The ECO<sub>2</sub>% may also represent the amount of O<sub>2</sub> extracted from cerebral blood per unit of time.

The PaCO<sub>2</sub> (arterial carbon dioxide tension) was also evaluated, which may potentially influence brain hemometabolic changes during temporary carotid clamping. Thus, we examined the interference of CO<sub>2</sub> on brain hemometabolism, since increased PaCO<sub>2</sub> increases CBF, allowing an effective washout of the metabolically produced CO<sub>2</sub>, with the opposite being true during hypocapnia<sup>15</sup>. The measurements of ECO<sub>2</sub>% and PaCO<sub>2</sub> were performed at the following moments: T<sub>1</sub> - prior to carotid clamping, T<sub>2</sub> - 5 min after carotid clamping and T<sub>3</sub> – 5 min after carotid unclamping.

### *Statistical analysis*

Patient's demographic and clinical conditions were analyzed with descriptive statistics. The variables with normal distribution were presented as means  $\pm$  standard deviation (SD), while those variables not normally distributed were presented as medians with inter-quartile interval [(IQ<sub>25-75</sub>)]. After first checking assumptions of normality for the variables ECO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub> measured by skewness and Kurtosis tests, the correlation between these variables was assessed by the Pearson product moment. The variation of these variables were assessed by a paired t-test <sup>16</sup>.

Since the levels of S-100B were not normally distributed, the correlation between this outcome variable with ECO<sub>2</sub> % and PaCO<sub>2</sub> was assessed by the Spearman correlation coefficient with 95% confidence intervals (CI). The variation of S-100B before and after the cerebral ischemia period was analyzed using a non parametric test, namely the Wilcoxon test for paired data. The power of this analysis was established by the correlation between ECO<sub>2</sub>% and S-100B. The Spearman correlation coefficient ( $r_s$ ) was 0.59, which was 98.1% (with a two-tailed  $\alpha$  level of 0.05) <sup>17</sup>. For all analyses, statistical significance was set at  $P < 0.05$ , two-tailed. Data were analyzed using SPSS for Windows<sup>®</sup> (version 15.0) (Chicago, IL) and SigmaPlot software version 10.0.

## **RESULTS**

The demographic and clinical characteristics are shown in Table 1. In the present study, 15/33 (45%) had symptomatic stenosis. In this series, mean stenosis was 86%. Two of these patients had procedure-related neurological complications in the postoperative period (one had hemiparesis and the other extensive stroke). Both died three days after surgery. Before anesthesia, mean  $\pm$  (SD) of arterial blood pressure (mmHg) was 105.85 $\pm$ 16.26; 21% of the patients, with symptomatic stenosis, presented levels of S-100B protein higher than 0.02 ng/ml at the first sampling measurement (before cross-clamping). The median time of brain ischemia produced by cross-clamping was 16 min with an inter-quartile interval (IQ<sub>25-75</sub>) from 11.05 to 19.00.

—————→ Insert Table 1 here

The hemometabolic changes and the temperature measured during the surgery are depicted in Table 2. A statistically significant difference in the  $\text{ECO}_2$  (%) was found between  $T_2$  and  $T_3$ . A higher rate of  $\text{ECO}_2$  was detected during the ischemic period while the correlation between  $\text{PaCO}_2$  and  $\text{ECO}_2$  (%) was  $r^2=-0.30$  ( $P<0.01$ )

—————→ Insert Table 2 here

The correlation between S-100B (ng/ml) and  $\text{PaCO}_2$  (mmHg) in the overall period of the study is presented in **Figure 1**.

—————→ Insert figure 1 here

**Figure 2** points out the correlation between S-100B (ng/ml) and brain oxygen extraction ( $\text{ECO}_2$  %) within the study period.

—————→ Insert figure 2

At  $T_1$  and  $T_2$  timing, levels of S-100B  $> 0.02$  ng/ml were observed in 7 patients whereas in  $T_3$ , 17 patients had levels of S-100B  $> 0.02$  ng/ml. Considering the three phases of sampling, the S-100B median and  $\text{IQ}_{25-75}$  were as follow:  $T_1$ , 0 (IQR 0 to 0.02),  $T_2$ , 0 (  $\text{IQ}_{25-75}$  0 to 0.03) and  $T_3$ , 0.2 ( $\text{IQ}_{25-75}$  0 to 0.75). There was a statistically significant increase in S-100B at  $T_3$  compared to  $T_1$  and  $T_2$  (Wilcoxon test for paired data,  $P < 0.05$ ) (**Figure 3**).

—————→ Insert figure 3 here

## Discussion

The present study demonstrates that the neuronal ischemic damage during endarterectomy with temporary clamping may be predicted by brain  $\text{ECO}_2$  in patients with severe symptomatic stenosis. However, the correlation between brain  $\text{ECO}_2$  and serum S-100B postoperative showed to be weak to moderate. This may be based on the fact that  $\text{ECO}_2$  is a global measure at a certain moment, that is, normal  $\text{ECO}_2$  may not reflect areas of focal brain ischemia. But, available evidence shows that whenever high  $\text{ECO}_2$  is present, it is indicative of low global cerebral blood flow<sup>18</sup>. Bearing the correlation observed in this study between  $\text{ECO}_2$  and serum S-100B level, the  $\text{ECO}_2$  might be considered an early marker for brain ischemic damage in carotid endarterectomy. This hypothesis is largely supported by available data demonstrating that S-100B protein is specific marker of brain

damage in patients who have undergone cardiac surgery<sup>19-21</sup>. Blomquist *et al.*, proved that the level of S-100B stabilized 5 hours after cardiopulmonary bypass, followed by a steady decrease. In another report patients with an S-100 protein level of  $0.2 \mu\text{g L}^{-1}$  two days after cardiac arrest, died within 14 days, and 89% of patients with levels below this value survived.

The S-100B protein is normally confined to the brain, but its level in the peripheral blood circulation is detectable when the blood–brain barrier (BBB) is disrupted<sup>22</sup>. Considering that higher blood levels of S-100B is available in the bulb of the internal jugular vein than in the peripheral blood circulation, the present approach may be of value in the interpretation of these findings. Blood samples were obtained from the internal jugular vein; hence it is likely that we detected higher levels of S-100B than if we had used peripheral blood samples. The aim of this study was to determine the correlation between ischemic neural damage during cross-clamping of the carotid through the levels of S-100B in blood samples drawn from the internal jugular bulb. Up to the present time, this study is the first that examines the hemometabolic injury during carotid endarterectomy evaluated by the correlation between the brain  $\text{ECO}_2$  and serum S-100B protein level 6 h after the end of surgery. Although the increase in S-100B level is an expected finding in patients with ischemic brain damage, this study had the purpose to use the serum level of S-100B as a marker of ischemic neural damage in order to assess indirectly the impact of a high brain  $\text{O}_2$  extraction ( $\text{ECO}_2$ ). Such easy-to-measure indicator may prove useful to predict the brain ischemic injury during carotid surgery at an earlier stage.

On the other hand, lower levels of  $\text{PaCO}_2$  showed a weak inverse correlation with S-100B (**Fig. 1**). This may be due hyperventilation and related cerebral vasoconstriction.  $\text{CO}_2$  is the most effective modulator of brain vascular resistance, where it is considered the coupling factor between CBF and  $\text{CMRO}_2$ , that is, cerebral hemometabolism<sup>23</sup>. Increased brain metabolic index results in increased  $\text{CO}_2$  production, which produces a local dilatation process. When  $\text{CMRO}_2$  is increased without simultaneous CBF increase, brain increases arterial blood  $\text{O}_2$  extraction, resulting in decreased  $\text{O}_2$  content or oxyhemoglobin saturation of effluent brain venous blood (bulb of the internal jugular vein)<sup>18,24</sup>. In fact, tissue  $\text{CMRO}_2$  participates in the control of brain vascular resistance through  $\text{CO}_2$  production, thus regulating CBF. This phenomenon is called cerebral hemometabolic coupling

(CHMC)<sup>25</sup>.

So far, these results should be interpreted with caution. Firstly because we assessed the correlation between variables that indicate hemometabolic changes during cross-clamping and S-100B protein and no cause-effect type relationships was established. Further investigations are required to combine neuropsychiatry measures to set out whether or not these hemometabolic changes yield favorable outcome. It must be emphasized that the results of this study are applicable to a limited population due high-degree stenosis of ICA. In our patients the prevalence of symptomatic stenosis before the surgery was present in 45% of the cases and 21% had pathological S-100B protein levels before cross-clamping. Secondly and according to the present findings, the indication of selective shunting using the stump pressures is not logical, because even though the stump pressure was in the range considered acceptable, the neuronal ischemic damage indicated by high brain oxygen extraction was confirmed by the S-100B level. This reinforces the notion that the stump pressure alone is not a reliable method to select patients for shunting<sup>10</sup>. Thirdly, because previous reports linked an early increase in S-100 protein at the end of cardiopulmonary bypass at 5 h after the surgery with older patients, we controlled the effect of this possible confounding factor by paired analysis, that is, the variation in the levels of S-100 protein was examined relative to baseline control of each patient.

In conclusion, this study suggests that hemometabolic changes assessed by  $\text{ECO}_2\%$  during the time of ischemia with cross-clamping in carotid endarterectomy for symptomatic stenosis may predict the neuronal damage evaluated by the postoperative increase in serum S-100B in the internal jugular bulb. Further evidences are necessary to determine the clinical impact of these results.

**Financial support:** This research was supported by the Graduate Research Group (GPPG) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil and the Postgraduate Program in Medical Science, School of Medicine, UFRGS.

## References

1. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or mild (0–29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-43.
2. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-53.
- 3 Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikow SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361:107-16.
4. Murie JA, Morris PJ. Carotid endarterectomy in Great Britain and Ireland: trends and current practice. *Br J Surg* 1991; 78: 397-400.
5. Till JS, Toole JF, Howard VJ, Ford CS, Williams D. Declining morbidity and mortality of carotid endarterectomy. The wake Forest University Medical Center experience. *Stroke* 1987; 18:823-29.
6. McCormick PW, Stewart M, Goetting MG, Dujovny M, Lewis G, Ausman JI. Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics. *Crit Care Med* 1991; 19: 89-97.
7. Shashoua VE, Hesse GW, Moore BW. 1: Proteins of the brain extracellular fluid: evidence for release of S-100 protein. *J Neurochem* 1984; 42: 1536-41.
8. Büttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 1997; 28: 1961-65.
9. Girn HR, Dellagramatica D, Laughlan K, Gough MJ; GALA Trial Collaborators. Carotid Endarterectomy: Technical Practices of Surgeons Participating in the GALA Trial. *J Vasc Surg* 2008; 48:1065.
10. Benjamin ME, Silva MB Jr, Watt C, McCaffrey MT, Burford-Foggs A, Flinn WR. Awake patient monitoring to determine the need for shunting during carotid endarterectomy. *Surgery* 1993; 114:673-

11. Connolly JE, Kwaan JH, Stemmer EA. Improved results with carotid endarterectomy. *Ann Surg* 1977; 186:334-42.
12. Hays RJ, Levinson SA, Wylie EJ. Intraoperative measurements of carotid back pressure as a guide to operative management for carotid endarterectomy. *Surgery* 1972; 72:953-60.
13. Leite MC, Galland F, Brolese G, Guerra MC, Bortolotto JW, Freitas R, Almeida LM, Gottfried C, Gonçalves CA. A simple, sensitive and widely applicable ELISA for S100B: Methodological features of the measurement of this glial protein. *J Neurosci Methods* 2004; 169:93-9.
14. Tort AB, Dietrich MO, Gonçalves CA, Souza DO, Portela LV. Influence of anticoagulants on the measurement of S100B protein in blood. *Clin Biochem* 2003; 36:519-22.
15. Koehler RC, Jones MD Jr, Traystman RJ. Cerebral circulatory response to carbon monoxide and hypoxic hypoxia in the lamb. *Am J Physiol* 1982; 243:27-32.
16. Altman DG. *Practical statistic for medical research*. London: Chapman & Hall, 1991.
17. Browner WS, Black D, Newman TB, Hulley SB. Estimating sample size and power. In: Hulley SB, Cummings SR, eds. *Designing clinical research*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1988; 139-58.
18. Aram M, Poirier N, Laurent B. Correlation between cerebral oxygen saturation measured by near-spectroscopy and jugular oxygen saturation in patients with severe closed head injury. *Anesthesiology* 1999; 91:985-89.
19. Astudillo R, Van der Linden J, Radegran K, Hansson LO, Aberg B. Elevated serum levels of S100 protein after deep hypothermic arrest correlate with the duration of circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10:1107-13.
20. Blomquist S, Johnsson P, Lührs C, Malmkvist G, Solem JO, Alling C, Stahl E. The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: a possible marker for cerebral injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 699-703.
21. Westaby S, Johnsson P, Parr AJ, Blomquist S, Solem JO, Alling C, Pillai R, Taggart DP, Grebenik C, Stahl E. Serum S100 protein, a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 88-92.

22. Gao F, Harris DN, Sapsed-Byrne S. Time course of neuron-specific enolase and S100 protein release during and after coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 1999; 82: 266–7.
23. Matta BF, Lam AM, Mayberg TS. The influence of arterial oxygenation on cerebral venous oxygen saturation during hyperventilation. *Can J Anaesth* 1994; 41:1041-6.
24. Matta BF, Lam AM, Mayberg TS, Shapira Y, Winn HR. A critique of the intraoperative use of jugular catheter during neurosurgical procedures. *Anesth Analg* 1994; 79:745-50.
25. Cruz J. Hemometabolismo cerebral: de medidas isoladas a medidas de monitorização e terapêutica. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 1993; 51:1-7.

Table 1. Baseline characteristics of patients. Values are means (SD) or number of subjects (n=33)

<b>Patients characteristic</b>	<b>Mean <math>\pm</math> SD or No.</b>
Mean age (years) (SD)	70 $\pm$ 8
ASA physical Status (II/III)	21/12
Female/male	9/23
Medical history (Yes/No)	
Diabetes	22/11
Myocardial ischemia	10/23
Atrial fibrillation	5/28
Hypertension	22/11
Smoked at least until the last month prior to hospitalization	11/22
Symptomatic stenosis	
Previous transient ischemic attack.	10/23
Previous stroke	5/28
Number of ischemic lesions on computed tomography previous of surgery	
Single <sup>a</sup>	8/25
Multiple <sup>b</sup>	7/26
Glucose, baseline (g%)	120 $\pm$ 26
Hemoglobin (mg%)	11.7 $\pm$ 3.4

<sup>a</sup> *Single ischemic lacuna or cortical-subcortical infarction*

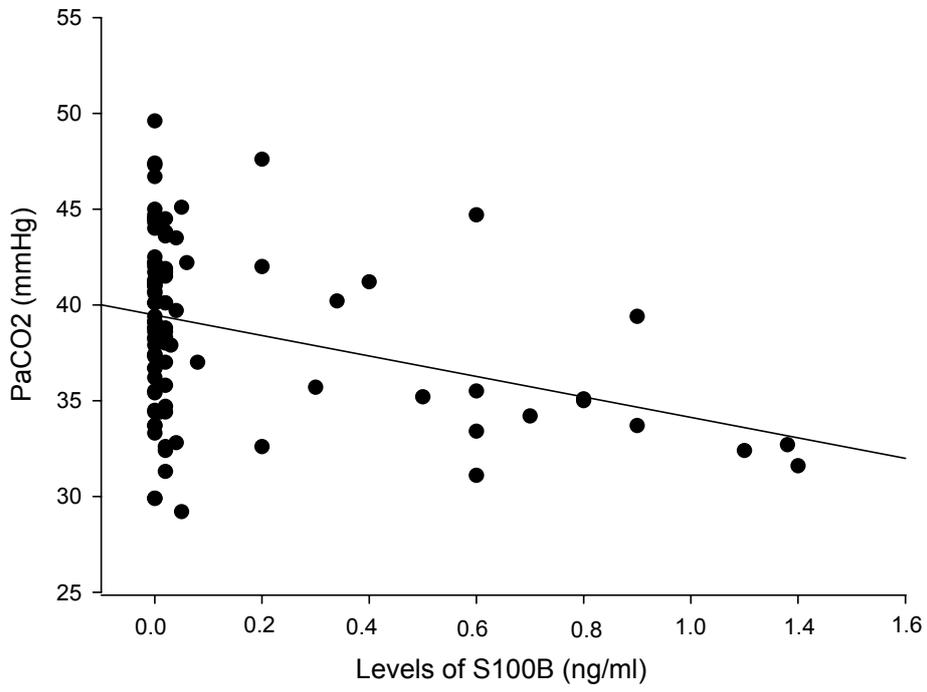
<sup>b</sup> *Bilateral subcortical ischemic lacunae*

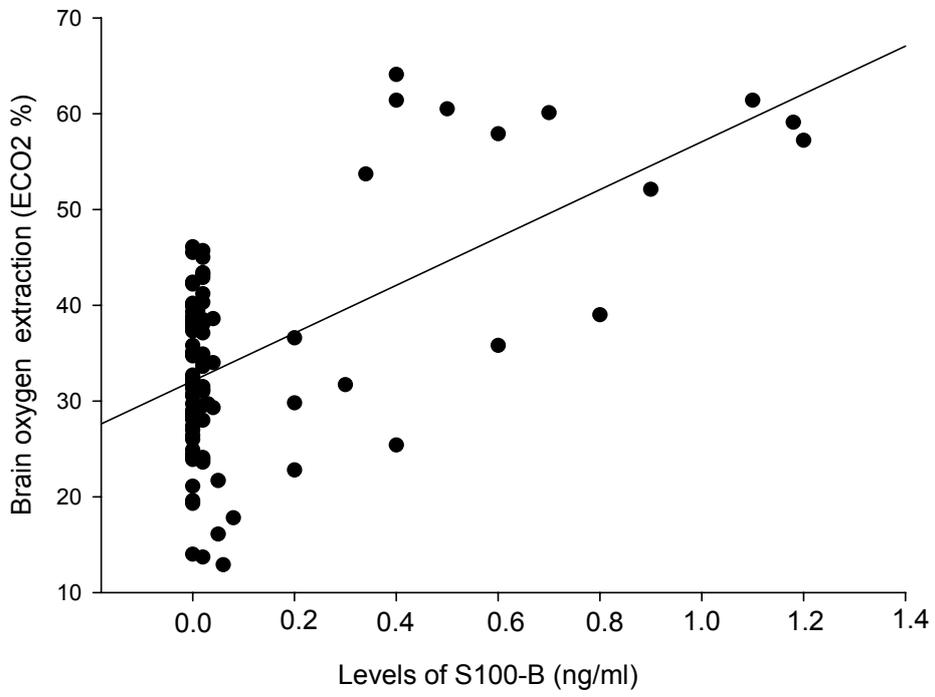
Table 2. Clinical variables measured during intraoperative and postoperative periods. Values are means (SD) (n=33).

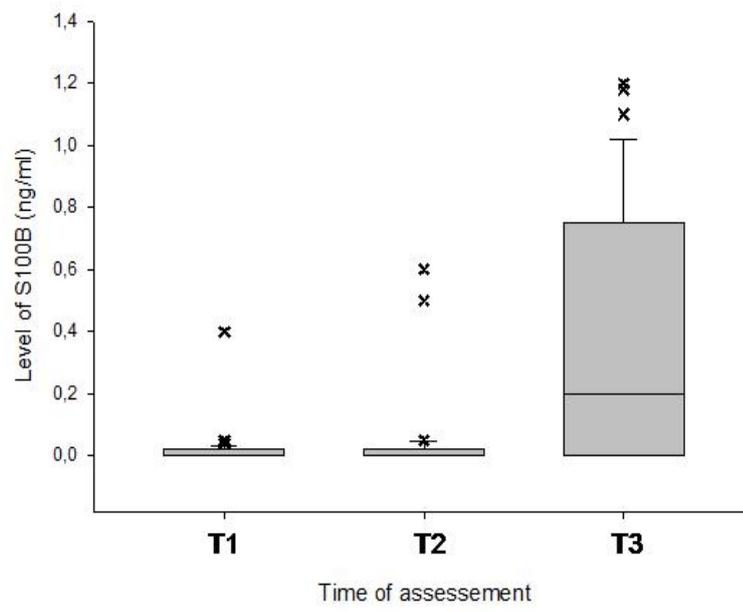
Variable	Mean $\pm$ SD		
	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
Mean arterial blood pressure (mmHg)	88.88 $\pm$ 18.25 <sup>a</sup>	94.73 $\pm$ 17.85 <sup>a</sup>	90.70 $\pm$ 18.02 <sup>a</sup>
Body temperature (°C)	35.68 $\pm$ 0.42 <sup>a</sup>	35.64 $\pm$ 0.54 <sup>a</sup>	35.67 $\pm$ 0.46 <sup>a</sup>
Arterial carbon dioxide tension (PaCO <sub>2</sub> ) mmHg	38.57 $\pm$ 4.22 <sup>a</sup>	40.22 $\pm$ 4.53 <sup>a</sup>	39.95 $\pm$ 4.73 <sup>a</sup>
Brain oxygen extraction (ECO <sub>2</sub> ) %	34.26 $\pm$ 9.03 <sup>a</sup>	37.75 $\pm$ 13.53 <sup>b</sup>	33.47 $\pm$ 9.24 <sup>a,b</sup>

$P < 0.05$

Note- Different superscript (a, b) indicates significant difference among the moments of assessments using paired *t* test. The reference value was the first assessment immediately after cross-clamping. T<sub>1</sub> – prior to carotid clamping; T<sub>2</sub> - 5 min after carotid clamping; T<sub>3</sub> – 5 min after unclamping.







**Legends of figures****Figure 1**

Correlation between S-100B (ng/ml) and PaCO<sub>2</sub> (mmHg) during the study period. Spearman's coefficient was  $r_s = -0.36$ , [ $P < 0.05$ ; 95% confidence interval (CI), -0.62 to -0.02].

**Figure 2**

Correlation between S-100B (ng/ml) and brain oxygen extraction (ECO<sub>2</sub> %) during the study period. Spearman's coefficient was  $r_s = 0.59$  ( $P < 0.05$ ; 95% CI, 0.30 to 0.78).

**Figure 3**

Statistically significant differences in serum S-100B inside the internal jugular. Data are presented as medians and inter-quartile ranges, 10th to 90th centiles. The Wilcoxon test for paired data demonstrated a statistically significant difference in S-100B comparing T3, 6 h after carotid unclamping, with T1 and T2. Asterisks (\*) positioned above the symbols indicate significant differences ( $P < 0.05$ ).

## **8 CONCLUSÕES**

## 8 CONCLUSÕES

Estes achados demonstram que o estado do hemometabolismo cerebral avaliado pela  $\text{PaCO}_2$  e pela  $\text{ECO}_2$  durante o período de isquemia cerebral, devido ao pinçamento da carótida, está correlacionado com o aumento na  $\text{S-100}\beta$  do bulbo da jugular interna no período pós-operatório imediato. No entanto, o impacto clínico destes achados necessita ser avaliado para estimar o seu poder de prever alterações neurológicas e neuropsiquiátricas pós-operatórias.

## **9 PERSPECTIVAS FUTURAS**

---

## 9 PERSPECTIVAS FUTURAS

A correlação do estado metabólico cerebral, avaliado pela  $\text{PaCO}_2$  e pela  $\text{ECO}_2$ , com os níveis de proteína S-100 $\beta$  no pós-operatório imediato de endarterectomia carotídea, permite que se vislumbre o delineamento de futuros estudos para estimar o benefício clínico de intervenções cirúrgicas, anestésicas e farmacológicas na redução da incidência e da gravidade de lesões cerebrais e possíveis repercussões neuropsiquiátricas no pós-operatório.

## **10 ANEXOS**

---

## ANEXO I

### CONSENTIMENTO INFORMADO

**NOME DO ESTUDO:** ALTERAÇÕES HEMOMETABÓLICAS CEREBRAIS EM PACIENTES  
SUBMETIDOS À ENDARTERECTOMIA DE CARÓTIDA

**INSTITUIÇÃO:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Pesquisadores responsáveis:

Prof. Dr. Wonei Caumo

Telefone: 3331 9488

Dra. Rosângela Minuzzi

Telefone: 9986 9358

**Nome do paciente:** \_\_\_\_\_

#### 1. OBJETIVOS DESTE ESTUDO

Avaliar o funcionamento das células do cérebro durante a operação, através de exames de sangue, bem como a influência dos níveis da pressão arterial e dos medicamentos usados para controlá-la.

#### 2. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

A sua operação será realizada conforme a rotina do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Neste estudo será realizado um sorteio para saber se o cirurgião colocará um caninho com a finalidade de manter o fluxo de sangue pela artéria operada, independentemente da diferença de pressão entre a carótida e a pressão medida no braço. Normalmente, este caninho somente é colocado se a pressão na artéria carótida cair/baixar de 50 mmHg durante o pinçamento, isto também faremos no seu caso, independentemente da indicação do sorteio.

Será colocado um caninho na veia do pescoço para coletar sangue com a finalidade de avaliar o funcionamento do cérebro durante a operação. A colocação será feita quando o senhor(a) estiver sendo anestesiado(a), e a retirada ocorrerá na sala de cirurgia após o término da mesma. A rotina do Hospital será mantida, pois não interferiremos na anestesia nem nas drogas que serão utilizadas. A sua participação é voluntária. Se concordar, a aplicação das escalas e a colocação dos caninhos serão realizados.

#### 3. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

O risco de interromper o fluxo de sangue para o lado do cérebro que está sendo operado não está estabelecido. A colocação do caninho para manter o fluxo de sangue pela artéria operada é realizada se a pressão na carótida for menor que 50% da pressão medida no braço. Os riscos de a colocação do caninho são de menos de 1% de deslocar pequenos pedacinhos da placa de aterosclerose para uma das artérias do cérebro.

A colocação do cateter na veia do pescoço para coletar sangue com a finalidade de examinar o funcionamento do cérebro durante a operação até o presente momento não foi associada a nenhuma complicação. Gostaríamos de salientar que eventualmente poderá surgir alguma complicação ainda não descrita.

O possível desconforto do presente estudo são as perguntas realizadas ao senhor(a) antes e após a operação. Este estudo segue as condições estabelecidas na Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

#### **4. POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DESTE ESTUDO**

Atualmente há mais de um milhão de pessoas vivas que tiveram derrame. Os pacientes com indicação de operação têm três vezes menos chance de vir a ter um derrame do que os não operados. O benefício da colocação do caninho para manter o fluxo sanguíneo para o lado do cérebro em que a artéria estiver sendo operada não está esclarecido, mas poderá diminuir a possibilidade de as pessoas terem derrame e alterações da memória. A avaliação do funcionamento das células do cérebro durante a operação bem como a influência dos níveis da pressão arterial e dos medicamentos usados para fazer o seu controle poderão orientar futuras técnicas para diminuir a chance de os pacientes apresentarem alterações do comportamento por sofrimento das células cerebrais.

#### **5. EXCLUSÃO DO ESTUDO**

O investigador responsável poderá excluí-lo do estudo, sem o seu consentimento, quando julgar necessário, para o melhor encaminhamento do seu caso ou se o senhor(a) não cumprir o programa estabelecido.

#### **6. DIREITO DE DESISTÊNCIA**

O(A) senhor(a) pode desistir de participar a qualquer momento. Suas decisões de não participar ou de deixar a pesquisa depois de iniciada não afetarão o atendimento médico posterior.

#### **7. SIGILO**

Todas as informações obtidas neste estudo poderão ser publicadas com finalidade científica, mantendo-se o sigilo pessoal.

#### **8. CONSENTIMENTO**

Declaro ter lido – ou me foram lidas – as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, tomo parte, voluntariamente, do presente estudo.

Porto Alegre, ..... de ..... de 200..... .

Assinatura do paciente

Assinatura da testemunha

Assinatura do pesquisador responsável

## ANEXO II

### ALTERAÇÕES HEMOMETABÓLICAS CEREBRAIS E NEUROPSIQUIÁTRICAS EM ENDARTERECTOMIA DE CARÓTIDA

Número do protocolo: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

(incluir CEP):

Fone: \_\_\_\_\_

Idade (anos): \_\_\_\_\_

Sexo: 1 ( ) masculino 2 ( ) feminino

Até que ano o senhor(a) estudou (última série concluída): \_\_\_\_\_

#### INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

##### **HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

O(A) senhor(a) tem pressão alta? 1 ( ) sim 2 ( ) não

Usa remédio para a pressão? 1 ( ) sim 2 ( ) não

Se usa remédio - qual(ais)?

1 ( ) Nifedipina (Adalat<sup>®</sup>)

2 ( ) Verapamil (Dilacoron<sup>®</sup>)

3 ( ) Propranolol<sup>®</sup>

4 ( ) Diltiazem (Balcor<sup>®</sup>)

5 ( ) Digoxina (Digital<sup>®</sup>)

6 ( ) Outros

##### **ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL PRÉVIO**

O(A) senhor(a) já teve derrame? 1 ( ) sim 2 ( ) não

Se sim, quanto tempo durou a perda de força no lado do corpo acometido (atingido)? \_\_\_\_\_

O(A) senhor(a) já teve diminuição da visão num dos olhos produzida por derrame? 1 ( ) sim 2 ( ) não

Se sim, quanto tempo durou a diminuição da visão? \_\_\_\_\_

Realizou tomografia cerebral ou ressonância magnética para investigar a presença de derrame?

1 ( ) sim 2 ( ) não

Exame realizado: \_\_\_\_\_

Há relato de isquemia no laudo do exame: 1 ( ) sim 2 ( ) não

##### **CARDIOPATIA ISQUÊMICA**

Sente dor no peito? 1 ( ) sim 2 ( ) não

A dor no peito alivia com o repouso? 1 ( ) sim 2 ( ) não

A dor se espalha para o braço e/ou para o mento (queixo)? 1 ( ) sim 2 ( ) não

Usa isordil sublingual? 1 ( ) sim 2 ( ) não

Teve infarto? 1 ( ) sim 2 ( ) não

Fez ponte de safena (revascularização do miocárdio)? 1 ( ) sim 2 ( ) não

Usa ácido acetilsalicílico (AAS)? 1 ( ) sim 2 ( ) não

Há sinais de isquemia no ECG? 1 ( ) sim 2 ( ) não

Cintilografia miocárdica ou ecocardiografia é positiva para isquemia?

1 ( ) sim 2 ( ) não 3 ( ) não realizou

**ISQUEMIA MIOCÁRDICA 1 ( ) sim 2 ( ) não**

#### **DIABETE MELITO**

Tem diabetes? 1 ( ) sim 2 ( ) não

Usa insulina? 1 ( ) sim 2 ( ) não

Usa hipoglicemiante oral? 1 ( ) sim 2 ( ) não

Controla o diabete por dieta? 1 ( ) sim 2 ( ) não

#### **TABAGISMO**

Fuma? 1 ( ) sim 2 ( ) não

Quantos cigarros por dia? 1 ( ) 1-10 cigarros/dia 2 ( ) 11-20 cigarros/dia 3 ( ) mais de 20 cigarros/dia

Se parou de fumar, fumou durante quanto tempo? \_\_\_\_\_

Há quanto tempo abandonou o tabagismo ? \_\_\_\_\_

### ANEXO III

Número do protocolo: \_\_\_\_\_ Caso: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Avaliador: \_\_\_\_\_

#### MEDIDAS DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

	tempo zero	tempo 1	tempo 2	tempo 3	tempo 4	tempo 5
<b>PAM</b>						
	<b>VARIÁVEIS</b>	<b>tempo 1</b>	<b>tempo 2</b>	<b>tempo 3</b>		
<b>V</b>						
<b>E</b>	SvHb					
<b>N</b>	lactato					
<b>O</b>	glicemia					
<b>S</b>	pH					
<b>O</b>	PvO <sub>2</sub>					
<b>A</b>						
<b>R</b>	SaHb					
<b>T</b>	lactato					
<b>E</b>	glicemia					
<b>R</b>	pH					
<b>I</b>	PaO <sub>2</sub>					
<b>A</b>	PaCO <sub>2</sub>					
<b>L</b>						
<b>TEMPERATURA</b>						
Nível de hemoglobina basal:						
*Tempo de isquemia em minutos (desde o clampeamento até o fechamento da carótida):						
Uso de vasodilatador perioperatório: 1 ( ) sim 2 ( ) não						
Uso de vasopressor perioperatório: 1 ( ) sim 2 ( ) não						

Tempo 1: antes da indução da anestesia

Tempo 2: imediatamente antes do término do desclampeamento

Tempo 3: 6 horas após o término da endarterectomia

Tempo de isquemia (desde o momento do 1º clampeamento até o fechamento da carótida)

Reintervenção 1 ( ) sim 2 ( ) não

Reintervenção por sangramento da carótida 1 ( ) sim 2 ( ) não