



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**ANA SOFIA COSTA GOMES MANTA RITO**

***DISFUNÇÃO COGNITIVA NO PÓS-OPERATÓRIO NO  
IDOSO***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**PROF. DOUTOR MANUEL TEIXEIRA VERÍSSIMO**

**MARÇO/2018**

**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

***DISFUNÇÃO COGNITIVA NO PÓS-OPERATÓRIO NO  
IDOSO***

**ANA SOFIA COSTA GOMES MANTA RITO**

**Aluna do 6.o ano da Faculdade de Medicina,**

**Universidade de Coimbra, Portugal**

**sofia\_rito\_@hotmail.com**

## ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>7</b>
<b>MÉTODOS.....</b>	<b>10</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>Epidemiologia.....</b>	<b>11</b>
<b>Fisiopatologia/Biomarcadores.....</b>	<b>12</b>
Neuroinflamação/ Neurotoxicidade.....	13
Hiper cortisolismo .....	14
<i>Stress</i> Oxidativo.....	15
Hipoperfusão Cerebral.....	16
Não Modificáveis .....	20
Modificáveis .....	20
<b>Prevenção .....</b>	<b>22</b>
<b>Tratamento .....</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>26</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>28</b>

## **ABREVIATURAS**

**AVD** - Atividades de Vida Diárias

**BHE** - Barreira Hematoencefálica

**DA** - Doença de Alzheimer

**DCL** - Défice Cognitivo Ligeiro

**DCPO** - Disfunção Cognitiva no Pós-Operatório / **POCD** - *Postoperative Cognitive Dysfunction*

**IL-6** - Interleucina 6

**IL-10** - Interleucina 10

**ISPOCD** - *International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction* – Estudo Internacional de Disfunção Cognitiva Pós-operatória

**LCE** - Líquido Cerebroespinal

**MMP9** - Metaloproteinase 9 da matriz

**MMSE** - *Mini-Mental State Exam*

**MoCA** - *Montreal Cognitive Assessment*

**NSE** - Enolase neuro-específica

**PCIR** - Pré-Condicionamento Isquémico Remoto

**PCR** - Proteína C Reativa

**PPO** - Período pós-operatório

**RMN** - Ressonância Magnética Nuclear

**S100 $\beta$**  - Proteína S100 $\beta$

**SNC** - Sistema Nervoso Central

**TA** - Tensão Arterial

**TC** - Tomografia Computadorizada

**TNF- $\alpha$**  - *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*

**TRX** - Tioredoxina

## **RESUMO**

Este artigo de revisão tem como objetivo fornecer uma detalhada atualização dos estudos realizados sobre o efeito que uma intervenção cirúrgica pode ter no declínio da função cognitiva do idoso.

A Disfunção Cognitiva pós-operatória (DCPO) é uma complicação cirúrgica e anestésica, cuja prevalência está a aumentar, principalmente na população idosa, emergindo como um problema de saúde pública. Apesar da crescente melhoria de cuidados peri-operatórios, continua a estar comumente associada a perda de memória e capacidade funcional resultando num aumento do período de internamento pós-operatório e dos custos associados aos cuidados de saúde.

Embora já de longa data esteja referido na literatura médica o declínio cognitivo no idoso pós-cirurgia, continua a ser uma entidade sem definição e diagnóstico estabelecidos. O seu mecanismo fisiopatológico não está ainda esclarecido, no entanto, a maioria dos estudos sugere que a exacerbação de uma resposta inflamatória ao stress cirúrgico e lesão cerebral estejam envolvidas. A importância de determinar quais os biomarcadores e fatores de risco desta disfunção reside na identificação dos doentes de elevado risco de forma a atuar preventivamente.

Apesar de ainda não ter sido identificada nenhuma terapêutica ideal, várias medidas preventivas têm sido alvo de estudo de forma a diminuir a morbilidade e mortalidade e também promover uma melhor qualidade de vida.

**Palavras-chave:** Disfunção cognitiva, Pós-operatório, Idoso.

## **ABSTRACT**

The aim of this article is to provide a detailed and updated review on the studies about the effect that a surgical intervention can have on the elderly cognitive function.

Post-operative Cognitive Dysfunction (POCD) is a surgical and anaesthetic complication with growing prevalence, mainly in the elderly. Therefore, results in a public health issue. Although perioperative care is increasingly better it remains as a common complication. It is associated with memory loss and functional incapacity, resulting in prolonged hospitalization and higher health care costs.

Although a cognitive decline in the elderly as a consequence of surgery has been reported in recent literature, its definition and diagnose remain blurry. Its fisiopathological mechanisms are also still uncertain. However, most studies suggest inflammatory response to surgical trauma and neuronal damage to have a pivotal role in its development. It is of high importance to determine this dysfunction's predictive biomarkers and risk factors so high-risk patients are identified and preventive measures are promptly taken.

Whereas an ideal therapy is not yet defined, prevention has recently been the target in investigation, in order to reduce morbidity and mortality and improve life quality.

**Key words:** Cognitive dysfunction, Postoperative, Elderly.

## INTRODUÇÃO

Atualmente, a inversão da pirâmide populacional nos países desenvolvidos devida a um progressivo envelhecimento da população tem impulsionado a investigação em áreas como o declínio cognitivo. Este processo representa uma comorbilidade presente especialmente no idoso. Tem-se revelado um maior interesse por parte da literatura médica tendo em conta que as consequências de que lhe advêm são importantes, não só a nível pessoal, como também a nível de saúde pública.

A população idosa apresenta maior fragilidade e susceptibilidade a diversas doenças e complicações. Com o avançar da idade ocorre um envelhecimento multiorgânico nomeadamente cerebral, havendo uma diminuição da massa cerebral, número de neurónios e de neuromediadores, causando uma lentificação e alteração das funções cognitivas. No entanto, este envelhecimento é um processo fisiológico que pode ser desencadeado por diversos factores, acelerando-o, agravando-o e tornando-o patológico. Um destes factores amplamente abordado pela literatura médica é a ocorrência de um ato cirúrgico e anestésico<sup>1</sup>, ao qual 30% dos idosos nos países desenvolvidos são submetidos<sup>2</sup>, sendo por isso abordado neste artigo.

A Disfunção Cognitiva no Pós-operatório (DCPO) é um síndrome definido por uma queda na *performance* dos diversos testes neuropsicológicos realizados no período pré-operatório para o período pós-operatório.<sup>3</sup> É um distúrbio ainda não completamente definido, não sendo por isso reconhecido na *International Classification of Diseases* nem aparecendo como diagnóstico no DSM-V. O típico doente com DCPO apresenta-se orientado, com ligeiros declínios em um ou mais domínios cognitivos, nomeadamente memória e função executiva,<sup>4,5</sup> mudanças de personalidade e em casos mais graves pode vir a desenvolver Doença de Alzheimer.<sup>6</sup>

É uma complicação pós-operatória comum no idoso com impacto negativo na qualidade de vida do doente e familiares.<sup>7</sup> Prolonga a estadia hospitalar ao atrasar a recuperação do doente, aumenta os custos associados aos cuidados de saúde assim como a mortalidade pós-cirúrgica.<sup>8-10</sup> Portanto, é de extrema importância identificar os doentes de alto risco para promover uma prevenção atempada.

Apesar da etiologia e fisiopatologia de DCPO ainda não estarem esclarecidas, factores de risco como a idade avançada, nível baixo de educação e a instabilidade hemodinâmica perioperatória têm sido frequentemente identificados. É importante perceber que a DCPO é considerado um síndrome mais do que uma doença causada por um único processo patofisiológico.<sup>3</sup> Há várias teorias relativamente às possíveis causas de DCPO, no entanto, estudos que a relacionam com o tipo de cirurgia e com diferentes métodos de administração de anestésicos, não encontraram qualquer correlação.<sup>7</sup> É, no entanto, importante clarificar que o *stress* induzido pelo ato cirúrgico continua a ser o principal fator sugerido como causa de DCPO. A investigação de biomarcadores de lesão cerebral, neuroinflamação<sup>3,11</sup> e *stress* oxidativo,<sup>12,13</sup> presentes em outras doenças neurodegenerativas, tem-se demonstrado importante para um melhor diagnóstico e compreensão da sua fisiopatologia.<sup>14,15</sup>

O diagnóstico clínico de Disfunção Cognitiva pressupõe o recurso a uma bateria de testes neuropsicológicos cientificamente validados.<sup>16</sup> Estes devem avaliar diversos domínios cognitivos como atenção, memória, linguagem, concentração e funções executivas.<sup>3</sup> Existe uma grande discrepância na forma como esta entidade continua a ser diagnosticada entre os vários estudos.

O presente artigo tem como principal objectivo efetuar uma revisão da literatura médica relativa à Disfunção Cognitiva no Pós-operatório, com foco na população geriátrica,

nomeadamente no que diz respeito à epidemiologia, etiologia e fisiopatologia, diagnóstico, fatores de risco, prevenção e tratamento. Pretende-se que contribua para a atualização e sensibilização dos profissionais de saúde.

## MÉTODOS

Para a realização do presente artigo de revisão, no passado dia 1 de agosto de 2017, foi realizada uma pesquisa bibliográfica através dos artigos indexados na PUBMED a partir dos seguintes termos MESH em combinação “postoperative”, “cognitive dysfunction” e “elderly”. A pesquisa foi limitada a artigos de língua inglesa e portuguesa, publicados desde 2013 a 2017 inclusive. Foram obtidos 125 artigos.

Além do idioma e ano de publicação foram também estabelecidos como critérios de exclusão estudos com idade dos doentes inferior a 65 anos, diagnóstico de disfunção cognitiva não realizado por testes validados e ainda estudos que somente avaliaram a existência de *delirium* e não de disfunção cognitiva. Com estes critérios foram incluídos 40 artigos.

Foi também incluído um estudo pioneiro, publicado em 1998, com um elevado número de doentes comparativamente a todos os estudos já realizados nesta área.

Pretendeu-se incluir estudos relativos à maior heterogeneidade de cirurgias possível.

## DISCUSSÃO

### Epidemiologia

A anestesia e a cirurgia têm estado associados a disfunção cognitiva aguda nos idosos há mais de 120 anos. Aproximadamente cerca de 30% da população idosa nos países desenvolvidos é exposta a um tipo de anestesia anualmente. Nos países desenvolvidos a prevalência de transtornos neurocognitivos em doentes com mais de 65 anos varia entre 20% e 34%.<sup>2</sup>

A literatura médica reporta uma incidência de DCPO entre 20% e 79% em cirurgia cardíaca<sup>11</sup> e em cirurgia não cardíaca entre 4,1% e 41%<sup>17-21</sup> Uma semana após cirurgia *minor* é reportada uma incidência de disfunção cognitiva de apenas 6,8%.<sup>22</sup>

Em estudos mais recentes, Sun *et al.* reportou a incidência de DCPO mais baixa de 5,2% uma semana após cirurgia ortopédica de substituição de anca. A incidência mais alta foi reportada por Youngblom *et al.* de cerca de 52% uma semana após cirurgia não-cardíaca.<sup>4</sup>

Embora possa afectar doentes de todas as idades, os idosos (mais de 65 anos) parecem ser a faixa etária mais vulnerável.

Em estudos com períodos de *follow-up* mais prolongados foram encontradas incidências de DCPO, aos 3 meses entre 9,9% e 17%<sup>2,14,16-21,23-28</sup> podendo chegar a 30%-42% em *follow-ups* de 5-7,5 anos.<sup>2</sup>

A grande heterogeneidade de prevalências entre estudos pode dever-se aos diferentes critérios e testes neuropsicológicos utilizados para o diagnóstico de DCPO, os diferentes momentos de avaliação do declínio cognitivo no pós-operatório, a incapacidade de certos testes neuropsicológicos, como o MMSE, para detectarem ligeiras alterações cognitivas e também a utilização de grupos de controlo inapropriados.<sup>2,7,17,22</sup>

## **Fisiopatologia/Biomarcadores**

É importante perceber que a DCPO é considerado um síndrome mais do que uma doença causada por um único processo patofisiológico.<sup>3</sup> Os mecanismos patofisiológicos subjacentes a esta queda da função cognitiva após a cirurgia permanecem por esclarecer, no entanto, há uma forte evidência que se possam estar envolvidos uma combinação de fatores pessoais, anestésicos e cirúrgicos. Compreende distúrbios em vários níveis do Sistema Nervoso Central havendo, no entanto, cada vez mais evidência do envolvimento do hipocampo.<sup>3</sup> Têm sido formuladas várias hipóteses tais como: um estado de neuroinflamação excessivo, processos de *stress* oxidativo e autoimunes, hipóxia cerebral, neurotoxicidade e alterações da neurotransmissão colinérgica, que ao afectar nomeadamente o hipocampo, possam acelerar os processos neurodegenerativos.<sup>8,17,29,30</sup>

Segundo Price *et al.* marcadores neuroimagiológicos, como o volume do hipocampo, podem indicar o risco de DCPO pré-operatoriamente, sabendo-se que o hipocampo é vulnerável a degeneração neuronal após *stress* biológico ou psicológico severo.<sup>20</sup> O hipocampo é uma estrutura implicada na aprendizagem e memória e processos de atrofia do hipocampo refletem declínios a estes níveis. Muitos estudos já realizados afirmam que o grau de atrofia do hipocampo é um indicador das alterações cerebrais neurodegenerativas.<sup>21</sup> Chen em 2013 conduziu um estudo que avaliava a redução do volume do hipocampo em doentes idosos com DCPO. Este estudo mostrou que o volume do hipocampo é menor nos doentes com DCPO comparativamente aos sem DCPO, sugerindo que o volume do hipocampo possa ser um fator independente para prever a ocorrência de DCPO nos doentes idosos.

Igualmente, tem-se revelado importante a pesquisa de biomarcadores de lesão cerebral e neurotoxicidade, pois as consequências de processos neuropatológicos refletem-se no LCE<sup>2</sup>. É possível que os biomarcadores possam refletir o dano neuronal mesmo antes do declínio cognitivo surgir, tais como os níveis plasmáticos e no LCE de IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ,<sup>31</sup> proteína

S100 $\beta$ <sup>32</sup>, NSE<sup>17</sup>, MDA, TRX, e 8-iso-PGF2 $\alpha$ .<sup>33</sup>

### **Neuroinflamação/ Neurotoxicidade**

O estado inflamatório cerebral continua a ser o processo fisiopatológico mais avaliado em estudos menos recentes não só associado ao surgimento de DCPO como também de *delirium*.<sup>3</sup> Estudos clínicos e experimentais sugeriram que uma elevada expressão de citocinas inflamatórias está associada a um declínio cognitivo após cirurgia e anestesia.<sup>14</sup> A sobre regulação de fatores inflamatórios e o aumento da concentração de citocinas inflamatórias no cérebro do idoso provocam um aumento da reatividade cerebral à resposta inflamatória causada pelo trauma cirúrgico. No entanto, a diminuição da concentração de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, também contribui para um pior prognóstico.<sup>15</sup> Evidência da resposta inflamatória à cirurgia tem sido demonstrada pelo aumento dos níveis plasmáticos de citocinas inflamatórias como IL-6 e IL-1 $\beta$ <sup>14</sup> e também de outras substâncias como NSE<sup>29</sup>, MDA<sup>26</sup>, PCR, MMP-9<sup>15</sup>, S100 $\beta$ , e de TNF- $\alpha$ <sup>2</sup>.

O aumento plasmático de MMP-9, uma enzima proteolítica, após a cirurgia está relacionado com a disrupção da BHE. Assim, as citocinas inflamatórias presentes na circulação periférica migram para o cérebro agredindo as células neuronais, ativam o processo de neuroinflamação, a microglia e astrócitos que por sua vez iniciam uma reação citotóxica<sup>34</sup>, resultando num período de curta duração de disfunção cognitiva. Os seus níveis séricos estão positivamente relacionados com a gravidade de lesão cerebral e disfunção cognitiva.<sup>13</sup> Fica no entanto por esclarecer como é que esta situação se torna patológica e, em alguns casos, de longa-duração ou até mesmo permanente.<sup>15</sup> Outro dado a favor da migração destas substâncias até ao cérebro é o aumento das suas concentrações no LCE, nomeadamente citocinas inflamatórias e de TNF- $\alpha$ .

O aumento das citocinas inflamatórias a nível cerebral leva a apoptose celular provocando o aumento dos níveis da proteína S100 $\beta$ , que é um marcador de lesão aguda cerebral. Num estudo conduzido por Qiao em 2015 foi encontrada uma associação entre o desenvolvimento de DCPO e os níveis elevados de S100 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória e reguladora importante da sinapse, cujas concentrações locais elevadas podem inibir a função sináptica.<sup>32</sup> A produção de TNF- $\alpha$  tem sido confirmada como sendo um mediador chave na instabilidade sináptica contribuindo para *deficits* cognitivos. Jeon *et al.* encontrou, de facto, níveis significativamente mais elevados de S100 $\beta$  em doentes com DCPO, sugerindo que o alívio da dor pós-operatória os tenha feito descer posteriormente.<sup>23</sup> O uso da proteína S100 $\beta$  como biomarcador de DCPO tem sido cada vez mais suportado.<sup>32</sup> É também sugerido que a resposta inflamatória induzida pelo *stress* cirúrgico ative a agregação plaquetar formando microtromboses causando lesões da microvasculatura cerebral resultando em DCPO.<sup>30</sup>

### **Hipercortisolismo**

A hiperestimulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal com níveis elevados de cortisol está envolvida na patofisiologia de *delirium*. Apesar de ser uma entidade distinta da DCPO, os seus mecanismos patofisiológicos são semelhantes. Ji *et al.* encontrou níveis de cortisol elevados nos doentes que desenvolveram DCPO sete dias após cirurgia, tendo demonstrado uma correlação negativa com os resultados obtidos no MMSE. Este aumento de cortisol pode levar a alterações metabólicas e consequente disfunção cognitiva. Sugere-se então que os níveis de cortisol possam ter valor diagnóstico, ainda que com baixa sensibilidade de 35% e alta especificidade de 93%, ao identificar doentes com DCPO.<sup>28</sup>

### Stress Oxidativo

O stress oxidativo tem também surgido como um potencial mecanismo implicado na patogénese de DCPO e de outras patologias neurodegenerativas.<sup>33</sup> Há grande evidência de que o stress oxidativo está relacionado com o desenvolvimento de patologia cerebral com a libertação de neurotransmissores que contribuem para o declínio cognitivo.<sup>14</sup>

Em quatro estudos observacionais prospectivos foi avaliado o estado de *stress* oxidativo dos doentes pós-operatoriamente e a sua correlação com o desenvolvimento de DCPO. Ji *et al.* hipotetizaram que certos parâmetros de *stress* oxidativo tais como o MDA (malonaldeído) possa ser fator preditivo de DCPO em doentes idosos após cirurgia de substituição total da anca. Os doentes com DCPO de facto tinham níveis mais elevados de MDA assim como de pTau/A $\beta$ 1-42 no LCE. É assim possível que os níveis destes biomarcadores no LCE reflitam o dano neuronal antes mesmo do défice cognitivo ser evidente. Estes resultados são sugestivos de que os biomarcadores da DA estejam também relacionados com o desenvolvimento de DCPO.

Tanto Zheng em 2016 como Cheng em 2013 escolheram os níveis de 8-iso-PG como indicador da resposta ao *stress* oxidativo. De facto estes eram mais elevados 7 dias após cirurgia nos doentes com DCPO sugerindo que os níveis de 8-iso-PG sejam marcadores de lesão cerebral e possam até detetar a extensão do dano cerebral causado.<sup>12</sup> A 8-iso-PGF $2\alpha$  é um isoprostano derivado do ácido araquidónico através da peroxidação lipídica, é um vasoconstritor potente e é considerado o *goldstandard* na medição do nível de *stress* oxidativo *in vivo*.<sup>33</sup>

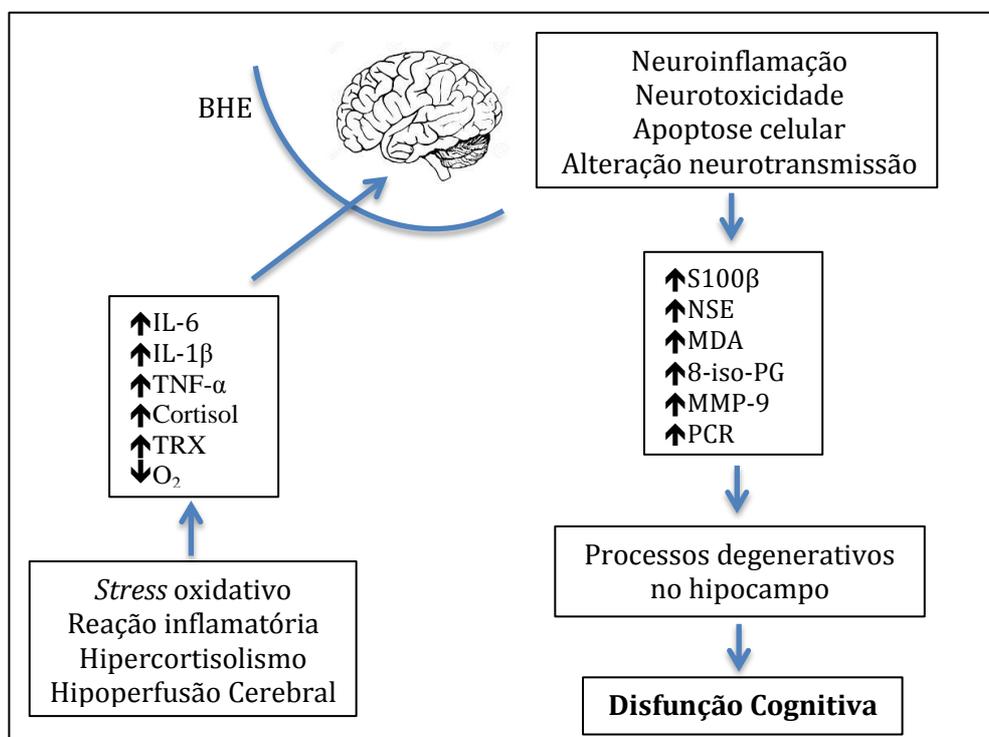
Num estudo mais recente, de 2017 conduzido por Wu, este põe a hipótese de que a tioredoxina possa ser também um potencial biomarcador para DCPO, uma vez que esta é uma proteína anti-oxidante que modula a sinalização celular, inflamação, crescimento e apoptose celular. Os seus níveis eram mais elevados nos doentes com DCPO comparativamente aos

sem DCPO. Uma vez que esta é libertada pelas células na presença de *stress* oxidativo os níveis de TRX circulante são um bom indicador de stress oxidativo, estando este, envolvido na patogénese molecular subjacente à ocorrência de DCPO.<sup>29</sup>

### Hipoperfusão Cerebral

O fluxo sanguíneo cerebral é um indicador fisiológico quantitativo importante que pode refletir disfunção cérebro-vascular.<sup>35</sup> Um estudo coorte prospectivo realizado em 2016, encontrou associação entre os baixos níveis de perfusão cerebral obtidos por RMN e o declínio cognitivo avaliado no doente após a cirurgia. Estes achados corroboram a sensibilidade das medições de fluxo sanguíneo cerebral para detectar disfunções cognitivas.<sup>35</sup>

Um outro estudo mais recente conduzido por Goettel, estudou a associação entre a redução da capacidade de autorregular o fluxo sanguíneo cerebral com consequente hipóxia cerebral e a DCPO. Apesar de ter sido encontrada uma relação entre os níveis de perfusão cerebral e lesões cerebrais, os resultados não foram significativamente conclusivos.<sup>17</sup>



**Figura 1** – Fisiopatologia de DCPO. Adaptada das referências <sup>8,12-15,17,20,21,23,26,28-34</sup>

## Diagnóstico

Para avaliar devidamente a existência de DCPO é importante avaliar a função cognitiva antes da cirurgia e após a cirurgia a curto, médio e longo prazo, de forma a comparar resultados. Para se poder realizar o diagnóstico de DCPO é necessário que haja um declínio na performance prestada em diversos testes neuropsicológicos após a cirurgia comparativamente com os valores de base.

Inicialmente deve ser realizada uma avaliação completa centrada na anamnese sendo também importante falar com familiares e cuidadores para averiguar a existência de alterações cognitivas ou de personalidade perceptíveis. Deve ser aplicado um teste de avaliação cognitiva validado como o MMSE.<sup>4</sup> A presença do alelo APOE ε4 está associado à DA e a outros transtornos neurocognitivos, no entanto, a realização de testes genéticos não está recomendada.<sup>2,19</sup>

Testes neuroimagingológicos como a TC e a RMN crâneo-encefálica, que são frequentemente utilizados no diagnóstico de doentes com demência, podem ser úteis também na avaliação de DCPO, não só no diagnóstico mas também identificando marcadores preditores da doença.<sup>3,20,21,35,36</sup>

Segundo o estudo ISPOCD1 a Bateria de Testes Neuropsicológicos mais apta para realizar o diagnóstico de DCPO são os abaixo apresentados e devem ser realizados ao doente cerca de 14 dias antes da cirurgia, no dia da alta hospitalar ou até uma semana depois da cirurgia e três meses após a cirurgia.<sup>16</sup>

- Avaliação de memória e funções executivas:

*Visual Verbal Learning Test* adaptado do *Rey's Auditory Recall of Words* avalia a aprendizagem e memorização de palavras;

*Concept Shifting Test* adaptado do *Trail Making Test* avalia a flexibilidade cognitiva;

*Stroop Color Word Interference Test* avalia atenção seletiva/concentração;

*Paper and Pencil Memory Scanning Test* avalia a velocidade sensório-motora e a velocidade de reevocação da memória;

*Letter-Digit Coding* avalia vários processos cognitivos ao mesmo tempo (exploração visual, memória visual, percepção e funções motoras);

*Four Boxes Test* avalia o tempo de reação.

- Avaliação da dor e do estado de humor:

*Beck Depression Inventory* avalia a presença e grau de depressão;

*State Trait Anxiety Inventory* avalia estado e traços de ansiedade;

*Numeric Rating Scale* avalia o grau de dor.

Os testes frequentemente utilizados em Portugal para avaliar o estado cognitivo do doente são: o MMSE, MoCA; *Stroop Colour Test* (concentração); Escala Clínica de Memória de Wechsler (memória); Chave de números (memória e concentração); Questionário para avaliar o estado de espírito do doente; Figura Complexa de Rey (capacidade de abstração e organização viso-perceptiva); Escala de Queixas Subjetivas de Memória (QSM); Cubos de Kohs (orientação espacial); Sequências Motoras (função motora) e Teste de Vocabulário de Boston (avalia a linguagem e denominação).

O MMSE (*Mini-Mental State Examination*) é um teste validado para avaliar transtornos cognitivos crónicos como a demência, no entanto, não será o mais válido para avaliar mudanças cognitivas agudas que ocorrem no período pós-cirúrgico.<sup>4</sup> A sua escala varia de 0 a 30, cada resposta correta vale 1 ponto e uma resposta errada ou desconhecida vale 0. Um doente tem demência quando, sendo iliterado tenha menos de 17 pontos, tenha feito a escola

primária e obtenha menos de 20 pontos e quando tem pelo menos o 3º ciclo e tem menos de 24 pontos. Pontuação entre 27 e 30 é considerada normal. 21 a 26 é disfunção cognitiva ligeira, 10 a 20 é moderada e é severa quando igual ou inferior a 9.<sup>30</sup> Com o cut-off de 24 pontos, o MMSE tem uma sensibilidade de 87% e especificidade de 82%.

No entanto, este teste pode ser influenciado pela idade e educação, podendo dar falsos negativos, não sendo também suficientemente sensível para testar casos de DCL.<sup>13</sup>

O MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) é um teste validado para detectar vários graus de disfunção cognitiva incluindo DCL e demência, é melhor a sugerir um possível diagnóstico mais do que confirmá-lo.<sup>18</sup> É um teste de pontuação de 0 a 30. Avalia função executiva visoespacial, nomeação, memória, atenção, orientação, linguagem, pensamento abstracto, e memória tardia. Pontuação superior a 26 indica função cognitiva normal. Tem maior sensibilidade e especificidade que o MMSE.<sup>13</sup>

Apesar de serem utilizados diferentes testes para detetar a presença de DCPO nos vários estudos, os investigadores concordam que os métodos utilizados devem ser os mesmos, devem ter em consideração a performance de base, os efeitos de aprendizagem, e a necessidade de haver alterações em mais que um teste neuropsicológico, O uso de controlos para corrigir os efeitos de aprendizagem continua a ser controverso.<sup>4</sup> Continua assim a não existir nenhum método de diagnóstico *goldstandard*, sendo por isso evidente uma elevada discrepância de incidência de DCPO entre os estudos.<sup>17</sup>

## **Fatores de Risco**

Apesar da etiologia de DCPO ainda não estar esclarecida, nem os mecanismos subjacentes ao seu desenvolvimento serem inteiramente conhecidos, vários fatores de risco têm sido identificados. Esta identificação é importante não só para uma correta estratificação do risco

do doente como também para identificar os doentes de alto risco e intervir preventivamente de forma precoce. Estes podem ser divididos em fatores de risco modificáveis e não modificáveis.

### **Não Modificáveis**

Foram identificados como fatores de risco a idade avançada, o nível de escolaridade baixo, a função cognitiva previamente diminuída ou até mesmo a existência de DCL, depressão, doença vascular e hábitos etílicos.<sup>2,17,28,29,37</sup> De todos, a idade avançada é um fator de risco independente com associação a DCPO em praticamente todos os estudos.<sup>33,36,38</sup> Está associado a estes doentes terem uma menor capacidade física e cognitiva previamente à cirurgia, tendo em conta a perda de plasticidade cerebral com o envelhecimento. Chi em 2017 mostrou que a prevalência de doentes com transtornos cognitivos com mais de 75 anos era três vezes superior à de doentes entre os 65 e os 75 anos.<sup>30</sup>

### **Modificáveis**

Como fatores de risco passíveis de serem modificados previamente à cirurgia, perioperatoriamente e após cirurgia foram identificados: a duração prolongada do ato cirúrgico, segunda cirurgia,<sup>28</sup> exposição repetida a anestesia geral<sup>39</sup>, dessaturação de oxigénio cerebral intraoperatória,<sup>24</sup> necessidade de transfusão sanguínea<sup>25,40</sup> e instabilidade hemodinâmica intraoperatória.<sup>6,34</sup>

Num estudo prospetivo observacional em 2016 foi avaliada a relação entre DCPO e a descida de saturação de oxigénio regional cerebral. Neste estudo a duração total de dessaturação de  $rSO_2 < 60\%$  foi substancialmente mais longa nos doentes que desenvolveram DCPO. Monitorizar a perfusão cerebral intraoperatória pode ser um bom indicador preditivo e auxiliar na estratificação de risco do doente. Valores basais de  $rSO_2 < 60\%$  pré-

operatoriamente estão também associados a maior risco de DCPO.<sup>24</sup> Esta hipoperfusão cerebral prolongada pode levar a lesões isquémicas e resultar num défice cognitivo.<sup>3</sup>

Zhu *et al.* em 2014 e Xu *et al.* em 2015 avaliaram se a transfusão sanguínea intraoperatória aumentava o risco de desenvolver DCPO. Durante a cirurgia frequentemente devido a grandes perdas sanguíneas é necessário transfundir sangue, que se sabe ser um fator desencadeante da resposta inflamatória ao aumentar os parâmetros e mediadores inflamatórios, como citocinas pró-inflamatórias e TNF- $\alpha$ .<sup>25</sup> Apesar de no estudo de Xu não ter sido encontrada uma correlação positiva entre a transfusão de sangue autólogo e DCPO<sup>25</sup>, Zhu mostrou que a transfusão de mais de 3 unidades de glóbulos vermelhos era factor de risco independente para DCPO. Tendo em conta os efeitos potencialmente prejudiciais da transfusão sanguínea, limitar, tanto quanto possível, esta transfusão pode não agravar o risco de DCPO.<sup>40</sup>

Pensa-se que a DCPO esteja associada a instabilidade hemodinâmica intra-operatória e consequentemente a excreção excessiva de TNF- $\alpha$ .<sup>34</sup> Num estudo de Sun foi avaliado o efeito de metoxamina (um agonista dos recetores adrenérgicos  $\alpha$ 1) na disfunção cognitiva. A função hemodinâmica foi avaliada através de um ECG (eletrocardiograma), PAM (pressão arterial média), PVC (pressão venosa central), FC (frequência cardíaca), SpO<sub>2</sub> (saturação periférica de oxigénio), DC (débito cardíaco) e FEVE (fração de ejeção do ventrículo esquerdo).<sup>34</sup> A queda da tensão arterial é um fator associado a esta instabilidade, fazendo com que haja diminuição dos fluxos sanguíneos regionais como o fluxo sanguíneo cerebral com consequente diminuição do aporte de oxigénio. Noutro estudo por Zhou, a Dexmedetomidina foi associada a um efeito neuroprotetor em áreas de isquemia e hipóxia cerebral.<sup>6</sup> Assim, um controlo mais apertado da estabilidade hemodinâmica durante a cirurgia pode levar a uma diminuição da incidência de DCPO.<sup>34</sup>

Vários estudos reportaram incidências semelhantes de DCPO em ambos os géneros. A DCPO parece ser também independentemente do tipo de anestésico usado e do tipo de cirurgia a que o dente é submetido.<sup>2,17,38</sup>

## **Prevenção**

Múltiplos estudos provaram que é possível fazer uma prevenção adequada desde que os doentes em risco sejam devidamente identificados. Uma correta identificação de doentes de alto risco permite aos profissionais de saúde executarem não só um melhor plano terapêutico para o doente como também prestarem um melhor esclarecimento aos familiares relativamente à recuperação do doente. O *American College of Surgeons* e a *American Geriatrics Society* publicaram recentemente *guidelines* conjuntas recomendando a avaliação pré-operatória da função cognitiva do doente idoso, usando um teste validado como o MMSE.<sup>37</sup> A identificação da disfunção orgânica previamente à cirurgia é fundamental na orientação do doente e do médico na tomada de decisão terapêutica. Esta identificação é passível de reduzir complicações pós-operatórias devido ao planeamento e execução da cirurgia, anestesia e cuidados pós-operatórios. Existe assim um ajuste às necessidades do doente. O cérebro é o único entre os órgãos vitais a não ter avaliação formal pré-operatória. A triagem cognitiva pré-operatória da população idosa pode oferecer vários benefícios.<sup>37</sup>

Na profilaxia, o principal alvo seria eliminar ou reduzir os fatores de risco modificáveis a que os doentes são expostos. É um exemplo a tentativa de diminuir a necessidade de transfusões sanguíneas perioperatórias uma vez que como já se verificou que estas aumentam a resposta inflamatória.<sup>40</sup> Vários estudos neuroimagiológicos têm, por seu lado, sugerido que a resolução da dor pós-operatória pode levar a mudanças neuroanatômicas e melhoria do estado cognitivo.<sup>23</sup>

Zhang *et al.* num estudo abordou a eletro-acupuntura pré-operatória como sendo um método de diminuição de DCPO. Concluiu que esta técnica pode melhorar a função cognitiva em doentes de idade avançada. A redução da resposta inflamatória e de lesão cerebral seriam responsáveis por parte deste mecanismo.<sup>11</sup>

Vários estudos sobre prevenção farmacológica de DCPO não tiveram sucesso, provavelmente devido ao facto da DCPO não ser uma doença, mas sim um síndrome, não respondendo, como tal, a uma terapia específica, devido também à complexidade do SNC e das suas funções.<sup>3</sup>

O uso da Dexometidina por parte da Anestesiologia tem se tornado popular pois acredita-se que esteja associado a uma diminuição do risco do doente vir a desenvolver DCPO por isoladamente promover estabilidade hemodinâmica. Segundo uma meta-análise realizada em 2016, a dexometidina pode atuar como neuroprotetor em áreas cerebrais isquémicas ou com hipóxia celular pois consegue reduzir o fluxo sanguíneo regional cerebral reduzindo a pressão de perfusão, consegue também reduzir a saturação cerebral de oxigénio sem afectar o suprimento global necessário de oxigénio ao cérebro.<sup>6</sup>

Um estudo prospectivo de 2017 avaliou o efeito que uma injeção intramuscular de butilescopolamina no período pré-cirúrgico tem no desenvolvimento de DCPO. Verificou que a administração deste fármaco tem importância clínica não só na prevenção de DCPO como também no tempo de estadia hospitalar.<sup>30</sup>

Mais estudos prospectivos que avaliam o efeito de certos fármacos específicos na prevenção de DCPO têm sido realizados. Em 2016 um estudo avaliou o efeito dos fármacos inibidores da COX-2 na prevenção de DCPO tendo em conta o seu potencial analgésico e anti-inflamatório ao diminuírem a formação de prostaglandinas ao inibirem a atividade da COX-2 nos tecidos centrais e periféricos. Foi mostrado o benefício da utilização do parecoxib sódico na diminuição da incidência de DCPO uma semana após cirurgia, sendo assim passível de ser

utilizado como terapia profilática.<sup>41</sup> Em 2015 foi estudado o efeito da utilização de metilprednisolona no desenvolvimento de DCPO. A sua administração pré-operatória de 10 µg/ml/kg suprimiu a ação inflamatória e a produção de imunoglobulinas, tendo sido observada uma diminuição dos níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$ .<sup>32</sup>

Assim, uma terapêutica anti-inflamatória e analgésica eficaz pode ter efeitos preventivos de disfunção cognitiva nos idosos.

## **Tratamento**

O tratamento para a DCPO permanece empírico e incerto. Alguns estudos sugerem que esta melhora ao fim de alguns meses. Cerca de 69% a 77% dos casos resolvem espontaneamente sem terapêutica.<sup>27</sup>

Ainda não foi identificada nenhuma terapêutica não-farmacológica ideal para a DCPO. Tendo em conta o maior risco de disfunção renal e hepática no idoso com polimedicação, é de grande importância tentar encontrar uma boa terapêutica não farmacológica ou medidas preventivas para DCPO. Segundo He, num estudo prospetivo randomizado, o pré-condicionamento isquémico remoto (PCIR) pode aumentar a tolerância do cérebro a lesões isquémicas, promovendo neuroproteção. Apesar do mecanismo não ser claro pensa-se estar associado a uma inibição da resposta inflamatória. Com a PCIR foram comparados os valores obtidos no MoCA e a concentração sérica de S100 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e de IL-1 $\beta$  antes e depois da cirurgia. No PPO os doentes previamente submetidos a PCIR tinham pontuação mais elevada no MoCA e as concentrações plasmáticas de S100 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e de IL-1 $\beta$  eram inferiores às do grupo de controlo. Estes resultados devem-se à modulação da resposta inflamatória.<sup>8</sup>

Relativamente a terapêutica farmacológica, foi testado o Donepezilo em doentes com CPO que mostrou melhorias a nível da memória, no entanto, este fármaco não teve o efeito pretendido em doentes com DCPO após 1 ano.<sup>3</sup>

O efeito terapêutico de outros três fármacos foi também avaliado. Num estudo piloto em 2016 foi observado o efeito neuroprotetor da Cetamina em doentes com DCPO. A cetamina é um antagonista dos recetores do ácido N-metil D-Aspartato (NMDA) inibindo a apoptose celular após isquemia cerebral, atenua a resposta inflamatória e mantém a pressão de perfusão cerebral estável por ativação do SNS. Este estudo mostrou que a perfusão intra-operatória de 0,3mg/kg/h de cetamina pode melhorar a *performance* cognitiva e potenciar o efeito analgésico com melhoria a nível hemodinâmico.<sup>22</sup>

A perfusão contínua intraoperatória de lidocaína 1,5mg/kg/h mostrou ser uma opção terapêutica promissora, melhorando a função cognitiva e baixando eficazmente os níveis de IL-6, MDA, S100 $\beta$  e NSE. Confere proteção cerebral devido às suas propriedades anti-inflamatórias e anti-apoptóticas.<sup>26</sup> Em 2013 um estudo mostrou o efeito da administração de 2-4 $\mu$ g/kg/min de cloridrato de dobutamina, um derivado das catecolaminas, ao reverter a DCPO e diminuir as concentrações de TNF- $\alpha$ . Este ativa os recetores adrenérgicos  $\beta$  presentes nos macrófagos, que é essencial para controlar a inflamação sistémica, por inibição da libertação de TNF- $\alpha$ .<sup>31</sup>

## CONCLUSÃO

A Disfunção Cognitiva Pós-operatória é um síndrome frequente na população idosa que está associada a reforma antecipada, diminuição da qualidade de vida e morte prematura. A sua duração normalmente varia de semanas a meses embora possa ser de duração mais prolongada. Os doentes com alto risco de vir a desenvolver DCPO e as suas famílias devem ser previamente alertadas para este risco. Uma assistência adicional irá ser necessária a estes doentes pois a sua memória e outros domínios cognitivos vão estar francamente diminuídos impossibilitando-os de tomar decisões e realizar as suas AVD's como antes.

Um dos principais problemas resume-se a um pobre e inexato diagnóstico de DCPO. Em estudos futuros será importante avaliar a função cognitiva em ambos os períodos: pré e pós cirúrgico. A avaliação deve ser feita através de, não só um teste neuropsicológico, mas sim de vários testes validados que avaliem os diferentes domínios cognitivos.<sup>3</sup> É também importante uma abordagem sistematizada do doente durante todo o período de internamento pelos vários profissionais de saúde.

Não existem ainda *guidelines* para a deteção de DCPO. Tendo em conta a sua elevada incidência é imperativo continuarem a ser realizadas investigações para determinar de que forma esta disfunção cognitiva prolonga a estadia hospitalar e tem impacto no dia-a-dia do doente após alta. A identificação e controlo adequado dos fatores de risco que possam contribuir para este declínio na cognição são igualmente fundamentais para podermos, como profissionais de saúde, melhorar os cuidados prestados aos doentes geriátricos investido, assim, nestes cuidados.<sup>4</sup>

Em suma, um diagnóstico e resolução precoce da DCPO estão associados a um prognóstico mais favorável diminuindo a estadia hospitalar e complicações pós-operatórias e melhorando a qualidade de vida.

As limitações transversais a quase todos os estudos analisados foram o número reduzido de doentes participantes, a curta duração de *follow-up* e os parâmetros utilizados para o diagnóstico de DCPO que não foram uniformes entre os estudos.<sup>28</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Avidan MS, Evers AS. The Fallacy of Persistent Postoperative Cognitive Decline. *Anesthesiology*. 2016;124(2):255–8.
2. Evered L, Scott DA, Silbert B. Cognitive decline associated with anesthesia and surgery in the elderly: Does this contribute to dementia prevalence? *Curr Opin Psychiatry*. 2017;30(3):220–6.
3. Berger M, Nadler J, Browndyke J. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in our Knowledge of A Common Postoperative Complication in the Elderly. 2016;33(3):517–50.
4. Youngblom E, DePalma G, Sands L, Leung J. The temporal relationship between early postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in older patients: a prospective cohort study. *Can J Anesth Can d'anesthésie*. 2014;61(12):1084–92.
5. Tan CB, Ng J, Jeganathan R, Kawai F, Pan CX, Pollock S, et al. Cognitive changes after surgery in the elderly: Does minimally invasive surgery influence the incidence of postoperative cognitive changes compared to open colon surgery? *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;39(3–4):125–31.
6. Zhou C, Zhu Y, Liu Z, Ruan L. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after general anaesthesia: A meta-analysis. *J Int Med Res*. 2016;44(6):1182–90.
7. Scott JE, Mathias JL, Kneebone AC. Postoperative cognitive dysfunction after total joint arthroplasty in the elderly: A meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2014;29(2):261–7.
8. He Z, Xu N, Qi S. Remote ischemic preconditioning improves the cognitive function of elderly patients following colon surgery: A randomized clinical trial . *Med* . 2017;96(17):e6719.
9. Indrakusuma R, Dunker MS, Peetoom JJ, Schreurs WH. Evaluation of preoperative

- geriatric assessment of elderly patients with colorectal carcinoma. A retrospective study. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(1):21–7.
10. Folbert EC, Hegeman JH, Gierveld R, van Netten JJ, Velde D van der, Ten Duis HJ, et al. Complications during hospitalization and risk factors in elderly patients with hip fracture following integrated orthogeriatric treatment. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2017;137(4):507–15.
  11. Zhang Q, Li Y-N, Guo Y-Y, Yin C-P, Gao F, Xin X, et al. Effects of preconditioning of electro-acupuncture on postoperative cognitive dysfunction in elderly. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(26):e7375.
  12. Cheng Q, Wang J, Wu A, Zhang R, Li L, Yue Y. Can urinary excretion rate of 8-isoprostrane and malonaldehyde predict postoperative cognitive dysfunction in aging? *Neurol Sci*. 2013;34(9):1665–9.
  13. Xie H, Huang D, Zhang S, Hu X, Guo J, Wang Z, et al. Relationships between adiponectin and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) serum levels and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after general anesthesia. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(6):1075–9.
  14. Ji M-H, Yuan H-M, Zhang G-F, Li X-M, Dong L, Li W-Y, et al. Changes in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged patients with early postoperative cognitive dysfunction following total hip-replacement surgery. *J Anesth*. 2013;27(2):236–42.
  15. Zhang YH, Guo XH, Zhang QM, Yan GT, Wang TL. Serum CRP and urinary trypsin inhibitor implicate postoperative cognitive dysfunction especially in elderly patients. *Int J Neurosci*. 2015;125(7):501–6.
  16. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet*. 1998;351(9106):857–61.

17. Goettel N, Burkhart CS, Rossi A, Cabella BCT, Berres M, Monsch AU, et al. 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. *Anesth Analg.* 2017;124(3):934–42.
18. Smith NA, Yeow YY. Use of the Montreal Cognitive Assessment test to investigate the prevalence of mild cognitive impairment in the elderly elective surgical population. *Anaesth Intensive Care.* 2016;44(5):581–6.
19. Deiner S, Luo X, Silverstein J, Sano M, Care P. Can intraoperative processed EEG predict postoperative cognitive dysfunction in the elderly? 2016;37(12):2700–5.
20. Price CC, Tanner JJ, Schmalfuss I, Garvan CW, Gearen P, Dickey D, et al. A pilot study evaluating pre-surgery neuroatomical biomarkers for postoperative cognitive decline after total knee arthroplasty in older adults. Vol. 120, *Anesthesiology.* 2014.
21. Chen M, Liao Y, Rong P, Hu R, Lin G, Ouyang W. Hippocampal volume reduction in elderly patients at risk for postoperative cognitive dysfunction. *J Anesth.* 2013;27(4):487–92.
22. Rascón-Martínez DM, Fresán-Orellana A, Ocharán-Hernández ME, Genis-Zarate JH, Castellanos-Olivares A. The effects of ketamine on cognitive function in elderly patients undergoing ophthalmic surgery: A pilot study. *Anesth Analg.* 2016;122(4):969–75.
23. Jeon Y-T, Kim B-G, Park YH, Sohn H-M, Kim J, Kim SC, et al. Postoperative cognitive changes after total knee arthroplasty under regional anesthesia. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(52):e5635.
24. Kim J, Shim J-K, Song JW, Kim E, Kwak YL. Postoperative Cognitive Dysfunction and the Change of Regional Cerebral Oxygen Saturation in Elderly Patients

- Undergoing Spinal Surgery. *Anesth Analg*. 2016;123(2):436–44.
25. Xu X, Wang Y, Zhang J, Du Y, Li Y, Xing N, et al. The association of perioperative autologous blood transfusion with the early postoperative cognitive dysfunction in aged patients following lumbar surgery. *Transfus Apher Sci*. 2015;53(1):48–51.
  26. Li J. Neuroprotective Effects of Intravenous Lidocaine on Early Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Following Spine Surgery. *Med Sci Monit*. 2015;21:1402–7.
  27. Sorrell JM. A Call for Nursing Involvement. *J Psychosoc Nurs*. 2014;52(11):17–20.
  28. Ji M-H, Shen J-C, Gao R, Liu X-Y, Yuan H-M, Dong L, et al. Early postoperative cognitive dysfunction is associated with higher cortisol levels in aged patients following hip fracture surgery. *J Anesth*. 2013;27(6):942–4.
  29. Wu XM, Xu WC, Yu YJ, Han L, Zhang J, Yang LJ. Postoperative serum thioredoxin concentrations correlate with delirium and cognitive dysfunction after hip fracture surgery in elderly patients. *Clin Chim Acta*. 2017;466:93–7.
  30. Chi Y-L, Li Z-S, Lin C-S, Wang Q, Zhou Y-K. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(6):1346–54.
  31. Sun D, Yang L, Wu Y, Liu R, Han J, Wang L. Effect of intravenous infusion of dobutamine hydrochloride on the development of early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients via inhibiting the release of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Eur J Pharmacol*. 2014;741:150–5.
  32. Qiao Y, Feng H, Zhao T, Yan H, Zhang H, Zhao X. Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: The influence of anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation. *BMC Anesthesiol*. 2015;15(1):1–7.

33. Zheng YB, Ruan GM, Fu JX, Su ZL, Cheng P, Lu JZ. Postoperative plasma 8-iso-prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  levels are associated with delirium and cognitive dysfunction in elderly patients after hip fracture surgery. *Clin Chim Acta*. 2016;455:149–53.
34. Sun S, Sun D, Yang L, Han J, Liu R, Wang L. Dose-dependent effects of intravenous methoxamine infusion during hip-joint replacement surgery on postoperative cognitive dysfunction and blood TNF- $\alpha$  level in elderly patients: A randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2017;17(1):1–10.
35. Hshieh TT, Dai W, Cavallari M, Guttman CR, Meier DS, Schmitt EM, et al. Cerebral blood flow MRI in the nondemented elderly is not predictive of post-operative delirium but is correlated with cognitive performance. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(4):1386–97.
36. Wioletta MD, Sebastian D, Andrzej B. Assessment of selected cognitive processes in elderly patients after urologic surgery. *Neurol Neurochir Pol*. 2016;50(3):163–71.
37. Culley DJ, Flaherty D, Reddy S, Fahey MC, Rudolph J, Huang CC, et al. Preoperative Cognitive Stratification of Older ElectiveSurgical Patients: A Cross-Sectional Study. *Anesth Analg*. 2016;1(123):186–92.
38. Rossi A, Burkhart C, Dell-Kuster S, Pollock BG, Strebel SP, Monsch AU, et al. Serum anticholinergic activity and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients. *Anesth Analg*. 2014;119(4):947–55.
39. Tzimas P, Andritsos E, Arnaoutoglou E, Papparhanakos G. Short-term postoperative cognitive function of elderly patients undergoing first versus repeated exposure to general anesthesia. *Middle East J Anesthesiol*. 2016;23(5):535–42.
40. Zhu S-H, Ji M-H, Gao D-P, Li W-Y, Yang J-J. Association between perioperative blood transfusion and early postoperative cognitive dysfunction in aged patients following total hip replacement surgery. *Ups J Med Sci*. 2013;(August 2013):262–7.

41. Zhu YZ, Yao R, Zhang Z, Xu H, Wang LW. Parecoxib prevents early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total knee arthroplasty: A double-blind, randomized clinical consort study. *Med.* 2016;95(28):e4082.