



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTIGO CIENTÍFICO

# Avaliação do tempo de atraso do índice bispectral na resposta à indução da anestesia: estudo observacional



Ana Leitão Ferreira <sup>a,b,\*</sup>, Joaquim Gabriel Mendes<sup>a</sup>, Catarina Sofia Nunes<sup>b,c</sup> e Pedro Amorim<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade do Porto, Faculdade de Engenharia, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Centro Hospitalar do Porto, Serviço de Anestesiologia, Centro de Investigação Clínica em Anestesiologia, Porto, Portugal

<sup>c</sup> Universidade Aberta, Departamento de Ciências e Tecnologia, Delegação do Porto, Porto, Portugal

Recebido em 27 de setembro de 2018; aceito em 3 de março de 2019  
Disponível na Internet em 29 de julho de 2019

### PALAVRAS-CHAVE

Monitor do índice bispectral;  
Profundidade da anestesia;  
Consciência;  
Tempo de atraso

### KEYWORDS

Bispectral index monitor;  
Depth of anesthesia;  
Awareness;  
Time delay

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** De acordo com o fabricante, o índice bispectral (BIS) tem um tempo de processamento de cinco a dez segundos. Estudos que avaliaram esse tempo de processamento sugeriram atrasos mais longos. Nós avaliamos o tempo de atraso na resposta do BIS.

**Métodos:** Com base em dados clínicos de 45 pacientes, calculamos a diferença entre o tempo de atraso previsto e real do índice bispectral durante um período fixo de três minutos após o momento em que o BIS caiu abaixo de 80 durante a indução da anestesia geral com propofol e remifentanil.

**Resultados:** A diferença entre o BIS previsto e real foi em média  $30,09 \pm 18,73$  segundos.

**Conclusão:** Nossos resultados sugerem que o atraso no processamento do índice bispectral pode ser muito maior do que o declarado pelo fabricante, um fato com implicações clínicas.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Evaluation of Bispectral Index time delay in response to anesthesia induction: an observational study

#### Abstract

**Background and objectives:** According to the manufacturer, the Bispectral Index (BIS) has a processing time delay of 5–10 s. Studies addressing this have suggested longer delays. We evaluated the time delay in the Bispectral Index response.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [ana.leitao.ferreira@gmail.com](mailto:ana.leitao.ferreira@gmail.com) (A.L. Ferreira).

**Methods:** Based on clinical data from 45 patients, using the difference between the predicted and the real BIS, calculated during a fixed 3 minutes period after the moment the Bispectral Index dropped below 80 during the induction of general anesthesia with propofol and remifentanyl.

**Results:** The difference between the predicted and the real BIS was in average  $30.09 \pm 18.73$  s.

**Conclusion:** Our results may be another indication that the delay in BIS processing may be much longer than stated by the manufacture, a fact with clinical implications.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

O índice bispectral (*Bispectral Index*<sup>®</sup> – BIS; Aspect Medical Systems Inc., Newton, MA) é uma ferramenta útil para avaliar a adequação do nível de hipnose durante a anestesia geral, embora limitações tenham sido descritas.<sup>1,2</sup> O índice BIS é derivado com o uso de um compósito de medidas a partir dos componentes do sinal quantitativo do eletroencefalograma (EEG), processadas mediante análise bispectral e do espectro de potência no domínio do tempo.<sup>3-5</sup> Essas medidas foram combinadas por meio de um algoritmo para aprimorar a correlação entre o EEG e os efeitos clínicos da anestesia e quantificadas com o uso do intervalo do índice BIS.<sup>3-5</sup> Esse algoritmo é proprietário, o que significa que é conhecido apenas pelo fabricante e nunca foi divulgado. O resultado final é um índice numérico que varia de 0 a 100, em que 0 é o valor associado ao EEG isoeétrico (reto) e 99 à atividade cerebral de um paciente acordado e alerta.

O índice BIS tem um atraso no tempo de processamento que, de acordo com o fabricante, é de aproximadamente 5–10s.<sup>3</sup> Porém, esses valores foram contestados. Relatos informais mostraram que cortar o sensor do BIS com uma tesoura, de modo que os sensores dos quatro eletrodos do BIS permaneçam presos à frente do paciente, mas não mais em comunicação com o monitor, resultou na exibição de um valor do BIS por mais de 10s no monitor. Essa experiência foi mostrada em um vídeo educacional postado *online* pela Universidade de Washington em Saint Louis.<sup>6</sup> Esse vídeo recebeu grande atenção e foi usado por detratores do BIS para questionar sua precisão.<sup>7</sup> Uma avaliação mais precisa de um possível atraso no processamento do BIS foi feita em estudos que usaram um EEG processado alimentado para mostrar a profundidade da anestesia nos monitores. Dois estudos que usaram esse método relataram atrasos de até 66s no BIS.<sup>8,9</sup>

Em um estudo anterior,<sup>10</sup> identificamos um tempo de atraso de aproximadamente 120s entre o sinal do BIS e o BIS modelado. Nesse estudo, o BIS modelado foi obtido de acordo com uma estrutura de modelo de interação<sup>11</sup> que relaciona os valores do BIS (efeito do fármaco) às concentrações no local de ação de propofol e remifentanyl. O tempo de atraso foi calculado com o uso da diferença entre o sinal do BIS e o BIS modelado em um valor aleatório do BIS. Concluímos que o tempo de atraso não depende apenas da dinâmica do paciente, mas também pode ser influenciado pelo tempo de processamento do BIS, que foi comprovadamente variável.<sup>8</sup>

O presente estudo teve como objetivo avaliar o tempo de atraso na resposta do BIS com base nos dados clínicos

de 45 pacientes, com o uso da diferença entre o BIS previsto e o BIS real, calculada durante um período fixo de três minutos (min) após o momento em que o BIS caiu abaixo de 80 durante a indução da anestesia geral com propofol e remifentanyl.

## Métodos

Após a aprovação da comissão de ética em pesquisa institucional e de obter as assinaturas em termos de consentimento livre e esclarecido, os pacientes adultos consecutivamente submetidos a procedimentos neurocirúrgicos de rotina foram anestesiados conforme descrito a seguir. Os critérios de exclusão foram: qualquer alteração no estado mental ou BIS < 90 antes da indução; patologia cardiovascular, renal, hepática ou respiratória significativa e obesidade (IMC > 35 kg.m<sup>-2</sup>). Foram incluídos os procedimentos feitos no período de cinco meses pelo mesmo anestesologista durante um período de cinco meses foram incluídos.

## Protocolo de aquisição dos dados

Após dar entrada na sala de cirurgia, os pacientes foram monitorados com eletrocardiograma (ECG), pressão arterial não invasiva (PA), saturação de oxigênio via oximetria de pulso (SpO<sub>2</sub>) e BIS. Após conectá-los a monitores-padrão, um cateter intravenoso foi colocado no dorso da mão e iniciou-se a infusão de uma solução eletrolítica equilibrada a 400 mL.h<sup>-1</sup> e mantida nessa taxa de infusão durante toda a cirurgia. Os pacientes foram pré-oxigenados com 100% de O<sub>2</sub> por 3 min. Nossa prática clínica para procedimentos neurocirúrgicos consiste em anestesia com propofol e opioide com um sistema de infusão alvocontrolada (*Target Controlled Infusion* – TCI). A anestesia começou com a administração de propofol a 1% (200 mL.h<sup>-1</sup>) via bomba de infusão (Asena Alaris GH). Quando o propofol atingiu o cateter venoso, o torniquete foi liberado. O nível de consciência foi avaliado a cada 10s mediante a avaliação do observador da escala de prontidão/sedação (*Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale* – OAA/S).<sup>12</sup> A perda de consciência, correspondente à ausência de resposta de abertura ocular quando o paciente é chamado pelo nome em voz alta e ao escore 3 na OAA/S, indicou a concentração do alvo de propofol e o início da infusão de remifentanyl (Asena Alaris TIVA) na concentração de 2,5 ng/mL e titulada durante a cirurgia (fig. 1). A ventilação manual foi iniciada e rocuroônio foi administrado a uma taxa de infusão de 0,6 mg.kg<sup>-1</sup>. Laringoscopia e intubação foram feitas e a

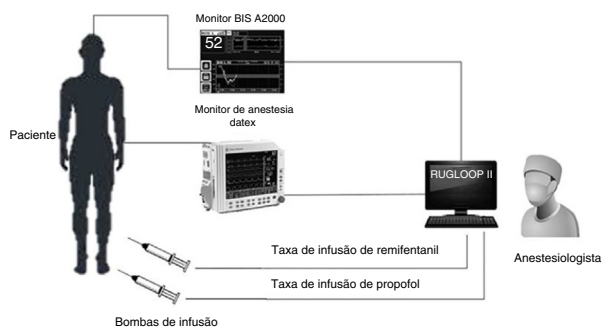


Figura 1 Planejamento da anestesia.

infusão do medicamento foi alterada de acordo com a necessidade do paciente, de modo a manter um intervalo alvo de 45–60 para o BIS e a pressão arterial média e a frequência cardíaca dentro de  $\pm 30\%$  dos respectivos valores basais.

### Modelagem do índice bispectral

Os pacientes foram monitorados com um monitor BIS A-2000XP (Aspect Medical Systems, Newton, MA), com um sensor BIS (Aspect Medical Systems) colocado na testa do paciente, de acordo com as instruções do fabricante, e um monitor AS3 Datex (Datex-Engstrom, Helsinque, Finlândia) conectado pela interface RS-232 a um PC, com o programa Rugloop II (DEMED, Temse, Bélgica) para a captura dos dados a intervalos de 5 s. O programa Rugloop II (via interface RS-232) foi usado para controlar a bomba de infusão de propofol e remifentanil e registrar os dados. As taxas de infusão de propofol e remifentanil foram registradas junto da resposta do BIS.

Para modelar a resposta do BIS, o próprio efeito do fármaco também deve ser modelado. Dessa forma, o seu comportamento no corpo humano foi modelado considerando três fases: a farmacocinética (dose infundida para concentração plasmática), a farmacodinâmica (concentração plasmática para concentração no local de ação) e a de tradução entre a concentração no local de ação e o efeito mensurável (BIS). A estrutura geral do modelo é mostrada no diagrama de bloco da [fig. 2](#). As taxas de infusão foram usadas para calcular a concentração no plasma e no local de ação de ambos os fármacos com o uso de dois modelos de PKD. Os parâmetros PKD de Schnider<sup>13</sup> foram usados para o propofol e os parâmetros de Minto<sup>14,15</sup> para o remifentanil. Bruhn et al.<sup>16</sup> apresentaram uma estrutura de modelo de interação para relacionar os valores dos parâmetros do EEG (inclusive o BIS) ao efeito das concentrações de propofol e remifentanil. Os resultados para essas modulações já foram publicados.<sup>10</sup>

### Cálculo do tempo de atraso do BIS

O tempo de atraso do BIS para cada paciente foi calculado como a média das diferenças entre a resposta prevista do modelo farmacodinâmico e o sinal real do BIS para o paciente, medida a partir da primeira queda do sinal do BIS abaixo de 80 até o momento em que ambos os sinais se cruzam (Caso 1). Na primeira etapa do procedimento cirúrgico, onde apenas o propofol é administrado, associa-se um decréscimo característico na função modelada do BIS. No momento em que a infusão de propofol é interrompida e a de remifentanil é iniciada, o BIS modelado altera seu comportamento para se ajustar à interação entre os dois fármacos. Um valor BIS de 80 é um limiar padrão no qual o efeito hipnótico foi claramente iniciado, mas o paciente ainda está consciente.

Para os casos em que a interceptação não ocorreu (Caso 2), o desfecho foi definido como 5 min após o início da indução anestésica. Esse limite de tempo foi selecionado por ser um instante antes da fase de manutenção, no qual o valor real do BIS é estável.

Também consideramos os casos em que ambos, BIS modelado e BIS real, quase se sobrepõem (Caso 3).

### Análise de dados

O cálculo do tamanho da amostra foi feito considerando os resultados previamente obtidos (tempo de atraso  $0,63 \pm 0,28$  min)<sup>10</sup> versus o tempo de processamento do monitor BIS de 10s (ou 0,17 min), com 95% de potência,  $\alpha = 0,1$  (teste *t* pareado para o tamanho da amostra, StatsDirect V3). Um tamanho amostral mínimo de 41 pares/pacientes foi obtido. Considerando uma taxa de exclusão de 10%, o tamanho final da amostra foi estabelecido em 45 pacientes.

A distribuição dos dados foi expressa em média  $\pm$  DP. A análise estatística foi feita com os programas Matlab 2014 (Mathworks, Inc., Natick, MA) e IBM SPSS Statistics (IBM Corporation, NY). Um valor de *p* inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

### Resultados

Foram incluídos neste estudo 45 pacientes neurocirúrgicos. Os dados demográficos para os 45 pacientes foram:  $51 \pm 15$  anos (mínimo e máximo, 20 e 79, respectivamente),  $70 \pm 13$  kg,  $163 \pm 9$  cm, 17 homens e 28 mulheres.

As concentrações de propofol e remifentanil no local de ação para cada paciente durante os primeiros 15 min da indução anestésica estão ilustradas na [fig. 3A](#). A perda de consciência, representada como o momento em que o

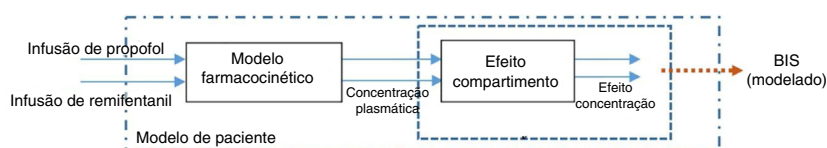
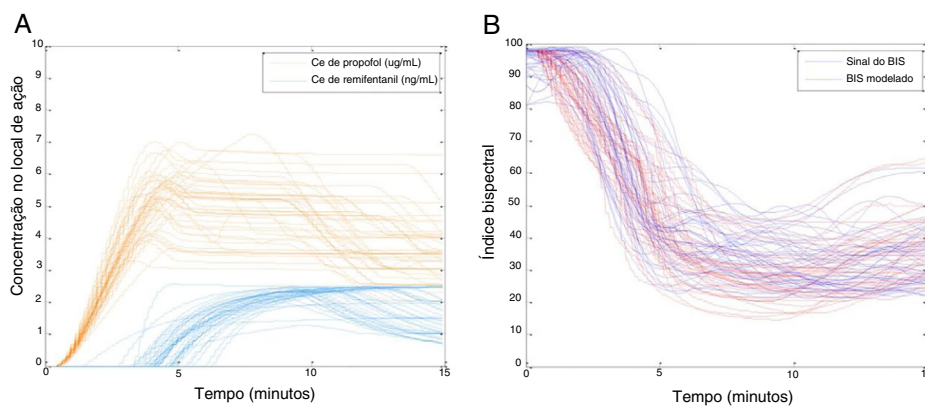
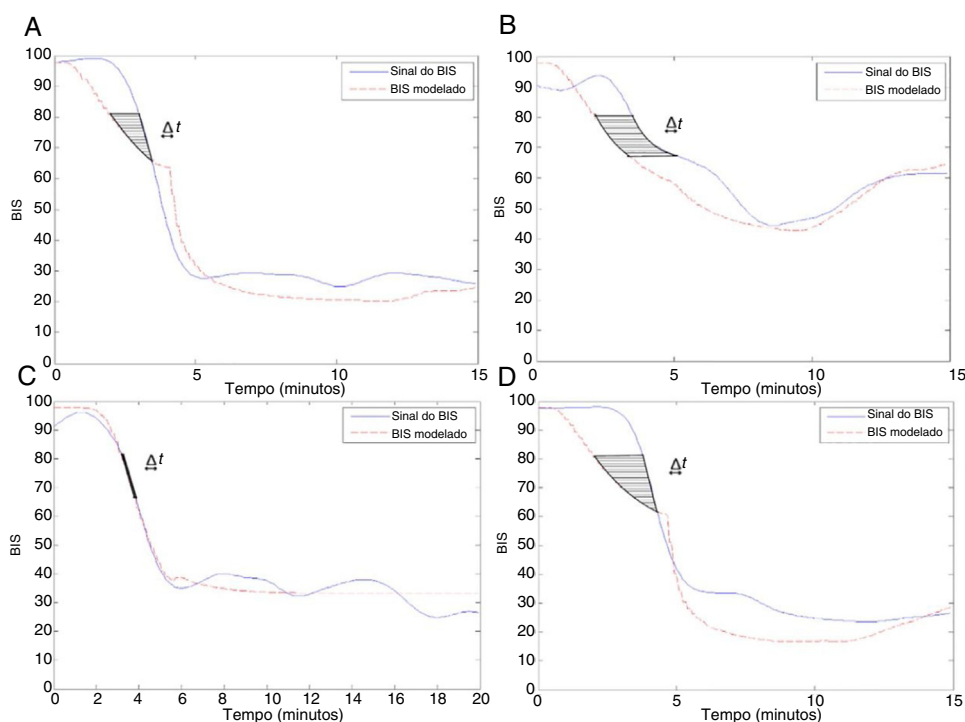


Figura 2 Diagrama de bloco da modulação do BIS.



**Figura 3** Resultados dos dados dos 45 pacientes: (A) concentração de propofol e remifentanil no local de ação para cada paciente durante os primeiros 15 min de indução da anestesia; (B) valores reais versus modelados do BIS.



**Figura 4** Tempo de atraso ( $\Delta t$ ) entre o BIS real e o modelado para: (A) paciente n° 5; (B) paciente n° 19; (C) paciente n° 22 e (D) paciente n° 27.

remifentanil começou a ser administrado, ocorreu dentro de 15 min em todos os pacientes.

Os valores do BIS extraídos do programa Rugloop® e os valores do BIS modelado para cada paciente durante os primeiros 15 min da indução anestésica são apresentados na [fig. 3B](#). Há um tempo de atraso entre os sinais do BIS real e do BIS modelado; isto é, o modelo prevê as respostas do BIS mais cedo do que realmente acontecem.

A [fig. 4](#) apresenta o tempo de atraso do BIS ( $\Delta t$ ) para quatro pacientes. Como observável a partir do comportamento comparativo do BIS real e do BIS modelado, existem três grupos principais de resultados neste estudo. A maioria dos casos registrados ( $n = 40$ ) se encaixa nas figuras 4 A e 4 D, nas quais os sinais se interceptam. Na [fig. 4B](#) são apresentados os dados de um paciente que os sinais do BIS real e do BIS

modelado não se interceptaram. No total foram cinco casos similares à [fig. 4C](#), em que o BIS modelado e o real quase se sobrepuseram ( $n = 2$ ), resultaram em quase nenhum tempo de atraso (em geral inferior a 5 s).

A [fig. 5](#) apresenta o tempo de atraso entre o sinal do BIS e o BIS previsto para cada paciente.

O tempo de atraso foi de  $30,09 \pm 18,73s$  ( $0,50 \pm 0,31$  min) e há apenas dois casos nos quais o atraso foi de fato inferior a 10s (4,7 e 5,3 s) para os pacientes 22 e 25, respectivamente.

## Discussão

Com a exceção de um monitor, todos os monitores de profundidade da anestesia atualmente aprovados usam índices

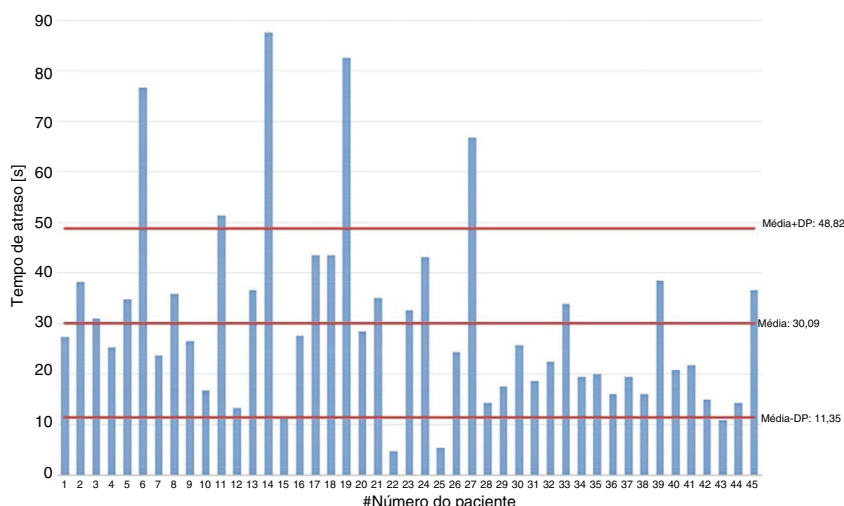


Figura 5 Tempo de atraso ( $\Delta t$ ) entre o BIS real e o modelado para todos os pacientes.

derivados do EEG.<sup>17</sup> Como o EEG é um sinal complexo, o cálculo de um índice derivado após a análise processada é demorado, que resulta em algum tempo de atraso no processamento. Clinicamente, a existência desse atraso é relevante. O monitor BIS adiciona um tempo de atraso variável para exibir o valor do índice BIS que, em nosso estudo, foi sugerido como  $30,09 \pm 18,73s$ . Esse tempo de atraso foi calculado a partir dos dados de 45 pacientes entre 20 e 79 anos. Purdon et al.<sup>18</sup> descreveram alterações significativas dependentes da idade nas características dos efeitos da anestesia no EEG com o aumento da idade; no entanto, o valor do índice bispectral do monitor BIS é validado para o uso clínico independente da idade. Além disso, não há na literatura, ou por parte do fabricante, indicação de que o índice baseado em EEG seja influenciado pela idade.

A significância de um possível atraso no índice do BIS pode ser ilustrada pelo fato de que um paciente sob anestesia geral poderia receber um estímulo nocivo (a incisão da pele, por exemplo) enquanto o monitor de profundidade da anestesia continuaria a exibir um valor compatível com anestesia adequada. No momento em que o anestesiológico foi alertado por um aumento no valor do índice, o paciente já poderia ter sofrido dor e trauma psicológico, que resultaria em um caso de consciência intraoperatória. A consciência sob anestesia geral, embora pouco frequente, é uma preocupação significativa para os pacientes. Pode ser devastadora e associada a transtornos de estresse pós-traumático.<sup>19,20</sup> O índice BIS foi inicialmente introduzido com o objetivo de prevenir a conscientização e demonstrar sua eficácia em fazê-lo.<sup>21,22</sup> O tempo necessário para que ocorra a conscientização com um valor do BIS acima de 60 ainda é desconhecido, mas há relatos de que são necessários pelo menos 5 min com um BIS acima de 60 para que ocorra a consciência com recordação.<sup>21,23</sup> Curiosamente, um grande ensaio randômico feito para avaliar o BIS na prevenção de consciência relatou dois casos de pacientes que desenvolveram consciência.<sup>21</sup> Em ambos os casos, uma leitura do BIS com valor superior a 60 ocorreu e a duração foi de 5 e 9 min, respectivamente.<sup>21</sup> Com base nesses dados, parece bastante improvável que o possível tempo de atraso sugerido por nossos resultados ( $30,09 \pm 18,73s$ ) seria suficiente para

o desenvolvimento de consciência com recordação; porém, não há como ter certeza disso e, idealmente, os monitores de profundidade da anestesia não deviam ter atraso.

Se um atraso na exibição de um valor alto do BIS (acima de 60) pode aumentar o risco de conscientização, um atraso na exibição de um valor baixo do BIS (abaixo de 45) também pode ter implicações clínicas. Os pacientes com um valor BIS abaixo de 40 durante pelo menos 5 min apresentaram uma razão de risco de morte de 1,41 em quatro anos de acompanhamento, comparados aos pacientes cujo BIS esteve sempre acima de 40.<sup>24</sup> Além disso, o tempo cumulativo com um valor BIS abaixo de 45 mostrou estar independentemente associado à mortalidade em um ano após a cirurgia.<sup>25,26</sup> Portanto, pode-se supor que a ocorrência de períodos de tempo cumulativo não detectados com o BIS abaixo de 45 ou 40 poderia afetar adversamente o resultado do paciente. Isso pode de fato acontecer como resultado da soma de vários períodos de tempo com um valor baixo do BIS não detectado devido a um atraso no seu processamento.

Portanto, é importante que o clínico seja informado sobre o tempo exato de atraso no processamento dos índices de profundidade da anestesia. Sempre houve interesse por parte da comunidade de pesquisa em anestesiologia em investigar o tempo de atraso para diferentes monitores. No entanto, poucos estudos foram feitos na tentativa de medir objetivamente o tempo de atraso no processamento. A razão se deve ao fato de não ser fácil desenvolver uma ferramenta ou projetar um método capaz de medir com precisão o atraso. No estudo feito por Pilge et al.<sup>9</sup> com sinais de EEG gerados artificialmente, o tempo de atraso para detectar a transição de "anestesia geral" para "acordado" foi de 30s, alguns casos mostraram um atraso de até 66s (para diminuir os valores do índice). A resposta mais rápida do BIS foi observada na transição de "acordado" (BIS 98) para "anestesia geral" (BIS 52), com um atraso de 14s.<sup>9</sup> Esse estudo recebeu críticas por ter analisado sinais de EEG gerados por computador, e não sinais brutos reais de EEG. Um estudo subsequente dos mesmos pesquisadores tentou reverter essa crítica ao analisar os registros de EEG real dos pacientes submetidos à anestesia.<sup>8</sup> O atraso calculado para o BIS foi idêntico aos 60s relatados no primeiro estudo. A simulação de uma



reação súbita de acordar, que alterou o sinal de entrada de "anestesia geral" para "BIS acordado", mostrou um atraso de 25s.<sup>8</sup> Ambos os estudos desses autores também examinaram o atraso no processamento de outros monitores, encontraram tempos de atraso no processamento para os monitores Cerebral State® (Danmeter, Odense, Dinamarca) e Narcotrend® (versão 4.0, MonitorTechnik, Bad Bramstedt, Alemanha).

Os resultados do nosso estudo sugerem a existência de um atraso maior do que o declarado pelo fabricante no processamento do índice do BIS, mas corroboram os resultados dos estudos anteriores que avaliaram esse atraso.<sup>8-10</sup> Nossos resultados também destacam a importância de confiar na observação das ondas do EEG exibidas em tempo real. Além disso, alguém pode dizer que o tempo de atraso sugerido por nós pode estar relacionado ao fato de que o modelo farmacocinético (ke0) não prediz corretamente o efeito/atraso na concentração ou que pode ser devido à variabilidade entre os pacientes, que pode ser maior do que a esperado.

Pesquisas adicionais para descobrir a influência da taxa de supressão no tempo de atraso do BIS também merecem um estudo detalhado. Além disso, essas pesquisas devem avaliar o efeito de alterar o ke0 do modelo PKD para 0,21 na estimativa do local de ação alvo e das concentrações plasmáticas. O tempo de atraso em outro efeito mensurável, como a entropia de estado (*State Entropy* - SE) do EEG, também pode fornecer informações complementares.

## Financiamento

Não houve financiamento para este estudo. SFRH/BD/98915/2013 e UID/SEM/50022/2013.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

A.L. Ferreira gostaria de agradecer o apoio da Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT), Portugal, no âmbito do programa de doutoramento SFRH/BD/98915/2013. C.S. Nunes gostaria de agradecer o apoio da FCT no âmbito do projeto FCT-UID/SEM/50022/2013.

## Referências

- Lobo FA, Schraag S. Limitations of anaesthesia depth monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24:657-64.
- Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg*. 2005;101:765-73.
- Covidien. [Online]. Disponível: <http://www.covidien.com/rms/brands/BIS>.
- Nunes RR, Chaves IM, de Alencar JC, et al. Bispectral index and other processed parameters of electroencephalogram: an update. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62:105-17.
- Rampil JJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*. 1998;89:980-1002.
- Dryden J. Preventing memories of surgery 2011. [Online]. Disponível: <https://www.youtube.com/watch?v=fHakVSYOym8>.
- Lang J. *Awakening Atl.*; 2013.
- Zanner R, Pilge S, Kochs EF, et al. Time delay of electroencephalogram index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and Narcotrend indices using perioperatively recorded electroencephalographic signals. *Br J Anaesth*. 2009;103:394-9.
- Pilge S, Zanner R, Schneider G, et al. Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and narcotrend indices. *Anesthesiology*. 2006;104:488-94.
- Ferreira ALL, Nunes CS, Gabriel J, et al. The influence of two different drug infusion profiles on the pharmacodynamics model performance. In: Jaffray D, editor. *World congress on medical physics and biomedical engineering*, June 7-12, 51. Toronto, Canada: IFMBE Proceedings; 2015. p. 874-80.
- Minto CF, Schnider TW, Short TG, et al. Response surface model for anesthetic drug interactions. *Anesthesiology*. 2000;92:1603-16.
- Chernik DA, Gillings D, Laine H, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10:244-51.
- Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*. 1998;88:1170-82.
- Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology*. 1997;86:10-23.
- Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology*. 1997;86:24-33.
- Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, et al. Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during coadministration of propofol and remifentanyl. *Anesthesiology*. 2003;98:621-7.
- Shepherd J, Jones J, Frampton GK, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of depth of anaesthesia monitoring (E-Entropy, Bispectral Index and Narcotrend): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2013;17:1-124.
- Purdon PL, Pavone KJ, Akeju O, et al. The Ageing Brain: age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2015;115:i46-57.
- Myles PS, Williams DL, Hendrata M, et al. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth*. 2000;84:6-10.
- Leslie K, Chan MTV, Myles PS, et al. Posttraumatic stress disorder in aware patients from the B-Aware trial. *Anesth Analg*. 2010;110:823-8.
- Myles PS, Leslie K, McNeil J, et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1757-63.
- Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20:81-99.
- Luginbühl M, Schnider TW. Detection of awareness with the bispectral index: two case reports. *Anesthesiology*. 2002;96:241-3.
- Leslie K, Myles PS, Forbes A, et al. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg*. 2010;110:816-22.
- Kertai MD, Pal N, Palanca BJA, et al. Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the b-unaware trial. *Anesthesiology*. 2010;112:1116-27.
- Lindholm M-L, Träff S, Granath F, et al. Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth Analg*. 2009;108:508-12.