



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Anestesiologia e Reanimação

A Técnica Anestésica como Potencial Fator de Risco para o Desenvolvimento de Disfunção Cognitiva Pós-operatória

Mónica Baptista Lopes

junho'2018



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Anestesiologia e Reanimação

A Técnica Anestésica como Potencial Fator de Risco para o Desenvolvimento de Disfunção Cognitiva Pós-operatória

Mónica Baptista Lopes

Orientado por:

Dr^a Ana Margarida da Silva Canas Ramalheiro Proença dos Santos

junho'2018

Resumo

A Disfunção Cognitiva Pós-Operatória (DCPO) é uma síndrome clínica definida pela diminuição da capacidade cognitiva *de novo*, após uma intervenção cirúrgica e/ou anestésica. O seu diagnóstico requer a realização de avaliações neurocognitivas seriadas no período peri-operatório, não existindo até agora um consenso relativamente a que testes devem ser utilizados, pelo que se trata de uma entidade ainda sem critérios de diagnóstico.

Apesar de não se conhecer a sua incidência exata, prevê-se que seja uma patologia cada vez mais frequente, pelo que o estudo dos fatores de risco tornou-se uma prioridade, de forma a identificar eventuais medidas de prevenção e até terapêutica.

O fator de risco não modificável mais importante é a idade avançada, mas têm sido descritos outros fatores com importância nos períodos pré, intra e pós-operatório. Um destes fatores é a técnica anestésica, pelo que a seguinte dissertação propõe rever a informação existente até à data relativamente a esta potencial relação de risco.

Os estudos analisados apresentam resultados contraditórios, não sendo possível concluir de forma inequívoca que a técnica anestésica influencia o risco de desenvolvimento de DCPO.

Palavras-chave: Disfunção Cognitiva Pós-operatória, idoso, anestesia, *delirium* pós-operatório.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) is a syndrome defined by a decline in cognitive abilities, with recent onset after a surgical and/or anaesthetic intervention. Its diagnosis requires the application of series of neurocognitive tests in the perioperative period. However, there isn't so far a consensus on which tests should be used to complete this evaluation and, therefore, this is a clinical entity with no diagnostic criteria so far.

Although its exact incidence is still unknown, it is predicted that POCD becomes a more frequent complication. Thus, the identification of its risk factors is a priority, as means of reaching possible targets for preventive or even therapeutic strategies.

The most important non modifiable risk factor is advanced age, but other factors have also been described, with special impact on either the pre, intra or postoperative periods. One of these factors is the anaesthetic technique and the present work's aim was to review the existing data regarding this potential association.

The studies analysed seem to have contradictory results, making it impossible to conclude unequivocally that anaesthesia has an influence on the risk of development of POCD.

Key words: *Postoperative cognitive dysfunction, elderly, anesthesia, postoperative delirium.*

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Introdução	6
1. Disfunção Cognitiva Pós-Operatória (DCPO) – Definição e Conceitos Gerais	7
2. Fisiopatologia	10
3. Fatores de risco	12
3.1. Fatores de Risco Pré-operatórios	12
3.2. Fatores de Risco Intra-operatórios	14
3.3. Fatores de Risco Pós-operatórios	23
4. Intervenção	25
Conclusão	27
Agradecimentos	29
Quadros e Figuras	30
Bibliografia	40

Introdução

A Disfunção Cognitiva Pós-Operatória (DCPO) é uma síndrome clínica definida pela diminuição da capacidade cognitiva *de novo*, após uma intervenção cirúrgica e/ou anestésica [1]. O seu diagnóstico implica a realização e comparação de avaliações neurocognitivas seriadas no pré e pós-operatório, não existindo consenso relativamente aos testes e parâmetros a usar nesta avaliação, pelo que se trata de uma entidade ainda sem critérios de diagnóstico [2].

Apesar disto, trata-se de uma síndrome claramente identificada e reconhecida, sendo previsível o aumento da sua incidência no futuro, devido ao aumento do número de intervenções cirúrgicas na população idosa com mais comorbilidades, por um lado, e maior taxa de sobrevivência às técnicas anestésicas, cada vez mais seguras, por outro [1].

Não se conhecem ainda os mecanismos fisiopatológicos que estão na base desta entidade, pelo que, até agora, não foi possível estabelecer estratégias terapêuticas eficazes na reversão desta deterioração cognitiva [3]. Neste sentido, a identificação de fatores de risco tornou-se uma prioridade, como forma de medida profilática.

O fator de risco mais importante é a idade avançada [4], classicamente associada ao conceito de fragilidade e, conseqüentemente, a uma menor reserva cognitiva [5]. Adicionalmente estão descritos outros fatores de risco no período peri-operatório.

Dentro dos fatores de risco com impacto no período intra-operatório, a técnica anestésica tem sido uma variável frequentemente estudada, não só por parecer estabelecer uma relação causal, ainda que parcial, com o desenvolvimento de DCPO, mas também por ser um fator relativamente passível de ser modificado, ou seja, um possível alvo de intervenção [6, 7, 8].

Assim, o que se pretende na seguinte dissertação é rever a informação disponível até à data acerca da relação entre o desenvolvimento de Distúrbio Cognitivo Pós-Operatório e a técnica anestésica utilizada, com o objetivo de aferir o potencial da mesma como forma de intervenção na diminuição do risco de desenvolvimento desta alteração cognitiva.

1. Disfunção Cognitiva Pós-Operatória (DCPO) – Definição e Conceitos Gerais

A Disfunção Cognitiva Pós-Operatória (DCPO) define-se como uma diminuição da capacidade cognitiva, mais ou menos persistente, que surge após uma intervenção cirúrgica [1, 8, 9]. Assim, o seu diagnóstico assenta na diminuição da performance numa série de testes neurofisiológicos realizados no período pós-operatório, quando comparados com os resultados dos mesmos obtidos na avaliação pré-anestésica [2, 8].

As manifestações desta síndrome podem ser ligeiras, podendo ou não ser detetadas pelo próprio doente [10]. Predominam geralmente alterações da memória e diminuição do desempenho noutras atividades intelectuais, nomeadamente capacidade de aprendizagem, planificação e organização, atenção, velocidade de processamento de informação e ainda alterações da linguagem [1, 11]. No entanto, nem todas estas alterações estão presentes em todos os doentes, observando-se uma importante variação interindividual [9].

Como já referido, a DCPO manifesta-se no período pós-operatório, mas geralmente não imediatamente após a cirurgia [12, 13]. Alguns autores utilizam os termos DCPO precoce e tardia (ou a curto e longo-prazo) referindo-se às alterações cognitivas que se instalam até à primeira semana ou depois dos primeiros 3 meses após a cirurgia, respetivamente [8, 14]. Esta divisão parece ser importante, por um lado porque a incidência desta síndrome tende a diminuir ao longo do tempo e, por outro, porque determinados fatores de risco parecem ter mais influência a curto ou a longo prazo [8].

As manifestações da DCPO surgem de forma mais rápida que as alterações relacionadas com o normal declínio cognitivo associado à idade avançada [2], sendo habitualmente autolimitadas, regredindo espontaneamente dias a meses após a sua instalação [1, 15, 16]. Não obstante, alguns autores afirmam que a definição desta síndrome implica a manutenção da mesma durante períodos prolongados, por vezes até permanentemente, ainda que com manifestações mais ligeiras [4, 9, 17, 18]. Assim, tendo em conta este padrão de evolução variável, é difícil prever a nível individual quanto tempo se manterá a deterioração cognitiva característica desta síndrome [2].

Independentemente disto, sabe-se que se trata de uma entidade de início mais tardio e com uma duração mais prolongada que o *delirium* pós-operatório [13, 19]. Este define-se como sendo um distúrbio da consciência transitório e flutuante, com instalação precoce no período pós-operatório [12], com critérios de diagnóstico bem definidos e que

dispensam uma avaliação neurofisiológica formal anterior à intervenção cirúrgica [2], sendo totalmente reversível [19].

A DCPO deve ser encarada como um diagnóstico de exclusão [13], devendo o seu diagnóstico diferencial passar, em primeiro lugar, pela exclusão de patologias orgânicas frequentes no período peri-operatório que podem evoluir com quadros semelhantes de deterioração da capacidade cognitiva: infecções latentes, intoxicação por fármacos, hipoglicémia ou distúrbios hidroeletrolíticos [20]. Numa segunda abordagem, há que considerar outras entidades com diminuição da função cognitiva com possível agravamento no pós-operatório como, por exemplo, o supracitado *delirium* pós-operatório, a demência ou a crise acinéctica [1]. De notar que todas estas entidades podem coexistir, o que poderá dificultar e atrasar o diagnóstico de cada uma delas [19].

Quanto ao diagnóstico propriamente dito da DCPO, este constitui ainda um grande desafio, não existindo critérios formais estabelecidos. Como já referido, o diagnóstico desta síndrome baseia-se na realização de testes psicométricos para avaliar a capacidade cognitiva, tanto antes como depois do ato anestésico/cirúrgico [1, 8, 13, 21].

Atualmente, não existe um consenso relativamente aos testes que devem ser utilizados para levar a cabo esta avaliação, bem como que critérios devem determinar uma diminuição significativa da performance cognitiva, tendo em conta os resultados obtidos [8, 22]. Resumindo, não existe ainda uma definição objetiva de DCPO que seja universalmente aceite [8, 21, 22].

O somatório de todos estes fatores, aliado ao facto de a própria avaliação neuropsicológica ser difícil de levar a cabo fora do contexto da investigação, isto é, na prática clínica [2], dificultam a comparação e extrapolação de dados obtidos na investigação e, portanto, tornam difícil alcançar um consenso relativamente à fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e prevenção desta síndrome [2, 22, 23].

Uma das principais consequências desta realidade é a incapacidade de determinar a incidência e prevalência desta entidade, cuja importância é variável consoante os autores [21, 22]. O próprio facto de se tratar de uma síndrome que tende a melhorar com o tempo [1, 15, 16], obriga a que a sua incidência seja determinada tendo em conta o período de tempo que passou desde que foi realizada a cirurgia. Neste sentido, a inexistência de consulta de

follow-up pós-anestésico, é mais um obstáculo à determinação da incidência e prevalência da DCPO [8].

Contudo, com a informação disponível atualmente, pode concluir-se que se trata de uma complicação pós-operatória importante, podendo o seu impacto aumentar, dado o envelhecimento geral da população, o aumento de comorbilidades e, portanto, a maior necessidade de procedimentos anestésicos e cirúrgicos [1].

A importância da DCPO assenta não só no aumento da sua incidência, mas também na morbi-mortalidade que se associa [7]. A ocorrência desta síndrome aumenta a duração do tempo de internamento [24, 25] - com todas as possíveis complicações daí decorrentes - e, conseqüentemente, os custos em saúde associados. A longo prazo, relaciona-se com uma diminuição acentuada da capacidade de realização de atividades da vida diária, com perda da independência e reforma precoce [7, 26]. No limite, associa-se a um aumento da mortalidade tanto a curto como a longo prazo [26, 27].

2. Fisiopatologia

Desconhecem-se os mecanismos exatos que estão na origem da DCPO, sugerindo-se até que aqueles que promovem o desenvolvimento da mesma numa fase mais precoce não sejam os mesmos associados à sua manifestação tardia ou manutenção a longo prazo [24]. Atualmente propõem-se várias hipóteses para explicar as alterações clínicas associadas a esta síndrome, muito provavelmente de etiologia multifatorial [3], sendo que grande parte da investigação realizada nesta vertente se baseia em estudos *in vitro* ou *in vivo* em modelos animais [2].

Parece haver evidência suficiente para assumir a existência de algum grau de lesão cerebral nos doentes que sofrem DCPO. Aparentemente, a manifestação - e até a gravidade e duração [25] - desta disfunção associam-se a um aumento das concentrações séricas de proteína S100 β e *neuron-specific enolase* (NSE), ambos biomarcadores de lesão cerebral já utilizados noutros contextos [4, 11, 18, 25, 28]. A importância desta relação prende-se não só com a determinação da fisiopatologia da DCPO, mas também com a possibilidade de utilização destes marcadores no diagnóstico precoce da mesma [25]. Contudo, a demonstração da associação entre o aumento de cada um destes parâmetros isoladamente e o desenvolvimento de DCPO não é consistente em todos os estudos realizados [11, 25, 28], tendo sido proposta a utilização dos dois em conjunto, mas sendo necessários mais estudos para confirmar esta hipótese [25].

O mecanismo referido com maior frequência é o aumento da atividade neuroinflamatória no período peri-operatório [18, 20, 29]. Vários estudos corroboram esta hipótese, verificando uma associação entre a ocorrência de DCPO e o aumento dos níveis séricos e/ou no líquido cefalo-raquidiano de biomarcadores inflamatórios, nomeadamente proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) ou fator de necrose tumoral α (TNF- α) [11, 18, 28, 30]. Hong *et al.*, descrevem inclusivamente uma associação entre o aumento da temperatura corporal, eventualmente como consequência de estado inflamatório sistémico, e a ocorrência de DCPO [31]. Por sua vez, Krenk *et al.*, propõem que não só a amplitude, mas também a duração do aumento destes marcadores clínicos e analíticos de inflamação têm importância no desenvolvimento desta entidade [3]. Adicionalmente, estão descritas alterações fisiológicas nas células da microglia de doentes idosos que as tornam mais sensíveis a estímulos inflamatórios [9], o que pode justificar que este seja o principal grupo de risco para o desenvolvimento de DCPO, como se verá adiante. Não obstante, nem todos os estudos realizados demonstram estas associações de forma

inequívoca ^[11, 20] e, independentemente disso, a informação existente não permite assegurar que a atividade inflamatória excessiva verificada é, de facto, causa da DCPO e não consequência da lesão tecidual que estará eventualmente na base desta síndrome ^[20, 28].

Um outro mecanismo de lesão proposto é a ocorrência de isquémia cerebral secundária a uma disfunção temporária da autorregulação cerebral no intraoperatório, isto é, da manutenção do aporte sanguíneo contínuo independentemente da pressão de perfusão cerebral (PPC) ^[11, 25, 32, 33]. A hiperventilação, a hipotensão ou a ocorrência de microêmbolos cerebrais foram propostas como eventuais causas na base desta incapacidade temporária de autorregulação ^[20], não se conseguindo, no entanto, demonstrar esta relação de forma inequívoca ^[3].

Alterações na neurotransmissão colinérgica ^[34], neurotoxicidade induzida pelos fármacos administrados no período peri-operatório ^[35], disfunção da barreira hematoencefálica ^[25], desregulação endócrina e metabólica secundária ao stress cirúrgico, alterações do ritmo circadiano inerentes ao período de internamento ^[36] e até fatores genéticos ^[12, 34] têm sido, entre outros, propostos como intervenientes importantes na fisiopatologia da DCPO, não havendo ainda evidência suficiente que permita estabelecer uma relação causal inquestionável entre os mesmos e esta entidade clínica.

3. Fatores de risco

Os fatores de risco associados a esta entidade podem ser classificados de várias formas: em modificáveis e não modificáveis [1, 2], predisponentes e precipitantes [37] ou pré, intra ou pós-operatórios, podendo haver alguma sobreposição entre estas classificações arbitrárias. Assim, de um modo geral, as condicionantes de risco que se manifestam no período pré-operatório correspondem a fatores predisponentes inerentes ao próprio doente e, portanto, não modificáveis. Inversamente, os que se manifestam nos períodos intra e pós-operatório são geralmente iatrogénicos, precipitando a ocorrência de DCPO e, portanto, pelo menos parcialmente, modificáveis.

Nesta dissertação optou-se por abordar os vários fatores de risco descritos na literatura tendo em conta a sua importância no período pré, intra ou pós-operatório.

3.1. Fatores de Risco Pré-operatórios

A DCPO é uma síndrome que se pode manifestar em qualquer doente submetido a cirurgia, independentemente da sua idade [16]. Contudo, o único fator de risco consistentemente verificado nos vários estudos realizados é a idade avançada, nomeadamente superior a 60 anos [1, 2, 3, 4, 7, 23]. Na realidade, Moller *et al.*, verificaram que este era o único fator de risco inequivocamente associado ao desenvolvimento de DCPO a longo prazo [7].

Foram encontradas várias explicações para justificar a relevância desta associação, sendo introduzido neste contexto o conceito de “doente frágil”, característico dos doentes idosos [2, 12, 19]. Esta fragilidade manifesta-se através de uma diminuição da reserva fisiológica, isto é, de uma menor capacidade de reação às alterações inerentes ao stress provocado pela intervenção anestésico-cirúrgica [12, 19]. As alterações de farmacocinética e farmacodinâmica verificadas com o normal processo de envelhecimento (redução da *clearance* hepática e renal, modificação da sensibilidade farmacológica, aumento do tempo de semivida de alguns fármacos [12]) são um mecanismo importante desta diminuição de reserva fisiológica, justificando um ajuste da dose de determinados fármacos à idade do doente [38].

Por outro lado, também a diminuição da reserva cognitiva é característica da fragilidade já mencionada [19]. Esta define-se como uma redução da capacidade de

resposta a insultos neuropatológicos tendo em conta uma diminuição prévia do nível basal de funcionamento cerebral [5], verificando-se particularmente nos doentes idosos. Por esta razão, o estado neuroinflamatório já descrito na fisiopatologia desta síndrome poderá ser potencialmente mais deletério para estes indivíduos [9]. Mais recentemente, sugeriu-se que o prolongamento do tempo de recuperação cognitiva característico dos idosos poderia justificar as taxas elevadas de DCPO encontradas nesta faixa etária [3, 39].

Não obstante, a diminuição da reserva cognitiva não é exclusiva do processo de envelhecimento, havendo outras condições – patológicas ou não – que se associam à mesma e, por isso, são também descritas como fatores de risco para o desenvolvimento de DCPO [9]. Deste modo, qualquer disfunção cognitiva de base, ainda que ligeira [17], representa não só um fator de risco independente para o desenvolvimento de disfunção cognitiva mais grave a longo prazo [19], mas também parece ser um fator preditor de manifestação de DCPO [5, 40]. Assim, entre outros, a ocorrência de DCPO numa cirurgia anterior [12, 24] ou DCPO precoce [16, 41] parecem corresponder a um maior risco de manifestação ou manutenção desta disfunção a longo prazo, ainda que esta associação não tenha sido demonstrada em todos os estudos realizados [14]. Também a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVC) prévios, mesmo que assintomáticos [29], e o uso de benzodiazepinas ou de fármacos anticolinérgicos no período pré-operatório [7, 38] foram descritos como fatores de risco para a ocorrência desta síndrome.

Ainda relativamente à reserva cognitiva mencionada, um nível educacional mais elevado parece ser um bom indicador da preservação da mesma [5] e, como tal, é descrito como um fator protetor para a ocorrência de DCPO [1, 13, 17, 31], particularmente a longo prazo [41], verificando-se uma diminuição de risco de cerca de 10% por cada ano de estudos [5]. Curiosamente, muito embora seja descrita esta relação inversa, não corroborada por todos os estudos realizados [26], não há qualquer evidência que um nível educacional mais baixo seja um fator predisponente para o desenvolvimento de DCPO [23, 29].

A existência de evidência de patologia cardíaca prévia ou de fatores de risco cardiovasculares – como síndrome metabólica [27, 42], hipertensão arterial [7, 43], diabetes *mellitus* [1, 44, 45] ou aterosclerose documentada [45] –, ainda que sob terapêutica, têm sido propostos como fatores de risco para a ocorrência de DCPO [1], muito embora esta associação não tenha sido evidente em todos os estudos realizados [6, 7, 43].

Por último, devem ser tidas em conta algumas características inerentes à própria intervenção anestésica e cirúrgica. Estudos mais antigos referiam que um doente submetido a uma cirurgia cardíaca (*versus* não cardíaca) teria um maior risco de desenvolver DCPO [2, 6, 24]. Mais recentemente, é o facto de se tratar de uma cirurgia maior que é considerado um fator de risco para a ocorrência deste distúrbio a longo prazo de forma mais uniforme [3, 4, 6, 7, 12, 46], já que esta se trata, à partida, de uma intervenção mais complexa, de maior duração, correspondendo a um maior stress cirúrgico e, eventualmente, a mais complicações no período peri-operatório. De acordo com isto, também uma maior duração da anestesia (superior a 120 minutos) se associa a uma maior incidência de DCPO [4, 7, 36, 46]. Adicionalmente, cirurgias não eletivas [7] e segundos tempos cirúrgicos [35] têm sido propostos como fatores de risco.

Como já explicado, de um modo geral estes fatores são não modificáveis pelo que provavelmente a única forma de intervenção eficaz sobre os mesmos é a prevenção. Esta consiste numa avaliação pré-operatória rigorosa, tendo em conta o risco-benefício do procedimento anestésico – cirúrgico, e na otimização do estado do doente [2].

3.2. Fatores de Risco Intra-operatórios

Como já referido, estes fatores assumem particular importância por poderem, pelo menos parcialmente, ser modificados. Assim, é através da intervenção nestas condicionantes que se poderá encontrar uma forma eficaz de prevenção de DCPO.

Pensando no período intra-operatório como aquele em que o doente é submetido às intervenções anestésica e cirúrgica propriamente ditas, podemos dividir, de forma simplista, os fatores de risco intra-operatórios naqueles que se relacionam com a técnica anestésica ou com a técnica cirúrgica. Uma vez que os últimos não correspondem ao objetivo do trabalho, considerou-se que não deviam ser apresentados, focando-se este ponto apenas nos fatores de risco intra-operatórios relacionados com a vertente anestésica, nomeadamente no que diz respeito à monitorização do doente, tipo de técnica anestésica realizada e fármacos anestésicos utilizados.

A técnica anestésica tem sido estudada como possível fator de risco para a ocorrência da DCPO praticamente desde o aparecimento desta síndrome, já que em estudos realizados *in vivo* e *in vitro* em modelos animais parecia haver uma relação clara entre a

intervenção anestésica e o desenvolvimento de declínio cognitivo [6, 7, 8, 34] – mesmo que não compatível com a definição de DCPO, já que alguns desses estudos são anteriores à mesma. Contudo, tal como se demonstrará, este aparente efeito neurotóxico não se tem verificado de forma consistente nos vários ensaios clínicos realizados.

Quando se começou a verificar a ocorrência de distúrbios cognitivos no período pós-operatório, ainda antes de existir uma definição propriamente dita de DCPO, a primeira questão colocada foi se o facto de o doente ser submetido a anestesia geral *versus* anestesia regional aumentaria o risco de ocorrência dos mesmos. Assim, os primeiros estudos realizados nesta área focam-se nesta mesma questão [33, 35, 38, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53]. As características dos mesmos encontram-se sistematizadas na Tabela 1, em anexo.

Numa fase ainda precoce da investigação nesta área, Hole *et al.* [33] realizaram um estudo com 60 doentes submetidos a artroplastia total da anca aleatoriamente alocados a um de dois grupos – um deles submetidos a anestesia geral e outro a anestesia regional (bloqueio subaracnoideu) – no qual pareceu haver uma maior incidência de disfunção cognitiva nos doentes submetidos a anestesia geral. Contudo, a avaliação neurocognitiva destes doentes foi realizada através de duas entrevistas, uma pré e outra pós-operatória, levadas a cabo por um dos elementos da equipa de investigadores, e um questionário enviado posteriormente, sendo apenas registadas as alterações realmente severas e óbvias do estado mental, nomeadamente, amnésia, desorientação temporo-espacial, estados confusionais ou alterações da personalidade. Assim, os resultados obtidos não permitem tirar conclusões quanto à existência de uma eventual relação causal entre a utilização de anestesia geral e a deterioração mental pós-operatória.

Estudos realizados posteriormente, partindo desta premissa, não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois tipos de anestesia [35, 38, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53], no entanto há que ter em conta a grande heterogeneidade dos mesmos, nomeadamente no que respeita ao tipo de amostra usada, parâmetros cognitivos tidos em conta, *timing* de realização da avaliação neurocognitiva, análise dos resultados obtidos, entre outros.

De um modo geral, tratam-se de estudos com amostras relativamente pequenas, contando o maior com 428 doentes [47], sendo este número significativamente maior que as amostras consideradas nos restantes. Adicionalmente, os doentes estudados em cada um deles foram submetidos ao mais variado tipo de cirurgias, sendo que dois deles

incluem na mesma análise doentes submetidos a procedimentos diferentes [47, 49], o que introduz mais uma variável, eventualmente indesejável.

Quanto à avaliação neurocognitiva, o *timing* de realização da mesma é importante para determinação da incidência de qualquer distúrbio cognitivo que se possa desenvolver no período pós-operatório [1, 15, 16], tal como já referido. Dos estudos analisados, apenas Karhunen *et al.* [53] fizeram a última avaliação pós-operatória 1 semana após a cirurgia, sendo o *follow-up* relativamente mais longo em todos os outros e focando-se dois deles apenas na avaliação a longo prazo, isto é, 3 meses após a cirurgia [48, 49]. Williams-Russo *et al.* [51] levaram a cabo o estudo com *follow-up* pós-operatório mais prolongado, realizando a última avaliação cognitiva 6 meses após a intervenção cirúrgica. Consequentemente, é clara a heterogeneidade existente no seguimento dos doentes analisados, não havendo um conjunto único de marcos temporais entre estes estudos.

Talvez mais relevante, a definição de disfunção cognitiva não é clara nem uniforme entre todos eles e, à exceção do mais recente, como se abordará de seguida [47], nenhum se refere à entidade DCPO propriamente dita. Karhunen *et al.* e Asbjørn *et al.* [52, 53] focaram-se especificamente no declínio de memória pós-operatório, referindo-se os restantes autores apenas ao declínio cognitivo no geral. No entanto, a bateria de testes neurocognitivos, psicométricos ou neuropsicológicos usada em cada um é bastante variada. Chung *et al.* [38] utilizam, inclusivamente, o *Mini-mental State Examination* (MMSE), atualmente considerado pouco adequado para a avaliação da ocorrência de DCPO [2, 38].

O estudo mais recente considerado, levado a cabo por Rasmussen *et al.* [47], para além de ser o que engloba um maior número de doentes, com uma amostra de 428 doentes, é o único cujo *outcome* primário é, de facto, a incidência de DCPO. Os resultados deste estudo parecem mostrar uma diminuição da incidência de DCPO precoce nos doentes submetidos a anestesia regional, não se verificando, no entanto, diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos na incidência de DCPO a longo prazo. No entanto, os doentes incluídos neste estudo foram submetidos a diferentes tipos de cirurgia, sendo o critério de inclusão a realização de uma cirurgia major não cardíaca. Adicionalmente, tratando-se de um estudo multicêntrico, os doentes depois de aleatoriamente alocados para realização de anestesia geral ou regional, eram submetidos a técnicas anestésicas distintas dentro de cada grupo, dependendo do anestesista

responsável e/ou do centro onde era realizada a cirurgia, isto é, não existia um protocolo anestésico uniforme para ambos os grupos.

Resumindo, e apesar das extensas limitações já referidas, os resultados obtidos nos estudos que exploraram as eventuais diferenças entre anestesia geral e regional parecem rejeitar um eventual aumento de incidência de declínio cognitivo, pelo menos a longo prazo, em doentes submetidos a anestesia geral. Esta parece também ser a tendência no que toca à incidência de DCPO, sugestão esta corroborada por revisões sistemáticas relativas a esta temática [23, 37]. Há que ter sempre presente, no entanto, a grande heterogeneidade referida, que não só obriga a uma análise cautelosa dos resultados como pode impossibilitar a retirada de conclusões com a informação que se possui até à data.

Uma vez obtidos os resultados descritos, provavelmente a segunda questão colocada foi se existiriam diferenças no desenvolvimento de DCPO dependendo do tipo de fármaco anestésico utilizado, particularmente quando realizada anestesia geral. Assim, estudos mais recentes focam-se nesta problemática, sendo comparados fármacos anestésicos endovenosos com fármacos anestésicos inalados [18, 34, 42, 45, 54, 55, 56], fármacos anestésicos inalados entre si [57, 58, 59] ou doses de fármacos anestésicos administrados [24]. As características destes estudos encontram-se resumidas na Tabela 2, em anexo.

Começando pelos estudos que se focaram na incidência de DCPO dependendo da realização de anestesia geral com manutenção com fármacos inalados ou endovenosos, esta comparação parecia fazer sentido pelo facto de os fármacos anestésicos inalados estarem aparentemente associados a uma recuperação cognitiva mais rápida [42]. Adicionalmente, estudos realizados em *in vitro* e *in vivo* em modelos animais mostraram que estes fármacos pareciam conferir algum grau de neuroprotecção [45, 56], pelo que se sugeriu que a sua utilização conduzisse a uma diminuição da incidência de DCPO.

Neste sentido, foram encontrados vários estudos nos quais é comparada a anestesia geral com agentes endovenosos, sendo o propofol o fármaco preferencialmente testado, e agentes inalatórios halogenados, nomeadamente sevoflurano, desflurano e isoflurano [18, 34, 42, 45, 54, 55, 56]. Rohan *et al.* [54] levaram a cabo em 2005 um estudo aleatorizado no qual 30 doentes foram submetidos a cistoscopia ou histeroscopia eletiva sob anestesia geral com propofol ou sevoflurano. A avaliação neurocognitiva foi realizada em apenas dois momentos: no período pré-operatório e 24h após a cirurgia. Os autores verificaram o desenvolvimento de DCPO precoce em 47% (7 em 15) dos doentes em cada um dos

grupos, não tendo sido, portanto, encontrada qualquer diferença entre os dois tipos de fármacos. Não obstante, tratava-se de um estudo com uma amostra pequena, no qual os doentes eram submetidos um procedimento cirúrgico menor e no qual foi realizada uma única avaliação cognitiva pós-operatória.

Estes dois fármacos continuaram a ser comparados em vários estudos subsequentes. Assim, em 2007 Kadoi *et al.* [45] realizaram um estudo retrospectivo semelhante, analisando a incidência de DCPO em 109 doentes submetidos a *bypass* coronário, alocados a um dos tipos de anestesia geral já descritos. Os autores focaram-se na ocorrência de DCPO a longo prazo, realizando a segunda avaliação neurocognitiva 6 meses após a cirurgia, verificando-se uma incidência de DCPO aos 6 meses quase idêntica entre os dois grupos (23% e 22% nos grupos submetidos a anestesia com propofol ou sevoflurano, respetivamente). De notar que se trata de um estudo retrospectivo no qual não foi realizada qualquer avaliação neurocognitiva no período pós-operatório precoce, sugerindo os autores que talvez a dose de sevoflurano usada no grupo respetivo não fosse suficientemente alta para conferir o efeito neuroprotetor proposto.

Schoen *et al.* [56] e Qiao *et al.* [18] testaram novamente estes dois fármacos em estudos realizados em 2011 e 2015, respetivamente, alcançando resultados contraditórios face aos estudos precedentes e entre si. No primeiro foram analisados 138 doentes submetidos a cirurgia cardíaca com recurso a *bypass* cardiopulmonar, alocados aleatoriamente a um dos tipos de anestesia (propofol *versus* sevoflurano), sendo realizadas avaliações neurocognitivas pós-operatórias seriadas aos 2, 4 e 6 dias após a cirurgia. Verificou-se elevada incidência de disfunção cognitiva em ambos os grupos, particularmente às 48h após a intervenção, havendo, contudo, diferenças significativas entre os dois grupos, favorecendo a utilização de sevoflurano. Os autores referem, no entanto, que os doentes submetidos a este tipo de anestesia apresentavam uma melhor *performance* cognitiva basal, podendo os melhores resultados pós-operatórios ser justificados por isso.

Por sua vez, Qiao *et al.* [18] distribuiu aleatoriamente 90 doentes submetidos a ressecção de carcinoma do esófago por três grupos anestésicos: anestesia geral com propofol, anestesia geral com sevoflurano e anestesia geral com sevoflurano após infusão pré-operatória de metilprednisolona (10 mg/kg). As avaliações neurocognitivas pós-operatórias, realizadas 1, 3 e 7 dias após a cirurgia, revelaram uma incidência de DCPO significativamente maior no grupo submetido a anestesia com sevoflurano quando

comparado com os outros dois, favorecendo, por um lado, anestesia com propofol e, por outro lado, sugerindo um efeito protetor associado à administração pré-operatória de metilprednisolona. Assim, este estudo parece também corroborar a importância do mecanismo neuroinflamatório já descrito na fisiopatologia desta entidade [20, 29].

Também Cai *et al.* [34], quando compararam a incidência de DCPO em 2000 doentes submetidos a cirurgia major não cardíaca sob anestesia geral com propofol ou isoflurano num estudo caso-controlo aleatorizado realizado em 2012, encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no pós-operatório precoce, favorecendo a utilização de anestesia geral endovenosa. No entanto, este estudo tem várias limitações importantes: por um lado, a avaliação neurocognitiva foi feita exclusivamente com o *Mini-mental State Examination* (MMSE) que, como já referido, não é o método mais indicado para determinação de alterações compatíveis com DCPO; por outro lado, os doentes submetidos a anestesia inalatória foram expostos a doses de isoflurano comparativamente superiores, pelo que muito provavelmente estes doentes receberam uma *overdose* relativa deste agente anestésico [60].

Mais recentemente, Tanaka *et al.* [42] estudaram 100 doentes submetidos a artroplastia total do joelho aleatoriamente atribuídos a um de dois grupos: anestesia geral com propofol *versus* anestesia geral com desflurano. Tendo em conta que o *outcome* primário considerado neste estudo foi o desenvolvimento de *delirium* pós-operatório, sendo a função cognitiva um *outcome* secundário, só foram realizadas avaliações neurocognitivas até às 48h após a cirurgia. Os resultados revelaram uma elevada incidência (cerca de 50%) desta última em ambos os grupos, não se verificando diferenças significativas entre os dois.

Por último, ainda relativamente à comparação de agentes anestésicos endovenosos e inalatórios, o xénon também já foi usado neste tipo de estudos [55]. De acordo com os resultados obtidos por Rasmussen *et al.* [55], os doentes submetidos a anestesia geral com xénon experienciaram tempos de emergência mais curtos quando comparados com os submetidos a anestesia geral com propofol, não se verificando, no entanto, diferenças significativas na incidência de disfunção cognitiva entre os dois grupos. Os autores ressaltam que, para além de ser tratar de um estudo com uma amostra reduzida (39 doentes), 30% dos doentes aleatoriamente incluídos no grupo anestésico com xénon

acabaram por ter que receber anestesia suplementar com propofol para que fosse alcançada a profundidade anestésica desejada.

Ainda neste contexto, foram também analisados estudos nos quais são comparados fármacos anestésicos inalatórios entre si [57, 58, 59]. Esta análise parece justificar-se pelo facto de, por um lado, serem fármacos amplamente usados [58], e, por outro lado, alguns destes agentes terem diferentes propriedades sobre o sistema nervoso central em estudos realizados *in vitro* e *in vivo* em modelos animais.

Assim, em 2007 Coburn *et al.* [57] compararam a incidência de disfunção cognitiva quando usada anestesia geral com xénon ou desflurano em 38 doentes submetidos a cirurgias eletivas, aleatoriamente atribuídos a cada um destes grupos. Os autores pretendiam testar a hipótese de o xénon estar associado a uma menor incidência de disfunção cognitiva, já que este agente parecia associar-se a efeitos neuroprotetores [55, 57]. No entanto, neste estudo, as avaliações neurocognitivas, realizadas até 3 dias após a cirurgia, não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos.

Posteriormente, em 2010, Rörtgen *et al.* [58] testaram anestesia geral com desflurano *versus* sevoflurano em 80 doentes submetidos a cirurgia major não cardíaca, aleatoriamente atribuídos a cada uma das técnicas, propondo uma menor incidência de DCPO com a administração de desflurano, aparentemente associado a um menor tempo de emergência quando comparado com o sevoflurano. Muito embora os resultados tenham mostrado algumas vantagens relativas ao uso de desflurano, nomeadamente uma ligeira melhoria dos resultados de alguns dos testes neurocognitivos realizados, menor tempo de emergência e até maior satisfação do doente, estas não se refletiram na incidência de DCPO precoce, na qual não se obtiveram diferenças significativas entre os dois grupos.

Por fim, em 2012 Zhang *et al.* [59] sugeriram que a utilização de anestesia com isoflurano poderia ser um fator de risco para o desenvolvimento de DCPO, hipótese já anteriormente proposta noutros estudos que pareciam associar este fármaco a efeitos neurotóxicos, essencialmente secundários a uma hiperativação da cascata inflamatória medida por TNF- α [18]. Neste sentido, levaram a cabo um estudo que compreendeu 45 doentes submetidos a cirurgia com bloqueio subaracnoideu sem sedação suplementar, bloqueio subaracnoideu com desflurano ou bloqueio subaracnoideu com isoflurano, tendo-se verificado que, 1 semana após a cirurgia, a incidência de DCPO foi superior no

grupo com sedação com isoflurano. Os autores salvaguardam, no entanto, a necessidade de uma maior amostra para ser possível tirar conclusões fidedignas.

Finalmente, foi também encontrado um estudo de 2006 no qual são comparadas diferentes doses de fentanil na indução de anestesia em 326 doentes submetidos a *bypass* coronário eletivamente [24]. O interesse desta comparação está relacionado com o facto de se sugerir que uma abordagem peri-operatória sistematizada, baseada na redução do período de internamento, mobilização precoce e redução ou até evicção do uso de fármacos opióides – também denominada abordagem *fast track* – parece estar associada a uma menor incidência de DCPO precoce [3, 14].

Assim, tendo em conta que a cirurgia cardíaca recorre a um tipo de anestesia predominantemente baseado em elevadas doses de opióides, Silbert *et al.* [24] distribuíram aleatoriamente estes doentes por dois grupos anestésicos nos quais a indução foi realizada com 10 µg/kg ou 50 µg/kg de fentanil. Os resultados obtidos nas avaliações neurocognitivas realizadas 1 semana, 3 e 12 meses após a cirurgia, revelaram um declínio da função cognitiva em ambos os grupos na primeira semana, com recuperação progressiva nas avaliações subsequentes, verificando-se, curiosamente, uma maior incidência de DCPO na primeira avaliação no grupo submetido a menores doses de fentanil. Os autores sugerem algumas explicações para os resultados inesperados, nomeadamente a eventual existência de propriedades neuroprotetoras associadas a altas doses deste fármaco, secundárias à sua já conhecida capacidade de atenuar a resposta biológica ao stress cirúrgico.

Correlacionando-se com esta questão abordada por Silbert *et al.* [24] encontramos também a profundidade anestésica, outra das variáveis que se tem proposto como eventual alvo de modificação nas estratégias de prevenção de ocorrência de DCPO e a última a ser analisada nesta dissertação. É sugerido por vários autores que uma monitorização rigorosa da profundidade anestésica funcionará como forma de titulação mais fina dos fármacos anestésicos administrados, permitindo evitar períodos de maior profundidade anestésica, aparentemente associados a uma maior incidência deste distúrbio [4, 31, 32, 56, 61, 62]. As características dos estudos que se expõem em seguida estão resumidas na Tabela 3, em anexo.

Nos cinco estudos analisados relativos a esta temática a avaliação da profundidade anestésica é feita através do índice bispectral (*Bispectral Index*TM – BISTM). Este trata-se

de um parâmetro processado derivado do traçado do eletroencefalograma (EEG) do doente submetido a anestesia, sendo então uma medida simplificada do efeito da intervenção anestésica sobre o nível de consciência [62]. O seu valor varia entre 0 e 100, correspondendo a ausência completa de atividade no EEG ou traçado característico de estado vígil, respetivamente [62].

Em 2006, Farag *et al.* [63] distribuíram aleatoriamente 74 doentes por dois grupos com profundidade anestésica pretendida distinta, um com valores BIS™ alvo entre 50-60 e outro entre 30-40. Os resultados obtidos corroboram, de certa forma, as supracitadas conclusões de Silbert *et al.* [24]: verificou-se uma menor incidência de DCPO às 4-6 semanas após a cirurgia no grupo de doentes operados sob uma maior profundidade anestésica. Contudo, os autores referem que, uma vez que os valores alvo de BIS™ eram, na realidade, um intervalo, existiu uma sobreposição considerável dos mesmos entre os grupos, o que poderá invalidar os resultados obtidos.

Sieber *et al.* [64] desenvolveram no mesmo ano um estudo semelhante, focando-se, no entanto, na incidência de *delirium* pós-operatório nos dois grupos de doentes considerados. Os resultados foram ao encontro dos já descritos e, ainda que não permitindo tirar conclusões em relação ao desenvolvimento de DCPO, parecem sugerir um desfecho semelhante caso tivesse sido considerada esta patologia.

Os estudos mais recentes considerados, comparam essencialmente uma intervenção bem definida – a manutenção dos valores de BIS™ dentro de um intervalo relativamente apertado (40 - 60) – com um grupo controlo no qual a técnica anestésica é unicamente guiada pela clínica [4, 61, 62]. No estudo realizado por Ballard *et al.* [4] em 2012, no grupo submetido a intervenção esta consistia também na otimização da saturação de oxigénio cerebral (rSO₂), avaliada, por sua vez, através de *near-infrared spectroscopy* (NIRS). Os autores relatam uma menor incidência de DCPO leve e moderada pós-operatória em todas as avaliações pós-operatórias realizadas – 1, 12 e 52 semanas após a cirurgia - no grupo submetido à intervenção descrita, não se verificando, no entanto, diferenças na incidência de DCPO severa entre os dois grupos.

Em 2013, Chan *et al.* [62] verificou que no grupo controlo os valores de BIS™ tendiam a ser significativamente menores, alcançando resultados semelhantes aos já apresentados por Ballard *et al.* [4]. Estes autores relatam ainda uma diminuição significativa da dose de

fármacos anestésicos administrados no grupo monitorizado por BIS™ [62], sugerindo a possibilidade de titulação mais rigorosa dos mesmos no grupo submetido a intervenção.

Contudo, estes resultados não foram reproduzíveis no estudo apresentado também em 2013 por Radtke *et al.* [61]. Neste não se verificou diferença na incidência de DCPO a longo prazo entre os dois grupos, no entanto, não só não foram definidos *a priori* valores alvo de BIS™, como o *outcome* primário era a incidência de *delirium* pós-operatório e não desta entidade.

Assim, os estudos parecem indicar que a monitorização da profundidade anestésica, com valores alvo de BIS™ controlados e suficientemente profundos, poderá conduzir a uma menor incidência de DCPO, muito embora os resultados não sejam totalmente consistentes. Curiosamente, tendo em conta revisões sistemáticas realizadas nesta área, parece haver evidência mais sólida de benefício desta intervenção na prevenção de *delirium* pós-operatório [11, 37, 61, 64, 65].

Por último, um outro parâmetro de monitorização que foi sugerido como alvo de intervenção foi a saturação de oxigénio cerebral, avaliada através de NIRS, como já referido [4, 30, 31, 32, 44]. Alguns autores descrevem, de facto, uma maior incidência de DCPO associada a períodos mais prolongados de dessaturação cerebral ou até a um desequilíbrio entre a saturação de oxigénio em cada um dos hemisférios cerebrais [4, 30, 44]. No entanto, esta associação não é consistentemente relatada [31, 32], sugerindo Ballard *et al.* [4] que talvez apenas a monitorização conjunta destes dois parâmetros – profundidade anestésica e saturação de oxigénio cerebral – seja verdadeiramente útil como profilaxia do desenvolvimento de DCPO.

3.3. Fatores de Risco Pós-operatórios

As complicações no período peri-operatório, nomeadamente nos períodos intra e pós-operatório, parecem estar associadas a um maior risco de ocorrência de DCPO [1, 13], especialmente se se tratarem de complicações respiratórias ou infecciosas [4, 7]. Esta associação pode dever-se em parte ao facto de estas implicarem um prolongamento do internamento o que, especialmente nos idosos, é também um fator de risco importante para o desenvolvimento desta síndrome [46]. É precisamente neste contexto que se propõe a preferência por cirurgias minor e com menor tempo de internamento possível em idosos, numa tentativa de prevenção da ocorrência deste distúrbio [46].

Complicações limitadas ao período pós-operatório parecem também constituir fatores de risco para a DCPO, nomeadamente a ocorrência de infeções pós-operatórias [62] ou de *delirium* pós-operatório [19]. Esta entidade já descrita parece associar-se ao desenvolvimento de DCPO nos 12 meses após a cirurgia, particularmente quando a duração do *delirium* é mais prolongada e o seu tratamento atrasado [19].

Por último, é descrito por vários autores um complexo conjunto de interações entre a dor, o padrão de sono e a administração de opióides no período pós-operatório que parece ter uma influência significativa no desenvolvimento e manutenção das manifestações de DCPO [3, 14, 65]. A dor é um sintoma comum no pós-operatório, associando-se frequentemente à necessidade de administração de fármacos opióides, sendo que estes dois fatores influenciam direta e indiretamente o padrão de sono habitual do doente, verificando-se que mesmo um curto período de privação ou alteração na normalidade do padrão de sono no primeiro dia pós-operatório pode contribuir para um declínio cognitivo precoce [3, 14, 65].

4. Intervenção

A intervenção assenta, essencialmente, em 3 pilares: por um lado, na prevenção da ocorrência da DCPO; por outro lado, na exclusão e tratamento de qualquer outra patologia orgânica grave ou fator precipitante que possa ter despoletado estas alterações cognitivas; por último, o tratamento das manifestações desta síndrome [13, 20].

Uma vez que ainda não se sabe quais são os mecanismos fisiopatológicos na base desta entidade, a prevenção é, por enquanto, a principal forma de intervenção. São propostas estratégias para minorar os fatores de stress associados ao período peri-operatório, relacionados principalmente com o próprio internamento. Assim, a manutenção do ritmo circadiano fisiológico, do contacto social com familiares e amigos bem como o encurtamento do período jejum pré-operatório e do tempo de internamento, favorecendo-se uma abordagem *fast track*, parecem ser benéficas pelo menos na diminuição da incidência de DCPO precoce [3, 14, 24]. Neste sentido, é também descrita a importância do controlo da dor no período pós-operatório, sendo aparentemente preferíveis esquemas de analgesia poupadora de opióides [3, 14, 24, 37].

Têm sido também estudadas várias estratégias farmacológicas com potencial efeito preventivo, nomeadamente administração pré-operatória de lidocaína, magnésio, agentes inibidores do complemento, corticoesteróides, ketamina ou escopolamina [2, 25]. O racional de utilização da maioria destas estratégias é a potencial diminuição do ambiente inflamatório peri-operatório, estando a administração pré-operatória de metilprednisolona associada a bons resultados [18, 66]. Contudo, os resultados relativos às restantes intervenções, nomeadamente o uso de dexametasona, são contraditórios [2, 20].

Quanto ao tratamento dos sintomas propriamente dito, este assenta em medidas de suporte, isto é, manutenção de ventilação, oxigenação e suporte hemodinâmico adequados e controlo adequado da dor [12, 20]. Sugerem-se medidas farmacológicas com aparente benefício caso as estratégias já descritas não sejam suficientes, nomeadamente a administração de neurolépticos, como Haloperidol ou Risperidona, inibidores da acetilcolinesterase, como o Donezepilo, ou inibidores seletivos dos recetores de serotonina [2, 13]. Contudo, os resultados não são consistentes e é necessária mais investigação nesta área.

Acima de tudo, a importância de informar os doentes da existência desta complicação e a manutenção de um seguimento relativamente prolongado naqueles que desenvolvem

manifestações desta síndrome é inquestionável [7, 12, 13]. O futuro passará, aparentemente, pela identificação das melhores estratégias a adotar em grupos de risco específicos [56], isto é, uma abordagem anestésica e cirúrgica *tailor made* para cada doente, muito embora a investigação esteja ainda numa fase bastante primordial.

Conclusão

A Disfunção Cognitiva Pós-operatória (DCPO) é uma síndrome clínica definida pela diminuição da capacidade cognitiva após uma intervenção cirúrgica e/ou anestésica. O seu diagnóstico baseia-se na realização de avaliações neurocognitivas no pré e pós-operatório, mas não existem ainda critérios de diagnóstico estabelecidos. Precisamente por isto, a sua incidência e prevalência não são conhecidas, mas prevê-se um aumento das mesmas no futuro e, portanto, um aumento da morbi-mortalidade associada.

Na presente dissertação foi apresentada uma revisão da informação existente até à data referente à possível relação entre a técnica anestésica utilizada e o desenvolvimento de DCPO. Os estudos considerados avaliam diferentes vertentes da técnica anestésica, nomeadamente, tipo de anestesia (geral *versus* regional), tipo de fármacos anestésicos e respetiva dose, e ainda monitorização intraoperatória. Nenhum destes fatores parece estabelecer uma relação causal ou de risco inequívoca com a ocorrência de DCPO.

Estes resultados devem ser interpretados e comparados entre si cautelosamente, já que a maioria dos estudos apresentados têm diversas limitações. O reduzido tamanho das amostras consideradas associado aos critérios de inclusão restritos, tornam-nas pouco representativas da realidade. Existe também uma grande heterogeneidade em relação ao tipo de intervenção anestésica e cirúrgica a que os doentes são submetidos, mesmo dentro do mesmo estudo. Por último, há que ter em conta a grande variedade de testes neurocognitivos utilizados, bem como de interpretações para os seus resultados.

Nos estudos mais antigos considerados não era ainda tida em conta a definição e DCPO pelo que, no geral, os doentes não eram avaliados no período pré-operatório e o seu seguimento era realizado apenas a curto prazo. Assim, não é possível excluir que a ocorrência de *delirium* pós-operatório estivesse na base das alterações encontradas. Mais recentemente, já é considerada a DCPO como entidade distinta, mas ainda não está definida qual a forma de avaliação neurocognitiva mais adequada e os desenhos dos estudos são muito distintos entre si. Adicionalmente, à exceção de um, nenhum dos estudos considerados estudou a severidade da DCPO, podendo eventuais diferenças residir nessa análise.

As próprias questões éticas associadas à investigação desta temática são uma limitação, nomeadamente a impossibilidade de comparação de doentes com as mesmas patologias, mas não submetidos a cirurgia, ou, inversamente, o uso de controlos saudáveis

submetidos às mesmas intervenções anestésica e cirúrgica. Mesmo assumindo estas dificuldades *a priori*, são raros os estudos que comparam uma mesma intervenção (por exemplo, os mesmos fármacos anestésicos entre si ou os mesmos protocolos anestésicos). O somatório destes fatores impossibilita a valorização, comparação e extrapolação de resultados.

Neste sentido, muito embora os resultados encontrados (ainda que contraditórios em alguns parâmetros) tendencialmente pareçam negar a existência de uma associação entre a técnica anestésica utilizada e o desenvolvimento de DCPO, não se pode tirar este tipo de conclusão tendo em conta as limitações já explanadas. Não se rejeita, igualmente, a hipótese de nenhum dos fatores estudados isoladamente estar na base desta síndrome por si só, mas sim o efeito cumulativo de todos eles reunidos num mesmo doente, associando-se à sua possível suscetibilidade individual e determinando um curso clínico distinto.

Numa época em que os avanços tecnológicos permitem intervenções anestésico cirúrgicas em populações cada vez mais idosas, com mais comorbidades e maior risco de desenvolvimento desta síndrome, torna-se prioritária a sua investigação. Esta deverá basear num maior conhecimento da mesma, nomeadamente no que respeita à sua fisiopatologia e clínica, mas, acima de tudo, na definição de critérios de diagnóstico uniformes.

Na prática clínica, a criação de protocolos que incluam a avaliação neurocognitiva no pré e pós-operatório, através de *scores* clínicos, parece ser a melhor forma de identificar doentes que eventualmente beneficiarão de um período de *follow up* mais prolongado. Desta forma, será possível no futuro construir um plano anestésico-cirúrgico construído à medida de cada doente, sendo o doente frágil um dos grupos mais beneficiados com esta estratégia.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, presto os meus sinceros agradecimentos à *Dr^a Margarida Canas* por toda a disponibilidade, apoio, motivação e confiança que tem sempre depositado em mim, não apenas na realização desta dissertação, mas ao longo destes seis anos. Muito obrigada por todo o conhecimento partilhado e todas as críticas, sempre construtivas, sem os quais este percurso e, em particular este trabalho, não seriam possíveis.

Ao *Prof. Doutor Lucindo Ormonde*, pela oportunidade de realizar este trabalho na Clínica Universitária de Anestesiologia e Reanimação, apesar dos moldes pouco usuais do mesmo.

À minha *família*, por todo o carinho e apoio demonstrados ao longo do meu percurso académico, particularmente aos meus pais e à minha avó, a quem dedico esta dissertação, por me terem ensinado a ter a disciplina e dedicação que me permitiram chegar aqui.

A todos os meus *amigos*, em especial à Ana e à Joana, por terem caminhado sempre a meu lado, ajudando-me a ultrapassar todos os obstáculos, mesmo quando estes pareciam intransponíveis.

Quadros e Figuras

Tabela 1 – Estudos comparativos entre técnicas de anestesia geral e regional (bloqueio subaracnoideu).

Ano e Autores	Amostra	Descrição do Ensaio	Avaliação Neurocognitiva	Outcome Primário	Conclusões
1980, Hole <i>et al.</i> ^[33]	60 doentes submetidos a artroplastia total da anca	Ensaio aleatorizado Grupo A: Anestesia geral com tiopental, fentanil e pancurônio (indução) + N ₂ O/O ₂ , pancurônio e fentanil (manutenção) Grupo B: Bloqueio subaracnoideu bupivacaína 0,75%	Entrevista com um dos investigadores no pré e pós-operatório + questionário 4 a 10 meses após cirurgia.	Comparação dois tipos de anestesia quanto às complicações pós-operatórias, nomeadamente declínio cognitivo.	Nenhum dos doentes submetido a anestesia epidural sofreu alterações cognitivas. 7 dos 31 doentes submetidos a anestesia geral apresentavam alterações cognitivas à data de alta.
1982, Karhunen <i>et al.</i> ^[53]	60 doentes do sexo feminino submetidas a extração cataratas senis	Ensaio aleatorizado Grupo A: Anestesia geral com fentanil, tiopental e suxametonio. Grupo B: Anestesia local com lidocaína + sedação com fentanil e diazepam.	Testes psicológicos de memória pré-operatórios e 1 semana após cirurgia	Incidência distúrbios de memória com os dois tipos de anestesia.	Piores resultados nos testes de memória pós-operatórios em ambos os grupos. Tendência melhores resultados no grupo com anestesia local, mas sem diferenças estatisticamente significativas
1983, Riis <i>et al.</i> ^[50]	30 doentes submetidos eletivamente a artroplastia total da anca	Ensaio aleatorizado Grupo A: Anestesia geral com tiopental, N ₂ O/enflurano e galamina. Grupo B: Analgesia epidural com mepivacaína 2% intra-op. + bupivacaína 0,5% pós-op. Grupo C: Anestesia geral com analgesia epidural tal	Testes psicológicos pré-operatórios, 2, 4 e 7 dias após cirurgia e 3 meses após cirurgia.	Comparação dois tipos de anestesia quanto ao declínio cognitivo.	Em todos os grupos, declínio cognitivo no período pós-operatório imediato com normalização a partir do 4º dia pós-op. Sem diferenças estatisticamente significativas entre os 3 grupos, tanto a curto como a longo prazo.

Ano e Autores	Amostra	Descrição do Ensaio	Avaliação Neurocognitiva	Outcome Primário	Conclusões
		como descritas para os grupos A e B.			
1985, Bigler <i>et al.</i> ^[35]	40 doentes submetidos a cirurgia urgente (48h) por fratura do colo do fêmur	Ensaio aleatorizado Grupo A: Anestesia geral com atropina, diazepam e fentanil (indução) + N ₂ O/O ₂ , pancurônio e fentanil (manutenção) Grupo B: Bloqueio subaracnoideu bupivacaína 0,75% +/- sedação com diazepam.	Teste mental abreviado pré-operatório, 1 semana e 3 meses após cirurgia.	Comparação dois tipos de anestesia quanto ao declínio cognitivo. (Outcomes secundários: complicações peri-operatórias, tempo até mobilização e tempo de internamento)	Menor tempo de internamento no grupo submetido a anestesia espinal. Não foram encontradas diferenças na função cognitiva entre os dois grupos.
1989, Asbjørn <i>et al.</i> ^[52]	40 doentes do sexo masculino submetidos a prostatectomia transuretral	Estudo prospetivo, aleatorizado e duplamente cego Grupo A: Anestesia geral com tiomebumal (indução), suxametônio (intubação) e halotano com N ₂ O (manutenção) Grupo B: Analgesia epidural com bupivacaína 0,5% + sedação com fentanil e dihidrobenzoperidol.	Testes psicológicos memória pré-operatório, 4 dias e 3 semanas após cirurgia.	Comparação dois tipos de anestesia quanto ao declínio de memória.	Declínio memória em ambos os grupos no pós-operatório imediato, com normalização 3 semanas após a cirurgia. Não se verificou qualquer diferença entre os dois grupos.
1989, Chung <i>et al.</i> ^[38]	44 doentes do sexo masculino submetidos a prostatectomia	Ensaio aleatorizado Grupo A: Anestesia geral tubocurarina, tiopental e fentanil (indução) +	<i>Mini-mental State Examination</i> (MMSE) pré-operatório, 6 horas, 1 dia, 3 dias,	Comparação dois tipos de anestesia quanto à função mental pós-operatória.	Disfunção mental nas 6h após cirurgia em ambos os grupos. Não se verificaram diferenças entre os dois grupos.

Ano e Autores	Amostra	Descrição do Ensaio	Avaliação Neurocognitiva	Outcome Primário	Conclusões
	transuretral eletiva	N ₂ O/O ₂ , isoflurano e fentanil (manutenção) Grupo B: Bloqueio subaracnoideu tetracaína ou xilocaína + sedação com diazepam, droperidol ou fentanil.	5 dias e 1 mês após a cirurgia		
1990, Jones <i>et al.</i> ^[49]	146 doentes submetidos eletivamente a artroplastia do joelho ou anca	Estudo prospetivo aleatorizado Grupo A: Anestesia geral com tiopental e pancurónio (indução) + N ₂ O/O ₂ , halotano e fentanil (manutenção) Grupo B: Bloqueio subaracnoideu bupivacaína.	Teste neurocognitivos pré-operatórios e 3 meses após cirurgia.	Comparação dois tipos de anestesia quanto ao declínio cognitivo.	Não se verificou qualquer alteração cognitiva a longo prazo em ambos os grupos, não existindo diferenças entre ambos.
1990, Nielson <i>et al.</i> ^[48]	64 doentes submetidos a artroplastia do joelho	Ensaio aleatorizado Grupo A: Anestesia geral com tiopental e succinilcolina (indução) + N ₂ O/O ₂ , isoflurano e fentanil (manutenção) Grupo B: Bloqueio subaracnoideu tetracaína ou bupivacaína.	Testes psicométricos pré-operatórios e 3 meses após-cirurgia.	Comparação dois tipos de anestesia quanto à função cognitiva e psicossocial.	Não se verificou qualquer alteração cognitiva a longo prazo em ambos os grupos, não existindo diferenças entre ambos.
1995, Williams-Russo <i>et al.</i> ^[51]	262 doentes submetidos eletivamente a	Ensaio aleatorizado Grupo A: Anestesia geral com tiopental, fentanil e vecurónio (indução) +	Testes neurocognitivos pré-operatório, 1	Comparação dois tipos de anestesia quanto ao declínio cognitivo	Não foram encontradas diferenças na função cognitiva ou cardiovascular entre os dois grupos.

Ano e Autores	Amostra	Descrição do Ensaio	Avaliação Neurocognitiva	Outcome Primário	Conclusões
	artroplastia total do joelho	isoflurano (manutenção) Grupo B: Bloqueio subaracnoideu com lidocaína 2% ou bupivacaína 0,75% (com sedação com fentanil e midazolam, se necessário)	semana e 6 meses após cirurgia	(<i>Outcome</i> secundário: complicações cardiovasculares)	
2003, Rasmussen <i>et al.</i> ^[47]	428 doentes submetidos a cirurgia major não cardíaca	Estudo multicêntrico, aleatorizado Grupo A: Anestesia geral (protocolo de acordo com anestesista responsável) Grupo B: Anestesia regional (bloqueio subaracnoideu ou epidural) +/- analgesia epidural +/- sedação com propofol.	Testes neuropsicológicos pré-operatórios, 7 dias e 3 meses após a cirurgia	Comparação incidência DCPO com ambos os tipos de anestesia.	Verificou-se diminuição da incidência de DCPO precoce no grupo submetido a anestesia regional. Não se encontraram diferenças na incidência de DCPO a longo prazo entre os dois grupos.

Tabela 2 - Estudos comparativos entre fármacos anestésicos inalatórios e endovenosos, entre diferentes fármacos anestésicos inalatórios e entre diferentes doses de fármacos anestésicos.

Ano e Autores	Amostra	Descrição do Ensaio	Avaliação Neurocognitiva	Outcome Primário	Conclusões
Estudos comparativos entre fármacos anestésicos inalatórios versus endovenosos					
2005, Rohan <i>et al.</i> ^[54]	30 doentes submetidos a cistoscopia ou histeroscopia	Estudo aleatorizado Grupo A: Anestesia geral com propofol. Grupo B: Anestesia geral com sevoflurano.	Testes neuropsicológicos pré-operatórios e 24h após cirurgia	Comparação incidência de DCPO às 24h com os dois tipos de anestesia.	Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos.
2006, Rasmussen <i>et al.</i> ^[55]	39 doentes submetidos a artroplastia eletiva do joelho sob anestesia espinal	Estudo prospectivo, aleatorizado. Grupo A: Bloqueio subaracnoideu com bupivacaína + anestesia geral suplementar com propofol Grupo B: Bloqueio subaracnoideu com bupivacaína + anestesia geral suplementar com xénon	Testes neurocognitivos pré-operatórios, 3 a 5 dias e 3 meses após a cirurgia.	Probabilidade de diminuição da incidência de DCPO com uso de xénon.	Elevada incidência de DCPO 3-5 dias após a cirurgia em ambos os grupos, não se verificando menor risco com utilização de xénon.
2007, Kadoi <i>et al.</i> ^[45]	109 doentes submetidos a <i>bypass</i> coronário eletivo	Estudo retrospectivo Grupo A: Anestesia geral com propofol Grupo B: Anestesia geral sevoflurano	Testes neurológicos e neuropsicológicos pré-operatórios e 6 meses após cirurgia	Comparação função cognitiva pós-operatória com os dois tipos de anestesia.	Verificou-se DCPO em cerca de 20% dos doentes de ambos os grupos aos 6 meses, não tendo sido encontradas diferenças entre os dois grupos.

Ano e Autores	Amostra	Descrição do Ensaio	Avaliação Neurocognitiva	Outcome Primário	Conclusões
2011, Schoen <i>et al.</i> ^[56]	138 doentes submetidos a cirurgia cardíaca com <i>bypass</i> cardiopulmonar	Ensaio aleatorizado Grupo A: Anestesia geral com propofol. Grupo B: Anestesia geral com sevoflurano.	Testes neurocognitivos e psicométricos pré-operatórios, 2, 4 e 6 dias após a cirurgia.	Comparação função cognitiva pós-operatória com os dois tipos de anestesia. (<i>Outcomes</i> secundário: relação disfunção cognitiva com dessaturação cerebral).	Elevada incidência disfunção cognitiva em ambos os grupos, particularmente no segundo dia após a cirurgia. Melhores resultados com anestesia geral com sevoflurano.
2012, Cai <i>et al.</i> ^[34]	2000 doentes submetidos a cirurgia major não cardíaca	Estudo caso-controlo, aleatorizado. Grupo A: Anestesia geral com propofol Grupo B: Anestesia geral com isoflurano	<i>Mini-mental State Examination</i> (MMSE) pré-operatoriamente e diariamente até ao 10º dia após a cirurgia	Resultados MMSE e distribuição alelos e genótipos da apolipoproteína E4 com os dois tipos de anestesia.	Resultados MMSE significativamente piores até ao 3º dia pós-operatório no grupo submetido a anestesia com isoflurano, com reversão para os <i>scores</i> basais até ao 10º dia após cirurgia.
2015, Qiao <i>et al.</i> ^[18]	90 doentes submetidos a ressecção eletiva de esófago	Estudo prospetivo, aleatorizado, duplamente cego Grupo A: Anestesia geral com propofol Grupo B: Anestesia geral com sevoflurano Grupo C: Anestesia geral com sevoflurano + infusão pré-operatória de metilprednisolona (10 mg/kg).	<i>Mini-mental State Examination</i> (MMSE) e testes neurocognitivos pré-operatórios, 1, 3 e 7 dias após a cirurgia	Comparação incidência de DCPO com os dois tipo de anestesia e com a administração pré-operatória de metilprednisolona.	Incidência DCPO significativamente menor no grupo submetido a anestesia com propofol. Grupo submetido a anestesia com sevoflurano com maior incidência de DCPO quando comparado com o grupo com sevoflurano + metilprednisolona.

Ano e Autores	Amostra	Descrição do Ensaio	Avaliação Neurocognitiva	Outcome Primário	Conclusões
2017, Tanaka <i>et al.</i> ^[42]	100 doentes submetidos a artroplastia total do joelho sob anestesia geral com bloqueio nervo femoral	Ensaio aleatorizado, duplamente cego Grupo A: Anestesia geral com propofol Grupo B: Anestesia geral com desflurano	<i>Confusion Assesment Method</i> e testes neurocognitivos pré-operativamente, 1, 6, 24 e 48h após a cirurgia.	Comparação incidência <i>delirium</i> pós-operatório e emergência do efeito anestésico. (<i>Outcome</i> secundário: função cognitiva)	Disfunção cognitiva em 50% dos doentes nos primeiros 2 dias após a cirurgia, independentemente do uso de propofol ou desflurano.
Estudos comparativos entre fármacos anestésicos inalatórios					
2007, Coburn <i>et al.</i> ^[57]	38 doentes submetidos a cirurgias eletivas com duração estimada 60-180 minutos, sob anestesia geral.	Ensaio aleatorizado, duplamente cego Grupo A: Anestesia geral com xénon. Grupo B: Anestesia geral com desflurano.	Testes neurocognitivos pré-operatórios, 6-12h e 66-72h após cirurgia	Comparação resultados testes neurocognitivos com ambos os tipos de anestesia. (<i>Outcome</i> secundário: tempo emergência)	Não se verificaram diferenças na avaliação cognitiva entre os dois grupos.
2010, Rörtgen <i>et al.</i> ^[58]	80 doentes submetidos a cirurgia eletiva as seguintes especialidades; Traumatologia, Otorrinolaringologia, Ginecologia, Urologia ou Neurocirurgia.	Estudo aleatorizados, duplamente cego Grupo A: Anestesia geral com desflurano. Grupo B: Anestesia geral com sevoflurano.	Testes neurocognitivos pré-operatoriamente, 6-8h e 66-72h após a cirurgia	Comparação função cognitiva pós-operatória com os dois tipos de anestesia.	Não foram encontradas diferenças na incidência de DCPO entre ambos os grupos.
2012, Zhang <i>et al.</i> ^[59]	45 doentes submetidos a cirurgia abdominal	Ensaio aleatorizado	Testes neurocognitivos pré-	Comparação função cognitiva pós-operatória	Verificou-se uma maior incidência de DCPO no grupo submetido a anestesia geral com Isoflurano (4 em 15 doentes)

Ano e Autores	Amostra	Descrição do Ensaio	Avaliação Neurocognitiva	Outcome Primário	Conclusões
	ou dos membros inferiores	Grupo A: Bloqueio subaracnoideucom tetracaína. Grupo B: Bloqueio subaracnoideucom tetracaína + anestesia geral suplementar com desflurano Grupo C: Bloqueio subaracnoideucom tetracaína + anestesia geral suplementar com isoflurano	operatoriamente e 1 semana após a cirurgia.	com os dois tipos de anestesia.	quando comparado com os outros dois grupos.
Estudos comparativos entre doses de fármacos anestésicos					
2006, Silbert <i>et al.</i> ^[24]	326 doentes submetidos a <i>bypass</i> coronário eletivo	Ensaio aleatorizado Grupo A: Anestesia geral com 10 µg/kg fentanil (indução) Grupo B: Anestesia geral com 50 µg/kg fentanil (indução)	Testes neuropsicológicos pré-operativamente, 1 semana, 3 meses e 12 meses após cirurgia.	Comparação função cognitiva pós-operatória a curto e longo prazo com os dois tipos de anestesia.	Maior incidência de DCPO 1 semana após a cirurgia nos doentes submetidos a anestesia com menor dose de fentanil.

Tabela 3 - Estudos comparativos relativos a profundidade anestésica e técnicas de monitorização da técnica anestésica.

Ano e Autores	Amostra	Descrição do Ensaio	Avaliação Neurocognitiva	Outcome Primário	Conclusões
2006, Farag <i>et al.</i> ^[63]	74 doentes submetidos a cirurgia espinal, abdominal ou pélvica.	Estudo aleatorizado Grupo A: Menor profundidade anestésica, guiada por BIS (50-60 durante cirurgia, 55-70 durante encerramento). Grupo B: Maior profundidade anestésica, guiada por BIS (30-40 durante cirurgia, 50-60 durante encerramento incisão).	Testes neurocognitivos pré-operatórios, 1 e 4-6 semanas após a cirurgia.	Incidência DCPO em ambos os grupos.	Verificaram-se melhores resultados nos testes de rapidez processamento de informação às 4-6 semanas no grupo submetido a maiores profundidades anestésicas (menores BIS). Não foram encontradas outras diferenças entre os dois grupos.
2010, Sieber <i>et al.</i> ^[64]	114 doentes submetidos a cirurgia para correção de fraturas da anca, sob bloqueio subaracnoideu com sedação complementar com propofol.	Estudo aleatorizado, duplamente cego Grupo A: Maior profundidade sedação (BIS aprox. 50) Grupo B: Menor profundidade sedação guiada por (BIS \geq 80)	Testes avaliação <i>delirium</i> pós-operatório pré-operatoriamente e pelo menos 48h após cirurgia.	Incidência <i>delirium</i> pós-operatório em ambos os grupos.	Verificou-se diminuição incidência de <i>delirium</i> pós-operatório em 50% no grupo submetido a cirurgia sob maior nível profundidade de sedação.

Ano e Autores	Amostra	Descrição do Ensaio	Avaliação Neurocognitiva	Outcome Primário	Conclusões
2012, Ballard <i>et al.</i> ^[4]	192 doentes submetidos a cirurgia ortopédica ou abdominal	Estudo aleatorizado, duplamente cego Grupo A: grupo controlo, anestesia ajustada pela clínica (<i>standard care</i>), anestesista sem acesso aos valores de BIS e saturação O ₂ cerebral (rSO ₂) Grupo B: anestesia ajustada tendo em conta BIS alvo (40-60) e rSO ₂ .	Testes neurocognitivos e <i>Mini-mental State Examination</i> (MMSE) pré-operatórios, 1, 12 e 52 semanas após cirurgia.	Incidência DCPO leve, moderada e severa às 1, 12 e 52 semanas após cirurgia em ambos os grupos.	Verificou-se menor incidência de DCPO leve e moderada pós-operatória em todas as avaliações pós-operatórias no grupo submetido a intervenção. Paradoxalmente, não se verificaram diferenças na incidência de DCPO severa a longo prazo (52 semanas).
2013, Chan <i>et al.</i> ^[62]	921 doentes submetidos a cirurgia major não cardíaca	Ensaio prospetivo, aleatorizado, duplamente cego Grupo A: grupo controlo, anestesia ajustada pela clínica (<i>standart care</i>) Grupo B: profundidade anestésica guiada por BIS (40 a 60)	Testes neuropsicológicos e pré-operatórios, 1 semana e 3 meses após a cirurgia.	Incidência DCPO 3 meses após a cirurgia em ambos os grupos.	Valores BIS no grupo controlo significativamente menores. Menor incidência DCPO aos 3 meses no grupo com anestesia ajustada pelos valores BIS, não se verificando diferença entre os dois grupos 1 semana após a cirurgia.
2013, Radtke <i>et al.</i> ^[61]	1155 doentes submetidos a cirurgia eletiva sob anestesia geral com duração esperada superior a 60 minutos.	Ensaio aleatorizado Grupo A: grupo controlo, anestesia ajustada pela clínica (<i>standart care</i>) Grupo B: profundidade anestésica guiada por BIS	Testes neuropsicológicos e pré-operatórios, 1 semana e 3 meses após a cirurgia.	Incidência <i>delirium</i> pós-operatório em ambos os grupos. (<i>Outcome secundário: incidência DCPO</i>)	Menor incidência <i>delirium</i> pós-operatório no grupo com anestesia ajustada pelos valores de BIS, não se verificando, no entanto, diferenças na incidência de DCPO entre os dois grupos.

Bibliografia

- 1 – Rundshagen, I. (2014) Postoperative Cognitive Dysfunction. *Deutsches Arzteblatt International* 111(8):119-125.
- 2 – Berger, M., Nadler, J., Browndyke, J., Posunammy, V., Cohen, H. J., Whitson, H. E., and Mathew, J. P. (2015) Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in our knowledge of a common postoperative complication in the elderly. *Anesthesiology Clinics* 33(3):517-550.
- 3 – Krenk, L., Rasmussen, L. S., Kehlet, H. (2010) New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 54:951-956.
- 4 – Ballard, C., Jones, E., Gauge, N., Aarsland, D., Nilsen, O. B., Saxby, B. K., Lowery, D., Corbett, A., Wesnes, K., Katsaiti, E., Arden, J., Amaoko, D., Prophet, N., Purushothaman, B., Green, D. (2012) Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial. *Plos One* 7(6):1-9.
- 5 – Feinkohl, I., Winterer, G., Spies, C. D., Pischon, T. (2017) Cognitive reserve and the risk of postoperative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Deutsches Arzteblatt International* 114:110-117.
- 6 – Evered, L., Scott, D. A., Silbert, B., Maruff, P. (2011) Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesthesia & Analgesia* 112(5):1179-1185
- 7 – Moller, J. T., Cluitmans, P., Rasmussen, L. S., Houx, P., Rasmussen, H., Canet, J., Rabbitt, P., Jolles, J., Larsen, K., Hanning, C. D., Langeron, O., Johnson, T., Lauven, K., Kristensen, P. A., Biedler, A., Beem, H., Fraidakis, O., Sliverstein, J. H., Beneken, J. E., Gravestien, J. S. (1998) Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *The Lancet* 351:857-861.
- 8 – Deiner, S., Silverstein, J. H. (2009) Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *British Journal of Anaesthesia* 103:41-46.
- 9 – Hovens, I. B., Schoemaker, R. G., Van der Zee, E. A., Heineman, E., Izaks, G. J., Van Leeuwen, B. L. (2012) Thinking through postoperative cognitive dysfunction: How to

bridge the gap between clinical and pre-clinical perspectives. *Brain, Behavior, and Immunity* 26:1169-1179.

10 – Funder, K. S., Steinmetz, J., Rasmussen, L. S. (2010) Methodological issues of postoperative cognitive dysfunction research. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 14(2):119-122.

11 – Goettel, N., Burkhart, C. S., Rossi, A., Cabella, B. C. T., Berres, M., Monsch, A. U., Czosnyka, M., and Steiner, L. A. (2017) Associations between impaired cerebral blood flow autoregulation, cerebral oxygenation, and biomarkers of brain injury and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after major noncardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia* 124(3):934-942.

12 – Wang, W., Wang, Y., Wu, H., Lei, L., Xu, S., Shen, X., Guo, X., Shen, R., Xia, X., Liu, Y., and Wang, F. (2014) Postoperative Cognitive Dysfunction: Current Developments in Mechanism and Prevention. *Medical Science Monitor* 20:1908-1912.

13 – Yap, K. K., Joyner, P. (2014) Post-operative cognitive dysfunction after knee arthroplasty: a diagnostic dilemma. *Oxford Medical Case Reports* 6:60-62.

14 – Krenk, L., Kehlet, H., Hansen, T. B., Solgaard, S., Soballe, K., Rasmussen, L. S. (2014) Cognitive dysfunction after fast-track hip and knee replacement. *Anesthesia & Analgesia* 118(5):1034-1040.

15 – Steinmetz, J., Siersma, V., Kessing, L. V., Rasmussen, L. S. (2013) Is postoperative cognitive dysfunction a risk factor for dementia? A cohort follow-up study. *British Journal of Anaesthesia* 110(1):92-97.

16 – Johnson, T., Monk, T., Rasmussen, L. S., Abildstrom, H., Houx, P., Korttila, K., Kuipers, H. M., Hanning, C. D., Siersma, V. D., Kristensen, D., Canet, J., Ibañez, M. T., Moller, J. T. (2002) Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 96:1351-1357.

17 – Bekker, A., Lee, C., Santi, S., Pirraglia, E., Zaslavsky, A., Farber, S., Haile, M., Leon, M. J. (2010) Does mild cognitive impairment increase the risk of developing postoperative cognitive dysfunction? *The American Journal of Surgery* 199(6):782-788.

- 18 – Qiao, Y., Feng, H., Zhao, T., Yan, H., Zhang, H., Zhao, X. (2015) Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: the influence of anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation. *BMC Anesthesiology* 15:154.
- 19 – Aldecoa, C., Bettelli, G., Bilotta, F., Sanders, R. D., Audisio, R., Borozdina, A., Cherubini, A., Jones, C., Kehlet, H., MacLulich, A., Radtke, F., Riese, F., Slooter, A. J. C., Veyckemans, F., Kramer, S., Neuner, B., Weiss, B., Spies, C. D. (2017) European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *European Society of Anaesthesiology* 34:192-214.
- 20 – Pappa, M., Theodosiadis, N., Tsounis, A., Sarafis, P. (2017) Pathogenesis and treatment of post-operative cognitive dysfunction. *Electronic Physician* 9:3768-3775.
- 21 – Rudolph, J. L., Schreiber, K. A., Culley, D. J., McGlinchey, R. E., Crosby, G., Levitsky, S., Marcantonio, E. R. (2010) Measurement of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 54(6):663-677.
- 22 – Rasmussen, L. S., Larsen, K., Houx, P., Skovgaard, L. T., Hanning, C. D., Moller, J. T. (2001) The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 45:275-289.
- 23 – Newman, S., Stygall, J., Hirani, S., Shaefi, S., Maze, M. (2007) Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 106:572-590.
- 24 – Silbert, B. S., Scott, D. A., Evered, L. A., Lewis, M. S., Kalpokas, M., Maruff, P., Myles, P. S., Jamrozik, K. (2006) A comparison of the effect of high- and low-dose fentanyl on the incidence of postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery in the elderly. *Anesthesiology* 104:1137-1145.
- 25 – Chi, Y. L., Li, Z. S., Lin, C. S., Wang, Q., Zhou, Y. K. (2017) Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 21:1346-1354.
- 26 – Steinmetz, J., Christensen, K. B., Lund, T., Lohse, N., Rasmussen, L. S. (2009) Long-term Consequences of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Anesthesiology* 110:548-555.

- 27 – Hudetz, J. A., Patterson K. M., Amole, O., Riley, A. V., Pagel, P. S. (2011) Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: effects of metabolic syndrome. *Journal of Anesthesia* 25:337-34
- 28 – Peng, L., Xu, L., Ouyang, W. (2013) Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *Plos One* 8(11):1-10.
- 29 – Maze, M., Cibelli, M., Grocott, H. P. (2008) Taking the lead in research into postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 108:1-2.
- 30 – Salazar, F., Doñate, M., Boget, T., Bogdanovich, A., Basora, M., Torres, F., Gracia, I., Fàbregas, N. (2014) Relationship between intraoperative regional cerebral oxygen saturation trends and cognitive decline after total knee replacement: a post-hoc analysis. *BMC Anesthesiology* 14:58-67.
- 31 – Hong, S. W., Shim, J. K., Choi, Y. S., Kim, D. H., Chang, B. C., Kwak, Y. L. (2008) Prediction of cognitive dysfunction and patients' outcome following valvular heart surgery and the role of cerebral oximetry. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 33:560-565.
- 32 – Zheng, F., Sheinberg, R., Yee, M. S., Ono, M., Zheng, Y., Hogue, C. W. (2013) Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients and neurologic outcomes: a systematic review. *Anesthesia & Analgesia* 116(3):1-22.
- 33 – Hole, A., Terjesen, T., Breivik, H. (1980) Epidural versus general anaesthesia for total hip arthroplasty in elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 24:279-287.
- 34 – Cai, Y., Hu, H., Liu, P., Feng, G., Dong, W., Yu, B., Zhu, Y., Song, J., Zhao, M. (2012) Association between the apolipoprotein E4 and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing intravenous anesthesia and inhalation anesthesia. *Anesthesiology* 116(1):84-93.
- 35 – Bigler, D., Adelhøj, B., Petring, O. U., Pederson, N. O., Busch, P., Kalhke, P. (1985) Mental function and morbidity after acute hip surgery during spinal and general anaesthesia. *Anaesthesia* 40:672-676.

- 36 – Rasmussen, L. S., O'Brien, J. T., Silverstein, J. H., Johnson, T. W., Siersma, V. D., Canet, J., Jolles, J., Hanning, C. D., Kuipers, H. M., Abildstrom, H., Papaioannou, A., Raeder, J., Yli-Hankala, A., Sneyd, J. R., Munoz, L., Moller, J. T. (2005) Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 49:1225-1231.
- 37 – Zywiell, M. G., Prabhu, A., Perruccio, A. V., Gandhi, R. (2014) The influence of anesthesia and pain management on cognitive dysfunction after joint arthroplasty. A systematic review. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 472:1453-1466.
- 38 – Chung, F. F., Chung, A., Meier, R. H., Lautenschlaeger, E., Seyone, C. (1989) Comparison of perioperative mental function after general anaesthesia and spinal anaesthesia with intravenous sedation. *Canadian Journal of Anesthesia* 36(4):382-387.
- 39 – Mincer, J. S., Baxter, M. G., McCormick, P. J., Sano, M., Schwartz, A. E., Brallier, J. W., Allore, H. G., Delman, B. N., Sewell, M. C., Kundu, P., Tang, C. Y., Sanchez, A., Deiner, S. G. (2017) Delineating the trajectory of cognitive recovery from general anesthesia in older adults: design and rationale of the TORIE (Trajectory of Recovery in the Elderly) Project. *Anesthesia & Analgesia*
- 40 – Silbert, B., Evered, L., Scott, D. A., McMahon, S., Choong, P., Ames, D., Maruff, P., Jamrozik, K. (2015) Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery. *Anesthesiology* 122:1224-1234.
- 41 – Fontes, M. F., Swift, R. C., Phillips-Bute, B., Pondgoreanu, M. V., Stafford-Smith, M. (2013) Predictors of cognitive recovery after cardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia* 116(2):435-442.
- 42 – Tanaka, P., Goodman, S., Sommer, B. R., Maloney, W., Huddleston, J., Lemmens, H. J. (2017) The effect of desflurane versus propofol anesthesia on postoperative delirium in elderly obese patients undergoing total knee replacement: a randomized, controlled, double-blinded clinical trial. *Journal of Clinical Anesthesia* 39:17-22.
- 43 – Feinkohl, I., Winterer, G., Pischon, T. (2017) Hypertension and risk of post-operative cognitive dysfunction (POCD): a systematic review and meta-analysis. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health* 13:27-42.

- 44 – Kim, J., Shim, J., Song, J. W., Kim, E., Kwak, Y. (2016) Postoperative cognitive dysfunction and the change of regional cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing spinal surgery. *Anesthesia & Analgesia* 123(2):436-444.
- 45 – Kadoi, Y., Goto, F. (2007) Sevoflurane anesthesia did not affect postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Anesthesia* 21:330-335.
- 46 – Canet, J., Raeder, J., Rasmussen, L. S., Enlund, M., Kuipers, H. M., Hanning, C. D., Joller, J., Korttila, K., Siersma, V. D., Dodds, C., Abildstrom, H., Sreyd, J. R., Vila, P., Johnson, T., Corsini, L. M., Silverstein, J. H., Nielsen, I. K., Moller, J. T. (2003) Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 47:1204-1210.
- 47 – Rasmussen, L. S., Johnson, T., Kuipers, H. M., Kristensen, D., Siersma, V. D., Vila, P., Jolles, J., Papaioannou, A., Abildstrom, H., Silverstein, J. H., Bonal, J. A., Raeder, J., Nielsen, I. K., Korttila, K., Munoz, L., Dodds, C., Hanning, C. D., Moller, J. T. (2003) Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 47: 260-266.
- 48 – Nielson, W. R., Gelb, A. W., Casey, J. E., Penny, F. J., Merchant, R. N., Manninen, P. H. (1990) Long-term cognitive and social sequelae of general versus regional anesthesia during arthroplasty in the elderly. *Anesthesiology* 73:1103-1109.
- 49 – Jones, M. J. T., Piggot, S. E., Vaughan, R. S., Bayer, A. J., Newcombe, R. G., Twining, T. C., Pathy, J., Rosen, M. (1990) Cognitive and functional competence after anaesthesia in patients aged over 60: controlled trial of general and regional anaesthesia for elective hip or knee replacement. *British Medical Journal* 300:1683-1687.
- 50 – Riis, J., Lomholt, B., Haxholdt, O., Kehlet, H., Valentin, N., Danielsen, U., Dyrberg, V. (1983) Immediate and long-term mental recovery from general versus epidural anesthesia in elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 27:44-49.
- 51 – Williams-Russo, P., Sharrock, N. E., Mattis, S., Szatrowski, T. P., Charlston, M. E. (1995) Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. *JAMA* 274(1):44-50.

- 52 – Asbjørn, J., Jakoben, B. W., Pilegaard, H. K., Blom, L., Østergaard, A., Brandt, M. R. (1989) Mental function in elderly men after surgery during epidural analgesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 33:369-373.
- 53 – Karhunen, U., Jöhn, G. (1982) A comparison of memory function following local and general anaesthesia for extraction of senile cataract. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 26:291-296.
- 54 – Rohan, D., Buggy, D. J., Crowley, S., Ling, F. K. H., Gallagher, H., Regan, C., Moriarty, D. C. (2005) Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24h after minor surgery in the elderly. *General Anesthesia* 52(2):137-142.
- 55 – Rasmussen, L. S., Schmehl, W., Jakobsson, J. (2006) Comparison of xenon with propofol for supplementary general anaesthesia for knee replacement: a randomized study. *British Journal of Anaesthesia* 97(2):154-159.
- 56 – Schoen, J., Husemann, L., Tiemeyer, C., Lueloh, A., Sedemund-Adib, B., Berger, K. U., Hueppe, M., Heringlake, M. (2011) Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 106(6):840-850.
- 57 – Coburn, M., Baumert, J. H., Roertgen, D., Thiel, V., Fries, M., Hein, M., Kunitz, O., Fimm, B., Rossaint, R. (2007) Emergence and early cognitive function in the elderly after xenon or desflurane anaesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 98(6):756-762.
- 58 – Rörtgen, D., Kloos, J., Fries, M., Grottke, O., Rex, S., Rossaint, R., Coburn, M. (2010) Comparison of early cognitive function and recovery after desflurane or sevoflurane anaesthesia in the elderly: a double-blinded randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 104(2):167-174.
- 59 – Zhang, B., Tian, M., Zhen, Y., Yue, Y., Sherman, J., Zheng, H., Li, S., Tanzi, R. E., Marcantonio, E. R., Xie, Z. (2012) The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans. *Anesthesia & Analgesia* 114(2):410-415.
- 60 – Deiner, S., Baxter, M. G. (2012) Cognitive dysfunction after inhalation versus intravenous anesthesia in elderly patients. *Anesthesiology* 117(3):676-678.

- 61 – Radtke, F. M., Franck, M., Lendner, J., Krüger, S., Wernecke, K. D., Spies, C. D. (2013) Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *British Journal of Anaesthesia* 110(1):98-105.
- 62 – Chan, M. T. V., Cheng, B. C. P., Lee, T. M. C., Gin, T. (2013) BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 25(1):33-42.
- 63 – Farag, E., Chelune, G. J., Schubert, A., Mascha, E. J. (2006) Is depth of anesthesia, as assessed by the bispectral index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? *Anesthesia & Analgesia* 103(3):633-640.
- 64 – Sieber, F. E., Zakriya, K. J., Gottschalle, A., Blute, M., Lee, H. B., Rosenberg, P. B., Mears, S. C. (2010) Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clinic Proceedings* 85(1):18-26.
- 65 – Steinmetz, J., Funder, K. S., Dahl, B. T., Rasmussen, L. S. (2010) Depth of anaesthesia and post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 54:162-168.
- 66 – Lunn, T. H., Kristensen, B. B., Andersen, L. Ø., Husted, H., Otte, K. S., Gaarn-Larsen, L., Kehlet, H. (2011) Effect of high-dose preoperative methylprednisolone on pain and recovery after total knee arthroplasty: a randomized, placebo-controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 106(2):230-238.