FERNANDO CÁSSIO DO PRADO SILVA

**Associação entre os níveis séricos de proteína S100 β e
enolase específica de neurônio e a ocorrência de
disfunção cognitiva após revascularização miocárdica
com circulação extracorpórea**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de: Anestesiologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona

**SÃO PAULO
2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Fernando Cássio do Prado

Associação entre os níveis séricos de proteína S100 β e enolase específica de neurônio e a ocorrência de disfunção cognitiva após revascularização miocárdica com circulação extracorpórea / Fernando Cássio do Prado Silva. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia.

Orientadora: Maria José Carvalho Carmona.

Descritores: 1.Anestesia geral 2.Revascularização miocárdica 3.Circulação extracorpórea 4.Reserva cognitiva 5.Testes neuropsicológicos 6.Transtornos cognitivos/cirurgia 7.Transtornos cognitivos/diagnóstico 8.Complicações pós-operatórias 9.Proteína S100 β 10.Enolase específica do neurônio

USP/FM/DBD-147/13

DEDICATÓRIA

Ao meu pai Aureo e minha mãe Magna, pelo amor, incentivo, abdicação e presença em todos os momentos da minha vida.

Aos pacientes que participaram deste estudo, por acreditarem na dedicação dos médicos e apoiarem as descobertas da Medicina.

À querida Profa. Dra. Lindioneza Adriano Ribeiro (*in memoriam*), por sua delicadeza, seus ensinamentos e por primeiro me orientar em uma pesquisa científica.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me abençoado com coragem para fazer minhas escolhas e com saúde para seguir meus caminhos.

Ao Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Junior, pela confiança, ensinamentos e orientação nos primeiros anos da realização deste estudo.

À Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona, por ter acolhido com carinho a orientação deste estudo e ser um exemplo de dedicação à Medicina e à Anestesiologia.

Ao Prof. Dr. André Prato Schmidt, pela idealização deste estudo, apoio incessante e imensa amizade.

À enfermeira Maria Ferreira (a querida *Teca*), pelo carinho e incentivo fundamentais para a realização deste estudo e por sua vida dedicada ao cuidado dos pacientes do InCor.

Às psicólogas Bianca e Vanessa, pelo carinho no cuidado com os pacientes e admirável dedicação para a realização deste estudo.

Aos secretários Cláudia, Clayton e Alexsandra, pelo apoio para a realização deste trabalho.

Às colegas de pós-graduação Livia Valentin e Suely Zeferino, pelo apoio durante a realização deste estudo.

À Dra. Denise Otsuki e Gilberto Nascimento, do Laboratório de Investigação Médica da Disciplina de Anestesiologia, pelo processamento e armazenamento das amostras.

Aos professores e funcionários do Laboratório de Bioquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela parceria na análise das amostras.

À Maria Helena Vargas, pelo carinho e auxílio na formatação e diagramação deste estudo.

À Jimmy Adans Costa Palandi, pela consultoria estatística na análise dos resultados deste estudo.

Aos anesthesiologistas, cirurgiões e enfermeiros do InCor, por apoiarem e acreditarem neste trabalho.

Ao InCor, FAPESP, CNPq e Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio para a realização deste estudo.

Aos amigos e professores da Escola Estadual Governador Clóvis Salgado, da Escola Estadual Governador Israel Pinheiro, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia e da Disciplina de Anestesiologia da Universidade de São Paulo, pelo incentivo e por terem tornado minha vida acadêmica mais feliz.

Ao Prof. Dr. Carlos Henrique Alves de Rezende, por ter sido meu tutor, pelo seu exemplo, sua ética, seu carinho e por despertar nos seus alunos a inspiração pelo conhecimento científico.

À minha querida Isis, pelo amor, companheirismo e dedicação que completam minha vida e fazem meus dias mais felizes.

Ao meu irmão Ricardo, meus cunhados, sogros, padrinhos, tios e primos, pelas orações, incentivos e serem a razão da minha família existir.

Aos meus avós (*in memoriam*), Jerônima, Valdomiro, América e José, por terem formado os alicerces da minha família, sem a qual me faltariam forças para esta conquista.

À querida Marta Helena Neto, pelo amor e dedicação no cuidado de todos da minha família.

À todos os meus colegas de trabalho, pela inestimável compreensão e apoio para minha dedicação a este estudo.

À todos os meus queridos amigos, pelo carinho de tantos anos e fundamental incentivo para a realização desta conquista.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referencias: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2012.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	5
2.1	Objetivo Primário.....	6
2.2	Objetivos Secundários.....	6
3	REVISÃO DA LITERATURA	7
3.1	Definição das Complicações Neurológicas após Cirurgias Cardíacas.....	10
3.2	Disfunção Cognitiva Pós-Operatória	10
3.2.1	Fatores etiológicos	12
3.2.1.1	Relacionados à cirurgia	13
3.2.1.2	Relacionados à anestesia	15
3.2.1.3	Relacionados ao próprio paciente	16
3.2.2	Avaliação neurocognitiva.....	19
3.3	<i>Delirium</i> Pós-Operatório	23
3.4	Marcadores de Lesão Neuronal.....	25
4	MÉTODOS	27
4.1	Casuística	29
4.2	Avaliação Neurocognitiva.....	30
4.2.1	Avaliação cognitiva geral.....	30
4.2.2	Avaliação de disfunção cognitiva pós-operatória	32
4.2.3	Avaliação de <i>delirium</i> pós-operatório	33
4.3	Análise dos marcadores de lesão neuronal.....	33
4.4	Procedimentos de anestesia e cirurgia.....	34
4.5	Análise estatística.....	36
5	RESULTADOS.....	38
5.1	Avaliação Geral dos Pacientes	39
5.2	Caracterização de Variáveis do Perioperatório	41
5.3	Concentrações Séricas dos Marcadores de Lesão Neuronal	41
5.4	Resultados Neurocognitivos	42
5.4.1	Análise cognitiva geral.....	42
5.4.2	Análise da disfunção cognitiva pós-operatória	45
5.4.3	Avaliação detalhada da cognição pelos testes neurocognitivos	47
5.4.4	Análise de <i>delirium</i> pós-operatório	57

6	DISCUSSÃO.....	59
7	CONCLUSÕES	72
8	ANEXOS.....	74
9	REFERÊNCIAS	102

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	- Análise de variância
APOE	- Apoliproteína E
BTN	- Bateria de testes neurocognitivos
CAM	- Concentração alveolar mínima
CAM-ICU	- <i>Confusion Assessment Method in Intensive Care Unit</i>
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CEC	- Circulação extracorpórea
cm	- Centímetros
CNPq	- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DCPO	- Disfunção cognitiva pós-operatória
DP	- Desvio padrão da média
ECG	- Eletrocardiograma
FAPESP	- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FC	- Frequência cardíaca
FEVE	- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FiO ₂	- Fração inspirada de oxigênio
IAM	- Infarto agudo do miocárdio
ICC	- Índice cognitivo composto
IMC	- Índice de massa corpórea
kg/m ²	- Quilogramas por metro ao quadrado
mg/kg	- Miligramas por quilograma
min	- Minuto
mL/kg	- Mililitros por quilograma
mL/kg/min	- Mililitros por quilograma por minuto
mmHg	- Milímetros de mercúrio
MMSE	- Miniexame do estado mental
ng/mL	- Nanogramas por mililitro

NSE	- Enolase específica de neurônio
PEEP	- Pressão expiratória final positiva
PO	- Pós-operatório
Relação I:E	- Relação inspiração/expiração
SCWT	- <i>Stroop colours and word test</i>
SDMT	- <i>Symbol digit making test</i>
TICS	- <i>Telephone Interview for Cognitive Status</i>
TMT	- <i>Trail making test</i>
UI/kg	- Unidades internacionais por quilograma
USP	- Universidade de São Paulo
UTI	- Unidade de terapia intensiva
VLT	- <i>Verbal learning test</i>
µg/kg	- Microgramas por quilograma
Y	- Ácido epsiloaminocapróico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados dos pacientes.....	40
Tabela 2 -	Escolaridade dos pacientes	40
Tabela 3 -	Dados referentes ao procedimento anestésico-cirúrgico	41
Tabela 4 -	Níveis séricos de proteína S100 β e NSE (média $\pm$ desvio padrão).....	41
Tabela 5 -	Número de pacientes com TICS normal e prejudicado nos 3°, 7°, 21°, 90° e 180° dias de pós-operatório	43
Tabela 6 -	Média e desvio padrão dos escores obtidos nos testes neurocognitivos antes da cirurgia e nos 21° e 180° dias de pós-operatório	46
Tabela 7 -	Pacientes com DCPO presente e ausente no 21° e 180° dias de pós-operatório	46
Tabela 8 -	Pacientes com VLT-A normal e alterado nos 21° e 180° dias de pós-operatório	49
Tabela 9 -	Pacientes com VLT-D normal e alterado nos 21° e 180° dias de pós-operatório	50
Tabela 10 -	Pacientes com SCW-C1 normal e alterado nos 21° e 180° dias de pós-operatório	51
Tabela 11 -	Pacientes com SCW-C2 normal e alterado nos 21° e 180° dias de pós-operatório	52
Tabela 12 -	Pacientes com SCW-C3 normal e alterado nos 21° e 180° dias de pós-operatório	53
Tabela 13 -	Pacientes com TMT-A normal e alterado nos 21° e 180° dias de pós-operatório	54
Tabela 14 -	Pacientes com TMT-B normal e alterado nos 21° e 180° dias de pós-operatório	55
Tabela 15 -	Pacientes com SDMT normal e alterado nos 21° e 180° dias de pós-operatório	56
Tabela 16 -	Pacientes com <i>delirium</i> pós-operatório presente e ausente na primeira semana após a cirurgia	57

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme TICS normal e prejudicado nas avaliações de 3°, 7°, 21°, 90° e 180° dias de pós-operatório.....	44
Gráfico 2 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme DCPO no 21° e 180° dias de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)	47
Gráfico 3 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme VTL-A aplicado nos 21° e 180° dias de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão).....	49
Gráfico 4 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme VTL-D aplicado nos 21° e 180° dias de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão).....	50
Gráfico 5 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme SCW-C1 aplicado nos 21° e 180° dias de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)	51
Gráfico 6 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme SCW-C2 aplicado nos 21° e 180° dias de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)	52
Gráfico 7 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme SCW-C3 aplicado nos 21° e 180° dias de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)	53
Gráfico 8 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme TMT-A aplicado nos 21° e 180° dias de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão).....	54
Gráfico 9 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme TMT-B aplicado nos 21° e 180° dias de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão).....	55
Gráfico 10 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme SDMT aplicado nos 21° e 180° dias de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão).....	56
Gráfico 11 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme <i>delirium</i> pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão).....	57

RESUMO

Silva FCP. *Associação entre os níveis séricos de proteína S100 β e enolase específica de neurônio e a ocorrência de disfunção cognitiva após revascularização miocárdica com circulação extracorpórea* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introdução: A resposta inflamatória sistêmica após cirurgia cardíaca está relacionada com aumento dos marcadores de lesão cerebral e o desenvolvimento de disfunção cognitiva pós-operatória (DCPO). O objetivo deste estudo foi avaliar a potencial associação entre DCPO e os níveis séricos de proteína S100 β e enolase específica de neurônio (NSE) após cirurgia de revascularização do miocárdio (RM) com circulação extracorpórea (CEC). **Métodos:** Foram investigados 73 pacientes submetidos à RM com CEC. A função cognitiva foi avaliada por psicólogas no pré-operatório e nos 3º, 7º, 21º, 90º e 180º dias após a cirurgia, utilizando-se testes neurocognitivos específicos para o reconhecimento de déficits de atenção, memória, função executiva e linguagem. Os níveis séricos de proteína S100 β e NSE foram medidos no pré-operatório, após a indução da anestesia, ao final da cirurgia e seis e 24 horas após a cirurgia. Para se avaliar a associação entre DCPO e os níveis séricos de proteína S100 β e NSE, utilizou-se ANOVA e ANOVA com medidas repetidas. As diferenças encontradas foram analisadas pela comparação múltipla de Tukey. Os resultados foram significantes quando $p < 0,05$. **Resultados:** DCPO foi observada em 63,1% dos pacientes após 21 dias e em 21,7% após seis meses da cirurgia. Na primeira semana após a cirurgia, 46,6% dos pacientes apresentaram *delirium* pós-operatório. Os maiores níveis séricos de proteína S100 β (1,8 ng/mL) e NSE (18,2 ng/mL) foram vistos no final da cirurgia e seis horas após a cirurgia, respectivamente. No entanto, não foi observada significativa associação entre DCPO e aumento dos níveis séricos dos marcadores de lesão cerebral. **Conclusões:** O presente estudo observou uma elevada prevalência de DCPO. Adicionalmente, detectou-se um aumento dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE no pós-operatório. Contudo, embora RM com CEC esteja significativamente relacionada a DCPO e níveis séricos elevados de proteína S100 β e NSE, o aumento dos níveis destes marcadores de lesão cerebral não foi associado à DCPO.

Descritores: Anestesia geral. Revascularização miocárdica. Circulação extracorpórea. Proteína S100 β . Enolase específica do neurônio.

SUMMARY

Silva FCP. *Association between serum levels of S100 β protein and neuron specific enolase and occurrence of cognitive impairment after coronary artery bypass grafting* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Background: Systemic inflammatory response after cardiac surgery is associated with increased brain injury markers and development of postoperative cognitive dysfunction (POCD). The aim of this study was to evaluate the association between POCD and serum levels S100 β protein and neuron-specific enolase (NSE) after coronary artery bypass grafting (CABG) with cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods:** 73 patients undergoing CABG surgery with CPB were investigated. Cognitive function was assessed by psychologists preoperatively and at 3, 7, 21, 90 and 180 days after surgery, using neurocognitive tests for specific recognition deficits in attention, memory, executive function and language. Serum levels S100 β protein and NSE were measured preoperatively, after induction of anesthesia, in the end of surgery, and 6 and 24 hours after surgery. Association between POCD and serum levels S100 β protein and NSE was assessed with ANOVA and ANOVA with repeated measurements. Differences were analyzed by Tukey's multiple comparison. Results were significant at $p < 0.05$. **Results:** The mean age of patients was 61.8 ± 9.1 years. POCD was observed in 63.1% of patients after 21 days and 21.7% after 6 months of surgery. Postoperative delirium was seen in 46.6% of patients in the first week after surgery. The highest serum levels of S100 β protein (1.8 ng/mL) and NSE (18.2 ng/mL) were seen at the end of surgery and 6 hours after surgery, respectively. However, this study not observed a significant association between POCD and increased serum levels brain injury markers. **Conclusions:** The present study observed a high prevalence of POCD. Additionally, serum levels S100 β protein and NSE increased postoperatively. However, while CABG surgery with CPB is significantly related to POCD and elevated serum levels S100 β protein and NSE, the increased levels of such brain injury markers was not associated with POCD.

Descriptors: Anesthesia, general. Myocardial revascularization. Extracorporeal circulation. S100 β protein. Neuron-specific enolase.

A ocorrência de disfunção cognitiva após cirurgia cardíaca é elevada, podendo acometer 30 a 65% dos pacientes até o momento da alta hospitalar¹. Alguns meses após a cirurgia, os percentuais permanecem aumentados, comprometendo 20 a 40% dos pacientes^{2,3}.

Déficits cognitivos pós-operatórios podem prejudicar a recuperação cirúrgica, adiar ou interromper o regresso às atividades normais e piorar a qualidade de vida pós-operatória⁴. Newman *et al.*⁵ realizaram estudo em que foi possível evidenciar a relação entre funcionamento cognitivo deteriorado e piora na qualidade de vida cinco anos após cirurgia cardíaca.

Suas causas ainda não foram adequadamente esclarecidas, mas a idade avançada é apontada como principal fator de risco⁶. Aspectos relativos à técnica cirúrgica, como alteração da perfusão e da oxigenação cerebral, ocorrência de microembolia cerebral e neuroinflamação, e à técnica anestésica, como o uso de anestésicos potencialmente neurotóxicos, hipotermia intraoperatória e monitorização deficitária da atividade cerebral, podem estar relacionados a este evento adverso⁷.

Recentemente, o foco causal vem cada vez mais se direcionando para fatores predisponentes relacionados aos próprios pacientes. Baixa reserva cognitiva no momento da cirurgia é apontada como um significativo preditor de um pior desfecho cognitivo pós-operatório^{8,9}. E, apesar disso, avaliar a cognição antes e depois de uma cirurgia ainda está longe de ser uma rotina para as equipes que assistem esses

pacientes¹⁰. Uma razão para isso é o fato de que reconhecer um comprometimento cognitivo é difícil, necessita de longo período de observação do paciente e envolve aplicação de testes cognitivos complexos e ainda não padronizados. Não há consenso, por exemplo, sobre quais testes aplicar e que pontos de corte devem ser utilizados para afirmar se o paciente possui ou não um comprometimento cognitivo que surgiu após a cirurgia^{11,12}. Muitas vezes, alterações do pensamento ou do comportamento que surgem após a cirurgia são notadas apenas pelos familiares do paciente, dificultando seu diagnóstico e impossibilitando possíveis intervenções pré e pós-operatórias.

Dessa forma, o entendimento das principais questões que cercam as alterações cognitivas pós-operatórias não é relevante apenas para cuidar melhor dos pacientes que assistimos no nosso dia a dia. Compreender melhor sua fisiopatologia e seu diagnóstico pode sem dúvida ajudar a prevenir e tratar este que é problema tão prevalente.

Não existem marcadores laboratoriais conhecidos que indiquem o diagnóstico de DCPO. Reconhecer precocemente pacientes em risco de comprometimento cognitivo pode direcionar a busca por medidas neuroprotetoras eficazes e de maior segurança. Proteína S100 β e enolase específica de neurônio (NSE) são conhecidos indicadores de lesão neuronal. Estas proteínas podem ser encontradas no sangue periférico quando ocorre alguma agressão aos neurônios e às células da glia e tem mostrado níveis séricos elevados após cirurgias cardíacas¹³. De certa forma, essas proteínas indicam que o cérebro, mesmo após avanços tecnológicos, não vem saindo ileso das agressões provocadas pela cirurgia e anestesia. E isso vem estimulando recentes questionamentos como, por exemplo, sobre o papel neuroprotetor e

neuroapoptótico de novos e antigos anestésicos^{14,15}. A elevação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE pode ser uma nova maneira de se identificar pacientes mais vulneráveis para o desenvolvimento de DCPO.

2.1 Objetivo Primário

O principal objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre DCPO e os níveis séricos de proteína S100 β e NSE após cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea.

2.2 Objetivos Secundários

Os objetivos secundários consistiram em avaliar a associação entre os níveis séricos de proteína S100 β e NSE e:

- a. *delirium* pós-operatório;
- b. comprometimento geral da cognição após a cirurgia.

Os progressivos avanços técnicos em cirurgia e anestesia têm possibilitado a intervenção em indivíduos cada vez mais idosos e com doenças mais graves. Com o aumento da expectativa de vida e das doenças relacionadas à longevidade, um número crescente de pacientes idosos vem se tornando candidatos aos procedimentos cirúrgicos¹⁵. A melhora dos índices de morbidade e mortalidade cirúrgicas, especialmente aqueles relacionados aos sistemas cardiovascular e respiratório, tem direcionado a investigação para a redução de complicações relacionadas a outros órgãos, dentre eles as complicações neurológicas e, particularmente, para a redução da incidência de disfunção cognitiva pós-operatória¹⁶.

Em relação às cirurgias cardíacas, as performances nos testes neurocognitivos não apontam deterioração de um domínio em particular. As investigações conduzidas sugerem que os déficits cognitivos são evidentes na diminuição da memória, da concentração, da compreensão verbal e do funcionamento executivo¹⁷.

Alterações cognitivas pós-operatórias são complicações que atingem especialmente os pacientes idosos. A literatura não registra o real mecanismo de sua patogênese, mas o envelhecimento é tido por consenso como o principal fator de risco para o comprometimento da cognição após uma cirurgia⁶.

Do ponto de vista populacional, essa questão pode assumir uma dimensão inimaginável. O aumento da expectativa de vida da população mundial, incluindo a brasileira, leva a consequente aumento do número de cirurgias em idosos¹⁸. Logo,

com cada vez mais idosos sendo operados, maior ainda será o número de indivíduos sujeitos ao desenvolvimento de um prejuízo cognitivo pós-operatório^{1,19}.

Após cirurgias cardíacas para revascularização do miocárdio, os enxertos vasculares podem continuar pervios durante anos, mas os custos cognitivos do procedimento podem não ser tolerados¹⁵. Entende-se que a solução de um grave problema, como a insuficiência coronariana, vem se relacionando com o desenvolvimento de uma questão possivelmente não menos séria. Déficits cognitivos pós-operatórios prejudicam a recuperação cirúrgica, adiam o regresso às atividades normais, pioram a qualidade de vida pós-operatória e podem estar implicados num aumento da mortalidade pós-operatória tardia²⁰.

Há uma preocupação com DCPO e quais implicadores para o seu desencadeamento. Seu diagnóstico requer uma avaliação neurocognitiva pré e pós-cirúrgica, razão pela qual se defende a avaliação das reservas cognitivas de todos os pacientes que serão submetidos a cirurgias eletivas, especialmente os idosos¹⁰. Existe também uma necessidade de se investigar quais fatores estão associados ao desenvolvimento de DCPO. Dessa forma, poder-se-á evitar o comprometimento das funções corticais superiores o que, por conseguinte, compromete a qualidade de vida e a independência²¹.

3.1 Definição das Complicações Neurológicas após Cirurgias Cardíacas

Em 1999, o *American College of Cardiology* e a *American Heart Association* publicaram uma classificação para as complicações neurológicas que surgem após cirurgias cardíacas. Esses eventos adversos foram divididos em duas categorias: tipo I e tipo II. No tipo I, os déficits neurológicos são diagnósticos bem definidos e podem ser detectados por um exame clínico neurológico. Incluem o acidente vascular encefálico, ataque isquêmico transitório, coma e lesão cerebral fatal. No tipo II, os déficits neurológicos são difusos e não tão bem definidos. Incluem a disfunção cognitiva pós-operatória e o *delirium* pós-operatório²².

3.2 Disfunção Cognitiva Pós-Operatória

A cognição compreende uma diversidade de habilidades que diferencia os seres humanos dos outros animais. É definida como a capacidade de pensar usando o intelecto, a lógica, o raciocínio, o juízo, a memória e todas as funções corticais superiores. A cognição é a capacidade mental de compreender e resolver os problemas do cotidiano. É constituída por um conjunto de funções corticais, formadas pela memória (capacidade de armazenamento de informações), função executiva (capacidade de planejamento, antecipação, sequenciamento e monitoramento de tarefas complexas), linguagem (capacidade de compreensão e expressão da linguagem oral e escrita), praxia (capacidade de executar um ato motor), gnosia (capacidade de reconhecimento de estímulos visuais, auditivos e táteis) e função visuoespacial (capacidade de localização no espaço e percepção das relações dos objetos entre si). Preservada, a cognição permite ao indivíduo avaliar seu mundo interior e exterior, interagir com outros indivíduos e administrar sua vida diária²³.

Após intervenções cirúrgicas, memória, concentração, linguagem, compreensão e integração social podem apresentar algum comprometimento e isso indica a ocorrência de DCPO²⁴. Muitas destas mudanças cognitivas são transitórias, com resolução entre seis semanas a seis meses após o procedimento, o que acaba minimizando a atenção médica sobre a importância dos déficits cognitivos transitórios para a qualidade de vida do paciente. Mas, de fato, essas alterações surgem em alguns dias a semanas após a cirurgia e podem permanecer pelo resto da vida^{25,26}.

DCPO refere-se a uma deterioração do funcionamento cognitivo ocorrido após um evento cirúrgico e anestésico^{27,28}. Esta questão vem sendo abordada desde as primeiras publicações que surgiram após o início das cirurgias cardíacas na década de 1950. Em 1957, Boshes *et al.*²⁹ apontaram as primeiras observações sobre os aspectos neurológicos, psiquiátricos e psicológicos dos pacientes submetidos à cirurgias cardíacas, despertando para a necessidade de maior atenção para esses pacientes durante o primeiro ano de pós-operatório. Recentes estudos têm mostrado correlações e fatores de risco para tal disfunção, mas ainda há muito a ser elucidado sobre seu diagnóstico, incidência, etiologia, prevenção e tratamento^{30,31}.

Segundo Terrière *et al.*³², um número significativo de pacientes idosos submetidos a cirurgias com anestesia geral pode apresentar disfunção cognitiva durante o período pós-operatório. Estas alterações, segundo outros pesquisadores, prejudicam a atenção, a memória e alguns aspectos da função executiva. São, muitas vezes, transitórias e reversíveis. Mas, em alguns casos, podem se tornar crônicas, especialmente em idosos. E, por fim, a função cognitiva tende a melhorar e a se estabilizar após alguns meses^{27,33}.

Embora os avanços tecnológicos nas últimas décadas em cirurgias e anestésias tenham conseguido levar a uma diminuição da mortalidade e da taxa de morbidade associada a esses procedimentos, a prevalência de DCPO permanece alta. Pacientes com DCPO apresentam aumento de mortalidade no primeiro ano após terem sido operados, especialmente após cirurgias cardíacas e de grande porte^{16,17,34}.

3.2.1 Fatores etiológicos

A causa de DCPO é multifatorial e os fatores envolvidos não estão bem definidos. DCPO compreende desde transtornos sutis em quaisquer das áreas da cognição, até alterações neurológicas que podem ser incapacitantes^{35,36}. Os fatores etiológicos para a DCPO envolvem idade, presença de comorbidades e fatores relacionados à cirurgia e anestesia. Estudos demonstram que o risco de desenvolvimento da DCPO aumenta com a idade. Associados à DCPO também estão os abusos de substâncias tóxicas como álcool e distúrbios psiquiátricos e neurológicos³⁷⁻³⁹.

Um conceito fisiopatológico intuitivamente atraente é o que associa as alterações cognitivas pós-operatórias com um efeito fisiológico esperado. Essa é uma maneira antiga de se pensar sobre a origem deste problema. Em cirurgias cardíacas, por exemplo, era esperado se observar algum comprometimento cognitivo pós-operatório. Isso seria uma resposta fisiológica às agressões provocadas pelo procedimento. Logo, pouca ou nenhuma atitude era tomada no sentido de pelo menos amenizar as agressões ao cérebro⁴⁰.

Dessa maneira, a causa de DCPO permanece em aberto, reforçando a hipótese de que este seja um problema multifatorial^{24,41,42}.

Dentre os fatores possivelmente envolvidos, incluem-se aqueles relacionados à cirurgia (liberação de êmbolos, duração prolongada do procedimento, redução da pressão arterial, variações da temperatura), à anestesia (fármacos anestésicos, bloqueio colinérgico, monitorização deficitária da homeostasia cerebral) e aqueles inerentes ao próprio paciente (idade, envelhecimento fisiológico do tecido neuronal, baixa reserva cognitiva, antecedentes mórbidos, influência genética)²⁴.

3.2.1.1 Relacionados à cirurgia

Os fatores intraoperatórios como a formação de êmbolos, cuja gênese estaria em ateromas da parede da aorta, agregados plaquetários, bolhas de ar oriundas do oxigenador e/ou das câmaras cardíacas, podem ser a causa primária da lesão encefálica ou do agravamento de lesões preexistentes. Podem se subdividir em micro e macroêmbolos, sendo os primeiros mais relevantes para surgimento de DCPO⁴¹. Knipp *et al.*³ estudaram os desfechos cognitivos após cirurgia cardíaca com CEC e afirmaram que cerca de 50% dos pacientes apresentam lesões cerebrais semelhantes a microinfartos provocados por microêmbolos. Contudo, outras publicações referentes a este tema adotam uma postura imparcial sobre a relação dos microêmbolos e DCPO, afirmando que esta correlação não está bem definida e, por isso, tal hipótese não deve ser excluída nem afastada⁴³⁻⁴⁵. A duração prolongada do procedimento cirúrgico está relacionada à maior obstrução microvascular por êmbolos, o que sugere uma relação entre o tempo cirúrgico e o desenvolvimento de disfunção cognitiva⁴⁶.

Variações da pressão arterial média durante o procedimento cirúrgico podem, também, ser responsáveis pelo surgimento de uma disfunção cognitiva. A hipotensão intraoperatória e, conseqüentemente, a hipoperfusão cerebral, são uma causa

potencial para comprometimento neurológico⁴⁷. A falha na autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral quando a pressão de perfusão cerebral está fora da faixa fisiológica de 50 a 150 mmHg deixa o cérebro suscetível a isquemia e a hiperemia devido à redução e aumento excessivos da pressão de perfusão cerebral, respectivamente. Nas cirurgias sem CEC este problema também pode ocorrer. Nestes procedimentos, para que as anastomoses sejam realizadas com maior facilidade, o coração é retirado de sua posição habitual e fisiológica e isso reduz o débito cardíaco o que, por conseguinte, reduz a pressão de perfusão cerebral⁴⁸.

Ainda no que diz respeito às questões hemodinâmicas que envolvem às cirurgias cardíacas com CEC, um outro ponto a ser destacado é a alteração do fluxo sanguíneo pulsátil para um fluxo constante. Sabidamente, tal modificação pode relacionar-se a perfusão prejudicada de diversos órgãos. Todavia, os estudos ainda não encontraram relação entre a perfusão de vários órgãos, a oxigenação do tecido cerebral e o desfecho cognitivo⁴⁹⁻⁵¹.

Outros fatores relacionados à cirurgia que podem contribuir para a lesão neurológica, especialmente nas cirurgias cardíacas, são a resposta inflamatória, a hiperglicemia e as variações da temperatura durante o procedimento cirúrgico⁵².

A inflamação sistêmica induzida pela CEC e pelo próprio procedimento cirúrgico pode causar inflamação cerebral quando há lesão da barreira hematoencefálica e levar ao surgimento de distúrbios cognitivos pós-operatórios. Mas muitos dos estudos em relação a esse aspecto do dano cerebral foram realizados em animais e por isso ainda não está clara uma relação direta entre CEC, inflamação sistêmica e cerebral e DCPO^{53,54}. Relatos prévios sugerem que a cirurgia em si tem um maior impacto sobre o sistema inflamatório do que a própria CEC^{55,56}.

Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia podem ser danosas para o sistema nervoso. A glicose é o principal combustível usado pelo cérebro. Uma situação de hipoglicemia durante uma cirurgia longa com o paciente anestesiado é sem dúvida catastrófica. A hiperglicemia por sua vez pode levar a edema cerebral e está relacionada à inflamação que também pode ser deletéria para o cérebro⁵⁷.

Em geral, durante as cirurgias cardíacas com CEC é induzida uma hipotermia controlada na qual a temperatura fica em torno de 28 a 32°C. De fato, a hipotermia reduz a taxa metabólica cerebral e isso pode diminuir as agressões sofridas pelo tecido nervoso. Aqui, a principal questão abordada é o reaquecimento do paciente. Se o reaquecimento for muito rápido, pode levar a hipertermia cerebral que reconhecidamente está associada a lesão neuronal e déficits cognitivos. Em relação a este aspecto, os estudos ainda são escassos, mas há uma evidência que aponta que a normotermia durante a CEC não teria nenhum efeito sobre a função cerebral^{58,59}.

3.2.1.2 Relacionados à anestesia

Não existem publicações que sejam categóricas em relação ao papel das técnicas anestésicas e fármacos utilizados na anestesia sobre o desfecho cognitivo dos pacientes. Rasmussen *et al.*⁶⁰ avaliaram a incidência de disfunção cognitiva em 438 pacientes com idade média de 60 anos submetidos a cirurgias não cardíacas sob anestesia geral e regional. Questionaram a hipótese de que a incidência de DCPO seria menor após anestesia regional do que após anestesia geral. A função cognitiva foi avaliada por meio de quatro testes neuropsicológicos realizados no pré e pós-operatórios. Após sete dias da cirurgia, DCPO foi encontrada em 37 (19,7%) pacientes após anestesia geral e em 22 (12,5%) pacientes após anestesia regional.

Depois de três meses, DCPO esteve presente em 25 (14,3%) pacientes após anestesia geral *versus* 23 (13,9%) pacientes após anestesia regional. A prevalência de DCPO após uma semana foi significativamente maior após anestesia geral.

Alguns medicamentos utilizados na anestesia foram investigados quanto a sua relação com o desenvolvimento de alterações pós-operatórias da cognição. Incluem-se os anticolinérgicos, benzodiazepínicos, sedativos, antidepressivos e antiparkinsonianos^{6,36,37,39}. Rasmussen *et al.*⁶¹ não encontraram associação entre DCPO e níveis séricos de benzodiazepínicos e seus metabólitos. Entre os anticolinérgicos, a escopolamina e a atropina foram estudados por diversos autores e são apontados como responsáveis por alterações cognitivas em idosos. Embora a escopolamina atravessasse a barreira hematoencefálica com maior facilidade que a atropina, seus efeitos deletérios sobre a cognição após uma cirurgia parecem ser semelhantes ao da atropina⁶²⁻⁶⁴.

3.2.1.3 Relacionados ao próprio paciente

Dentre os fatores pré-operatórios, a idade representa o aspecto demográfico menos contestado para o surgimento de declínio cognitivo PO, embora ainda com razões injustificadas. Aterosclerose progressiva associada a doença cerebrovascular oculta e fatores intrinsecamente relacionados ao risco de embolização parecem ser a explicação mais aceitável para DCPO associada ao aumento da idade^{28,65}. Idosos são predispostos a alteração vascular e a déficits da autorregulação do fluxo cerebral, apresentam também uma resposta anormal a fármacos e uma redução natural do nível cognitivo o que, associado a uma diminuição cognitiva no pós-operatório, pode acarretar um significativo impacto sobre sua qualidade de vida^{17,66}.

Monk *et al.*³⁰ avaliaram o fator idade em relação a ocorrência de DCPO após a alta hospitalar. Dentre os pacientes jovens, DCPO foi observada em 36%. Dentre os pacientes de meia idade, 30,4%. Já entre os idosos, 41,4%. Houve diferença significativa entre todos os grupos de idade. Três meses após a cirurgia, DCPO esteve presente em 5,7% dos jovens, 5,6% dos de meia idade e 12,7% dos pacientes idosos. A prevalência de disfunção cognitiva também foi significativamente maior entre pacientes idosos quando comparados aos outros grupos de pacientes.

Outro fator que merece destaque é o grau de escolaridade. Não se conhece plenamente o modo como um maior grau de escolaridade implicaria em maior reserva cognitiva, mas uma hipótese que explicaria essa associação baseia-se no fato de que a escolaridade aumenta a densidade sináptica no neocórtex, aumentando a comunicação neuronal, o que minimizaria os sinais de comprometimento cognitivo e funcional⁶⁷.

História de comorbidades como diabetes *melitus*, hipertensão arterial sistêmica e insuficiência renal crônica são fatores pré-operatórios que podem estar envolvidos e, assim como idade avançada e baixo nível escolar, estão relacionados a desfechos neurológicos pós-operatórios indesejados⁶⁸.

A compreensão dos aspectos relacionados à abordagem anestésico-cirúrgica de idosos representa mais um desafio para a equipe médica. Estes pacientes apresentam diminuição das reservas funcionais de diversos órgãos e sistemas e, como consequência, toleram muito pouco as exigências representadas pelo estresse anestésico-cirúrgico. Fatores relacionados incluem a diminuição da capacidade homeostática autonômica, funções imunológicas prejudicadas e redução da capacidade aeróbica^{6,69}.

Algumas publicações relatam influência genética sobre o desfecho anestésico-cirúrgico. Segundo alguns autores, com um grande número de fatores sendo capaz de predizer o risco de DCPO, os fatores genéticos contribuem em cerca de 10% a 40% para que estes episódios ocorram¹⁷. A identificação de um genótipo suscetível pode permitir a identificação pré-operatória de pacientes propensos a desenvolver DCPO. Da mesma maneira, um marcador plasmático também poderá identificar estes pacientes, permitindo uma intervenção precoce pré-cirúrgica^{42,70}.

Dentre os possíveis polimorfismos genéticos candidatos, a presença do alelo e4 da apolipoproteína E (APOE e4) merece destaque especial. Entretanto, na análise sobre a associação da presença de APOE e4 com DCPO, os resultados são controversos e justificam a necessidade de mais estudos sobre os fatores genéticos relacionados ao desenvolvimento de DCPO. APOE é uma constituinte das lipoproteínas VLDL e HDL e desempenha papel chave no transporte e metabolismo de colesterol e triglicérides. Esta proteína, adicionalmente, está relacionada com proteção neuronal. Três principais variantes da APOE são encontradas na população humana e são resultado da mudança de um único aminoácido. Os alelos que codificam essas variantes são denominados APOE e2, APOE e3 e APOE e4³⁰.

Rasmussen *et al.*⁷¹ referem-se a um possível papel dos fatores genéticos relacionados às alterações cognitivas pós-cirúrgicas e à presença do alelo 4 da APOE. Este alelo, reconhecidamente associado com a demência da doença de Alzheimer, dará ao seu portador uma propensão genética, tornando o paciente vulnerável a qualquer tipo de lesão neuronal. O seu polimorfismo é conhecido e bem estabelecido como fator de risco para demência da doença de Alzheimer e distúrbios neurodegenerativos relacionados.

Dessa maneira, 10 anos mais tarde, McDonagh *et al.*⁷² incluíram 394 pacientes em um novo estudo que avaliou o fator genético e o desenvolvimento de DCPO. Neste grupo de pacientes, 24% apresentavam o alelo da APOE e4. Entre os 350 (89%) pacientes que retornaram para as avaliações em seis semanas, DCPO foi percebida em 56% dos pacientes com o alelo APOE e4. Entretanto, este estudo verificou que não havia associação significativa entre o nível sérico de marcadores de lesão neuronal e APOE e4. Os autores concluíram que, apesar da amostra ter sido de tamanho adequado, não houve uma associação significativa entre declínio cognitivo e genótipo APOE e4 e, da mesma forma, não encontraram associação entre declínio cognitivo pós-operatório e enolase específica de neurônio (NSE) e proteína S100β.

3.2.2 Avaliação neurocognitiva

Testes neurocognitivos podem avaliar a cognição de forma geral ou abordar aspectos específicos da cognição. De qualquer maneira, não existe um consenso sobre quais testes utilizar. Isso está no fato de que a cognição é prejudicada como um todo e não se sabe ao certo se uma ou outra função cortical pode ser mais comprometida do que outra⁷³.

O Miniexame do Estado Mental (MMSE) é um teste validado, que avalia comportamento e comprometimento cognitivos de forma geral, particularmente empregado em idosos. É rápido e facilmente aplicado, usando-se apenas papel e caneta. Podem ser atingidos até 30 pontos. Seus itens foram desenhados para se avaliar a orientação no tempo e no espaço, atenção e cálculo, linguagem, memória imediata e tardia, habilidade visuoespacial e função executiva^{74,75}.

O *Telephone Interview Cognitive Status* (TICS) consiste em uma entrevista estruturada com 11 itens que avaliam as habilidades de orientação espacial e temporal, controle mental, memória, informações gerais, língua e cálculos. É um teste padronizado para a avaliação da função neuropsicológica por telefone. Foi elaborado para ser usado na triagem cognitiva quando a avaliação presencial é impraticável ou ineficaz, como, por exemplo, em estudos epidemiológicos com grandes populações ou em pacientes que são incapazes de retornar à clínica ou hospital. No entanto, também é útil para avaliar pessoas com incapacidade de leitura ou escrita, uma vez que pode ser aplicado pessoalmente, por meio de entrevistas, requerendo apenas a capacidade de compreensão verbal⁷⁶.

Uma bateria de testes neurocognitivos (BTN) que permite avaliar funções corticais superiores foi estruturada e validada por algumas publicações e abrange os seguintes testes^{77,78}:

- a. **Verbal Learning Test** (VLT). Teste rápido e de fácil aplicação, que usa apenas papel e caneta, avalia a extensão da memória imediata, aprendizados novos, suscetibilidade a interferências e memória de reconhecimento. É composto por uma única lista de 15 palavras que são lidas em voz alta, com um intervalo de um segundo entre as palavras, em três ensaios consecutivos (VLT-A1, VLT-A2 e VLT-A3), cada um seguido por teste de evocação livre. A memória tardia é avaliada por evocação da mesma lista de nomes após 15 a 25 minutos (VLT-D). As instruções são repetidas antes de cada tentativa a fim de se minimizar o esquecimento. Avalia o número de palavras lembradas e o número de erros cometidos em cada apresentação, somando-se os erros relacionados à

repetição de palavras já citadas (reverberação). Os erros em geral apontam a falta de concentração, são contados seguindo-se a padronização do teste e podem não ser levados em consideração para a avaliação do comportamento cognitivo⁷⁹.

- b. ***Stroop Colours and Word Test*** (SCWT). O teste avalia a atenção seletiva, capacidade inibitória e flexibilidade mental. Consiste na aplicação de três lâminas com temas diferentes que avaliam, consecutivamente, a atenção focal (SCWT-C1), a atenção focal sob a influência de interferências (SCWT-C2) e a atenção alternada (SCWT-C3). Na primeira lâmina, o sujeito deve verbalizar o nome da cor (uma palavra com o nome da cor é impressa em tinta preta). Num segundo momento, o sujeito tem que dizer o nome da cor que preenche os retângulos (em cada retângulo é escrito o nome de uma cor, seguindo a mesma ordem da primeira lâmina). A terceira consiste na verbalização da cor da palavra impressa em detrimento da palavra escrita (as palavras escritas são o nome de uma cor e seguem a mesma ordem anterior). São avaliados o tempo gasto (em segundos) e o número de erros (até 40) para cada lâmina. Os erros apontam a falta de controle inibitório (conhecida como perda do *set*) e podem não ser levados em consideração para avaliação cognitiva⁸⁰.

- c. ***Trail Making Test*** (TMT). Este ensaio consiste em duas partes (TMT-A e TMT-B). Na parte A, o sujeito deve desenhar linhas, ligando consecutivamente os círculos numerados. Na parte B, deve desenhar linhas que ligam os círculos, alternando letras e números em uma sequência ordenada. O TMT-A envolve o rastreamento da velocidade visual e motora

complexa e o TMT-B avalia os processos executivos. Entre os processos executivos, a capacidade inibitória e a alternância cognitiva parecem ser os mais envolvidos. São avaliados o tempo gasto (em segundos) e o número de erros cometidos em cada parte. Os erros apontam a perda de controle da atenção devido à falta de controle inibitório, indicando que o sujeito pode ter agido por impulsividade. Esses erros também podem não ser considerados para a avaliação cognitiva⁸¹.

- d. *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT). Este teste avalia a memória de curto prazo, habilidade visuoespacial e atenção. O indivíduo deve escrever o número a que se refere cada símbolo. Uma tarjeta de símbolos e seus respectivos números é exibida constantemente logo acima. São fornecidos 10 símbolos para treino, que não são computados. O sujeito pode identificar até 110 símbolos no tempo limite de 180 segundos. São contados o número de acertos e o número de erros. Os erros ocorreram devido à presença de distratores e podem não ser levados em consideração para a avaliação cognitiva⁸².

Como não há consenso em relação ao diagnóstico de DCPO, um índice cognitivo composto foi estabelecido e é encontrado em publicações que são tidas como referência sobre o tema. Este índice determina se o paciente apresenta ou não DCPO. Em geral, DCPO é definida quando o comprometimento cognitivo é detectado por pelo menos 25% dos testes empregados. Dessa forma, por exemplo, se forem aplicados oito testes cognitivos, serão reconhecidos com DCPO aqueles indivíduos que apresentaram alterações em pelo menos dois testes. Por outro lado, a determinação de declínio cognitivo por meio da análise individualizada de cada teste

também não está estabelecida. Nesses estudos, os autores entendem que há um prejuízo pós-operatório da cognição quando os valores observados pelo teste são menores ou iguais a 20% daqueles valores vistos antes da cirurgia, o que em média corresponderia ao equivalente a um desvio padrão^{11,78}.

3.3 *Delirium* Pós-Operatório

O *delirium* pós-operatório é uma entidade clínica bem definida de um estado confusional agudo que surge nos primeiros dias após uma cirurgia. Em geral, as manifestações surgem entre três e cinco dias após a cirurgia e grande parte delas tende a resolução nos primeiros sete a 10 dias após a cirurgia. Caracteriza-se pelo caráter flutuante dos sintomas, ou seja, surgem, desaparecem e reaparecem, muitas vezes de maneira inesperada^{83,84}. Sua prevalência é elevada, podendo comprometer entre 50 e 80% dos pacientes. Pacientes submetidos a cirurgias cardíacas e cirurgias do quadril são os mais comumente afetados, comprometendo entre 30 a 80 e 16 a 62%, respectivamente^{85,86}. Alguns autores afirmam que o *delirium* pós-operatório é a complicação cirúrgica mais prevalente em pacientes idosos⁸⁷.

A apresentação clínica do *delirium* pós-operatório traz uma contradição para muitos médicos que assistem esses pacientes. Acredita-se, de forma equivocada, que os pacientes acometidos apresentam mais frequentemente a forma hiperativa da doença que envolve um quadro de agitação associado às perdas cognitivas. De fato, essa não é a forma mais comum da doença; pelo contrário, é a forma menos prevalente. Isso certamente favorece a omissão do diagnóstico de um problema tão frequente. A apresentação mais comum de *delirium* pós-operatório é a forma hipoativa, com o paciente apresentando desinteresse desproporcional para as

atividades e acontecimentos que o cercam. As avaliações desses doentes indicam que déficits cognitivos estão presentes. Em segundo lugar encontra-se uma forma mista, de reconhecimento ainda mais complexo, com o paciente percorrendo os polos de hiperatividade e hipoatividade⁸⁸.

Outra questão em relação à clínica do *delirium* pós-operatório ainda deve ser considerada. Também a forma hipoativa da doença, embora mais comum, é subdiagnosticada. Cuidadores e familiares acreditam erroneamente que faz parte da recuperação de uma cirurgia ficar acamado por um longo período, evitar receber visitas ou estímulos externos como ver televisão, assistir filmes, ler jornais e revistas, não manter portas e janelas abertas, dentre outros. Essas crenças sabidamente contribuem para retardar o diagnóstico além de prolongar uma doença já instalada. Alguns grupos de cuidadores pós-operatórios procuram identificar e contornar essas e outras situações, abordando os múltiplos componentes que envolvem o *delirium* pós-operatório⁸⁹.

Embora com mecanismos fisiopatológicos ainda não definidos, muitas situações podem desencadear um *delirium* pós-operatório. Destacam-se o uso de restrição física, dor aguda pós-operatória, hipóxia, hipotensão arterial, restrição do sono, uso de três ou mais medicações em 24 a 48 horas, subnutrição, anemia e transfusões perioperatórias, realização de sondagem vesical e desequilíbrio ácido e hidroeletrólítico. Especialmente nos pacientes mais vulneráveis, todas essas situações devem ser evitadas. Outros fatores precipitantes envolvem a privação de álcool, benzodiazepínicos e nicotina daqueles que fizeram uso habitual prolongado e desenvolveram algum grau de dependência. A reposição de nicotina, por exemplo, deve ser prontamente prescrita para os tabagistas já nas primeiras horas de pós-operatório^{83,90,91}.

Existem instrumentos que auxiliam o diagnóstico de *delirium* pós-operatório. Um dos principais é o *Confusion Assessment Method in Intensive Care Unit* (CAM-ICU), elaborado para avaliar pacientes críticos, que segue as recomendações do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV)^{92,93}.

O CAM-ICU é um instrumento utilizado para avaliar um estado confusional agudo, de aplicação simples e rápida, que tem sensibilidade e especificidade superior a 90% segundo a Associação Americana de Psiquiatria para os diagnósticos apresentados no DSM-IV. Para o reconhecimento de *delirium* pós-operatório utilizando o CAM-ICU, o paciente deve apresentar um estado de confusão mental, de início agudo e caráter flutuante, que esteja associado a algum déficit de atenção. Somando-se a isso, o paciente deve apresentar algum distúrbio do pensamento e/ou alteração do nível de consciência. Esta avaliação é realizada por meio da utilização de simples comandos e perguntas e leva apenas alguns minutos^{94,95}.

3.4 Marcadores de Lesão Neuronal

Estudos indicam o aumento da concentração sanguínea da enolase específica do neurônio (NSE) e proteína S100 β após cirurgias acarretando, mesmo que temporariamente, prejuízos cognitivos identificados em testes neuropsicológicos. A NSE parece ser o marcador bioquímico mais útil na predição de disfunção cognitiva após intervenções cirúrgicas^{71,96}.

Na população submetida a cirurgias não cardíacas, informações sobre a resposta inflamatória e os marcadores encontrados no plasma são escassos. A avaliação dos marcadores plasmáticos de lesão cerebral, NSE e proteína S100 β , produziu resultados pouco significativos. NSE é geralmente considerada um

marcador de lesão cerebral, enquanto proteína S100 β é um marcador de dano de astrócitos gliais⁶⁹.

Rasmussen *et al.*⁷¹ estudaram 65 pacientes idosos submetidos a cirurgia abdominal e não encontraram associação entre declínio cognitivo e os níveis de NSE e proteína S100 β . Linstedt *et al.*⁶⁹ estudaram 120 pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas e encontraram uma associação de proteína S100 β , mas não de NSE, com disfunção cognitiva após uma semana das cirurgias.

Em outro estudo sobre marcadores e DCPO, Kleindienst e Ross Bullock⁹⁷ observaram que os níveis de proteína S100 β e NSE aumentaram ao longo do tempo pós-cirúrgico, sugerindo uma resposta inflamatória própria do pós-operatório, sem a presença de lesão neuronal. Os níveis dos marcadores voltaram a se estabilizar, na maioria dos casos, após 18 horas da cirurgia.

Estudos sobre as dosagens dos marcadores de lesão neuronal fornecem informações importantes. Esses pesquisadores mostram que as concentrações máximas de proteína S100 β e NSE ocorrem logo após revascularização do miocárdio e algumas evidências indicam de que existe uma correlação negativa entre o aumento precoce de NSE e disfunção cognitiva^{13,98}.

Trata-se de um estudo prospectivo observacional. A avaliação dos pacientes para a coleta de dados ocorreu de abril de 2011 a março de 2012.

O estudo foi realizado no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. As amostras sanguíneas foram processadas e armazenadas no LIM-08 (Laboratório de Investigação Médica) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A análise das amostras ocorreu no Laboratório de Bioquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq - Projeto de pesquisa nº: 1081/04) (Anexo A). Todos os pacientes receberam uma explicação escrita e oral do estudo e foram convidados a participar da pesquisa. Após os esclarecimentos, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

Recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) sob o número de processo 07/55659-6 e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) com número de processo 482964/2011-1.

Apresenta-se registrado no *site* público www.clinicaltrials.gov sob o identificador NCT01550159.

4.1 Casuística

Foram avaliados 129 pacientes internados e operados no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Dados demográficos e história clínica pessoal foram obtidos de todos os pacientes (Anexo C). Destes, 73 pacientes preencheram os critérios de inclusão.

Apenas pacientes adultos portadores de insuficiência coronária candidatos à cirurgia eletiva de revascularização do miocárdio foram incluídos. Considerando-se o tempo necessário para coleta e processamento de amostras, foram incluídos somente aqueles pacientes com cirurgia programada para ser iniciada no período da manhã.

Os critérios de exclusão de pacientes do estudo foram:

- a) Analfabetos ou que não compreendiam a língua portuguesa, uma vez que pesquisadores e questionários foram preparados apenas em língua portuguesa.
- b) Recusa em participar do estudo.
- c) Participantes de outros estudos.
- d) Portadores de enfermidades psiquiátricas ou neurológicas ou antecedente de neurocirurgia, para se evitar interferência de problemas cognitivos prévios.
- e) Pacientes que não obtiveram mínimos escores padronizados no Miniexame do Estado Mental (MMSE).
- f) Pacientes que evoluíram para óbito, convulsões ou foram reoperados na primeira semana após a cirurgia, uma vez que o seguimento seria difícil ou impossível.
- g) Cirurgias realizadas sem CEC, uma vez que o objetivo foi avaliar aqueles submetidos à circulação extracorpórea. Nota-se que a opção por não

realização de CEC foi conduta exclusiva dos cirurgiões, que podia ser tomada imediatamente antes da cirurgia ou após análise do leito coronariano.

As razões para a exclusão de cada paciente encontram-se no Anexo D.

4.2 Avaliação Neurocognitiva

A bateria de testes neurocognitivos proposta neste estudo seguiu o protocolo sugerido pelo Estudo Internacional de Disfunção Cognitiva Pós-Cirúrgica (do inglês, International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction - ISPOCD) para avaliar as funções cognitivas superiores: memória, atenção, função executiva e linguagem. Tiveram como finalidade detectar possíveis e sutis disfunções cognitivas entre os pacientes analisados^{65,77,99}.

Por meio das avaliações neurocognitivas, foram reconhecidos os diagnósticos de DCPO e de *delirium* pós-operatório. Além disso, de forma complementar, estas avaliações permitiram estabelecer uma análise do funcionamento cognitivo geral.

4.2.1 Avaliação cognitiva geral

Uma avaliação do funcionamento cognitivo global foi realizada antes da cirurgia e também em todos os momentos de avaliação pós-operatória, ou seja, após três, sete, 21, 90 e 180 dias da cirurgia. Os instrumentos utilizados nessas avaliações cognitivas foram o Miniexame do Estado Mental e o *Telephone Interview Cognitive Status*.

O MMSE foi aplicado apenas antes da cirurgia, como forma de triagem cognitiva geral. Dessa maneira, seguindo os pontos de corte para a população brasileira, foram incluídos somente os indivíduos com ensino fundamental que

obtiveram escore maior ou igual a 18 e com ensino médio ou superior com escore maior ou igual a 23¹⁰⁰.

O TICS foi aplicado em todos os momentos de avaliação cognitiva pós-operatória, ou seja, no terceiro, sétimo, 21º, 90º e 180ª dias de pós-operatório. Permitiu observar o comportamento cognitivo geral e sua evolução, além de possibilitar uma avaliação daqueles pacientes que não puderam retornar para as avaliações presenciais. Logo, TICS foi aplicado quando os pacientes estavam presentes no momento da avaliação ou por telefone quando o retorno do paciente para a avaliação presencial foi impraticável.

Para a avaliação do comprometimento cognitivo geral, a correspondência entre escores equivalentes e padronizados de MMSE e TICS foi aplicada para se estabelecer uma correlação evolutiva entre o funcionamento cognitivo geral antes e depois da cirurgia. A partir desses escores, para cada momento da avaliação, foi estabelecido se o funcionamento geral da cognição no pós-operatório era normal ou não. Quando o escore de TICS foi equivalente ou maior que o escore esperado para o MMSE, considerou-se que o paciente apresentava comportamento cognitivo normal (TICS normal). Quando o escore de TICS ficou abaixo do escore equivalente esperado, considerou-se o paciente possuía um comprometimento geral da cognição (TICS prejudicado)^{101,102}.

4.2.2 Avaliação de disfunção cognitiva pós-operatória

A avaliação de disfunção cognitiva pós-operatória foi realizada por uma equipe de psicólogas. Os pacientes foram avaliados antes da cirurgia e, novamente, após 21 e 180 dias da cirurgia. Foi estabelecido o prazo de tolerância máxima de sete dias para avaliações programadas para o 21º dia de PO e de 30 dias para as avaliações do 180º PO.

A seguinte bateria validada de testes neurocognitivos foi aplicada⁷⁷:

- a. *Verbal learning test* (VLT);
- b. *Stroop Colours and Word Test* (SCWT);
- c. *Trail Making Test* (TMT);
- d. *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT).

Para o diagnóstico de DCPO, foram seguidas as orientações de outros estudos sobre o tema e estabeleceu-se um índice cognitivo composto para este estudo. A DCPO foi definida conforme a ocorrência em dois de oito possíveis déficits cognitivos: VLT-A (média de VLT-A1, VLT-A2 e VLT-A3), VLT-D, SCWT-1, SCWT-2, SCWT-3, TMT-A, TMT-B e SDMT). Não existe um valor padrão validado que permita afirmar que um indivíduo possui ou não comprometimento cognitivo quando tais testes são empregados. Logo, a definição do comprometimento cognitivo realizada por meio de cada um destes testes baseou-se em publicações prévias e considerou um declínio maior ou igual a 20% em relação aos escores obtidos na avaliação realizada antes da cirurgia^{103,104}.

4.2.3 Avaliação de *delirium* pós-operatório

Para a avaliação de *delirium* pós-operatório, foi utilizado o *Confusion Assessment Method in Intensive Care Unit* (CAM-ICU), um teste elaborado para avaliação de pacientes críticos, padronizado e reconhecido, validado para utilização em língua portuguesa¹⁰⁵.

Para se estabelecer o diagnóstico de *delirium* PO, os pacientes foram avaliados por meio do CAM-ICU em dois momentos durante a primeira semana após a cirurgia, quais sejam, no terceiro e sétimo dias de PO. Este estudo identificou portadores de *delirium* PO quando o diagnóstico foi reconhecido em qualquer uma das duas avaliações. Isso permitiu uma maior sensibilidade do teste, uma vez que os sintomas aparecem em geral entre o terceiro e o quinto dias de PO e tendem a ter um caráter flutuante. Visando avaliar todos os pacientes, foi estabelecida a tolerância de até três dias para cada aplicação do teste.

4.3 Análise dos marcadores de lesão neuronal

Os níveis séricos de proteína S100 β e NSE foram obtidos em 3 mL de amostras de sangue venoso coletado dos pacientes em cinco momentos:

- 1^a amostra: no dia anterior à cirurgia;
- 2^a amostra: após a indução anestésica;
- 3^a amostra: ao final da cirurgia;
- 4^a amostra: seis horas após a cirurgia;
- 5^a amostra: 24 horas após a cirurgia.

Para a determinação destes momentos de coleta foram utilizados como referência, publicações que investigaram a meia-vida destes marcadores de lesão neuronal^{72,97,106-108}.

As amostras foram colocadas em tubos secos e o plasma centrifugado foi removido e armazenado a -70°C até o momento da análise.

A quantificação dos níveis de proteína S100 β foi realizada por meio de imunoensaio luminométrico (Sangtec Medical AB, Bromma, Suécia), uma reação imunológica do tipo "duplo sanduíche", na qual o segundo anticorpo é marcado com isoluminol, uma molécula que quando excitada libera energia na forma de luz. As dosagens foram feitas em triplicatas e aquelas com coeficiente de variação maior que 10% foram repetidas.

A dosagem de NSE foi realizada através de fluoroimunoensaio com kit comercial específico de NSE (Wallac OY, Turku, Finlândia), sendo considerado o limite de detecção de 1,0 $\mu\text{g/L}$. Neste método, não há interferência de enolase eritrocitária quando hemólise significativa está ausente.

4.4 Procedimentos de anestesia e cirurgia

Os pacientes receberam uma dose única de 3 mg de bromazepam por via oral 30 minutos antes da cirurgia. Após a admissão na sala de cirurgia, foram monitorizados com oximetria de pulso, eletrocardiograma de cinco derivações e análise contínua do segmento ST (Siemens, Berlim, Alemanha). A punção venosa foi obtida no membro superior com cateter 14 ou 16 G após anestesia local. A monitorização invasiva da pressão arterial foi realizada por meio de punção e cateterização da artéria radial com cateter 20 G, utilizando-se um transdutor de pressão para se obter uma curva de pressão

(Siemens monitor SC 9000 Infinity XL, Munich, Alemanha). Após desnitração com 100% de oxigênio, conforme a escolha do anestesista, ocorreu a infusão intravenosa de 0,2 mg/kg de etomidato ou 2 mg/kg de propofol ou 0,1 a 0,2 mg/kg de midazolam em associação com 2 a 3 µg/kg de fentanil ou 0,5 µg/kg de sufentanil. O relaxamento muscular foi obtido com 0,1 a 0,2 mg/kg de brometo de pancurônio ou 0,1 mg/kg de besilato de cisatracúrio, seguido por ventilação com máscara manual e intubação orotraqueal com cânula de diâmetro adequado. A ventilação mecânica foi realizada empregando-se um sistema de válvula circular com absorvedor de dióxido de carbono de acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas NBR/ABNT nº 10012, utilizando-se um ventilador eletrônico microprocessado associado a um aparelho de anestesia Cicero[®] (Cicero, Dräger and Siemens Company, Lübeck, Alemanha). O aparelho foi ajustado para o volume corrente de 8 mL/kg, FiO₂ de 0,6, relação I:E de 1:2, frequência respiratória de 12 ciclos/minuto, PEEP de 5 cm de água, ajustada para manter a fração expirada de dióxido de carbono entre 35 e 40 mmHg. A anestesia foi mantida com inalação de isoflurano ou sevoflurano ajustados entre 0,5 e 1,0 CAM e doses fracionadas dos opioides e bloqueadores neuromusculares. Durante a CEC, a ventilação foi interrompida e a hipnose foi mantida por meio da administração fracionada de propofol e/ou midazolam.

Após a indução da anestesia geral, foram instalados um sensor de temperatura na nasofaringe e um cateter vesical para controle da diurese. A complementação da monitoração hemodinâmica foi realizada com a introdução de cateter venoso central 7 F em veia jugular interna para medida da pressão venosa central, utilizando-se o mesmo tipo de transdutor de pressão arterial. Conforme a indicação clínica, procedeu-se à cateterização da artéria pulmonar (7.5 F catheter with thermal filament - CCO catheter,

Baxter Edwards Critical Care, Irvine, CA, Estados Unidos), com o cateter sendo conectado a um monitor Vigilance (Baxter Edwards Critical Care, Irvine, CA, Estados Unidos).

Após anticoagulação com 400 UI/kg de heparina sódica, CEC foi iniciada utilizando-se bomba de rolete com oxigenador (Braile, São José do Rio Preto, Brasil) e perfusato inicial de 1.000 mL de solução de Ringer lactato. O fluxo de perfusão foi de 60 mL/kg/min a 80 mL/kg/min, utilizando-se hipotermia moderada de 28 e 32°C e controle gasométrico seriado. Quando necessário, o agente antifibrinolítico utilizado foi o ácido épsilon-aminocapróico na dose de 80 mg/kg. De acordo com valores do tempo de coagulação ativado, protamina foi usada para reverter o efeito da heparina.

No momento de reaquecimento, a critério clínico, foram administrados inotrópicos e/ou vasodilatadores. No final da cirurgia, os pacientes foram transferidos para a unidade de terapia intensiva cirúrgica.

4.5 Análise estatística

Para o cálculo do tamanho amostral, considerou-se o perfil estimado de sensibilidade e especificidade da associação entre os níveis séricos de proteína S100 β ou NSE e disfunção cognitiva pós-operatória. Para uma estimativa de sensibilidade e especificidade de 70%, considerando um erro de 10 pontos percentuais, um intervalo de confiança de 95% e um poder de 80%, estimou-se uma amostra de 80 pacientes. Para suplantar a ocorrência de variáveis de confusão e possíveis perdas de seguimento, foi adicionado um valor de 10% ao tamanho amostral, totalizando 88 pacientes incluídos neste estudo. Destes, 73 pacientes foram submetidos ao procedimento com CEC e participaram das análises desse estudo.

Para essa amostragem superior a 25 sujeitos, pelo Teorema do Limite Central, fica garantido que a distribuição tende a uma distribuição normal. Também foi testada a normalidade dos resíduos deste modelo estatístico pelo teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov para uso de teste paramétrico.

Para a análise da associação entre DCPO, *delirium* pós-operatório e comprometimento geral da cognição e o aumento dos marcadores de lesão neuronal em cada momento avaliado, utilizou-se ANOVA. Para as análises longitudinais, foi utilizado ANOVA com Medidas Repetidas. Quando foi encontrada diferença entre os tempos, foi utilizada Comparação Múltipla de Tukey para se comparar todos os momentos aos pares e assim poder determinar entre quais momentos houve diferença.

Neste estudo foi definido o nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Todos os intervalos de confiança foram construídos com 95% de confiança estatística.

5.1 Avaliação Geral dos Pacientes

A Figura 1 apresenta o fluxograma deste estudo, os resultados dos pacientes incluídos e excluídos e o número de pacientes que participaram de cada avaliação neurocognitiva.

Onde: AVC - Acidente vascular encefálico; BTN - Bateria de testes neurocognitivos; CAM-ICU - *Confusion Assessment Method in Intensive Care Unit*; CEC - Circulação extracorpórea; MMSE - Miniexame do estado mental; BTN - Bateria de testes neurocognitivos; TICS - *Telephone Interview for Cognitive Status*.

Figura 1 - Fluxograma da distribuição dos pacientes

Os dados demográficos dos pacientes encontram-se na Tabela 1. Os dados referentes à escolaridade dos pacientes encontram-se na Tabela 2.

Tabela 1 - Dados dos pacientes

Variáveis (n = 73)	Valores
Idade (anos)*	61,8 ($\pm$ 9,1)
Gênero M/F	56 (76,8)/17 (23,2%)
IMC (kg/m ²)*	27,1 ($\pm$ 3,7)
ECO-FE (%)*	55 ($\pm$ 12,8)
Infarto agudo do miocárdio	32 (43,8%)
Angina <i>Pectoris</i>	39 (53,2)
Hipertensão arterial	65 (89%)
Diabetes <i>melitus</i>	34 (46,5%)
Dislipidemia	52 (71,2%)
Insuficiência renal crônica	6 (8,2%)
Hipotireoidismo	5 (7,3%)
Tabagismo	31 (42,4%)

M/F - Masculino/feminino; IMC - Índice de Massa Corpórea; ECO-FE - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo. (*) Dados apresentados com média $\pm$ desvio padrão. Demais apresentados com valores absolutos e percentuais.

Tabela 2 - Escolaridade dos pacientes

Grau de escolaridade (n = 73)	n (%)
Ensino fundamental incompleto	7 (9,5%)
Ensino fundamental completo	16 (21,9%)
Ensino médio incompleto	6 (8,3%)
Ensino médio completo	13 (17,8%)
Ensino superior incompleto	5 (6,9%)
Ensino superior completo	20 (27,3%)
Pós-graduação	6 (8,3%)

5.2 Caracterização de Variáveis do Perioperatório

Dentre os pacientes estudados, 50 (68,4%) receberam medicação pré-anestésica. Os dados descritivos do procedimento anestésico-cirúrgico encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 - Dados referentes ao procedimento anestésico-cirúrgico

Variáveis	Valores
Duração da CEC (min)	100,5 ($\pm 23,7$)
Duração da Anestesia (min)	435,8 ($\pm 60,2$)
Duração da Cirurgia (min)	369,4 ($\pm 62,9$)
Número de Enxertos Coronarianos	3 ($\pm 0,67$)
Menor Temperatura durante a CEC ($^{\circ}\text{C}$)	30,8 ($\pm 2,6$)
Duração da Intubação na UTI (h)	8,2 ($\pm 4,1$)
Dias de Internação após a cirurgia	10,2 ($\pm 4,6$)

CEC - Circulação Extracorpórea; UTI - Unidade de Terapia Intensiva. Dados apresentados com média $\pm$ desvio padrão.

Os dados individuais do procedimento anestésico-cirúrgico encontram-se nos Anexos E, F e G.

5.3 Concentrações Séricas dos Marcadores de Lesão Neuronal

Os valores médios das concentrações séricas de proteína S100 β e NSE encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4 - Níveis séricos de proteína S100 β e NSE (média $\pm$ desvio padrão)

	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6 h após cirurgia	24 h após cirurgia
S100β (ng/mL)	0,2 $\pm$ 0,3	0,4 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 1,5	0,7 $\pm$ 1,8	0,7 $\pm$ 0,7
NSE (ng/mL)	10,5 $\pm$ 6,0	7,1 $\pm$ 5,7	16,9 $\pm$ 12,9	18,2 $\pm$ 13,5	15,8 $\pm$ 8,9

S100 β - Proteína S100 β ; NSE - Enolase específica de neurônio

5.4 Resultados Neurocognitivos

5.4.1 Análise cognitiva geral

A análise do comportamento cognitivo geral por meio do TICS apontou que os pacientes apresentaram um comprometimento geral da cognição nos terceiro, sétimo, 21º, 90º e 180º dias de PO, respectivamente, de 69,8%, 50,7%, 47,9%, 38,8% e 56,0%.

Os valores descritivos de média e desvio padrão para TICS normal e prejudicado em relação aos níveis séricos de proteína de S100 β e NSE, nos cinco momentos em que o teste foi aplicado, encontram-se na de Tabela 5.

As análises longitudinais e transversais da associação entre pacientes com TICS prejudicado e níveis elevados de proteína S100 β e NSE evidenciaram diferenças estatísticas pontuais. Os resultados da avaliação cognitiva geral realizada por meio da aplicação do TICS mostraram que no sétimo dia de pós-operatório os pacientes com TICS prejudicado tiveram diferença média maior e estatisticamente significativa nos níveis de NSE após a indução anestésica quando comparados àqueles com TICS normal. No 21º dia de pós-operatório, os pacientes com TICS prejudicado apresentaram níveis significativamente maiores de S100 β após a indução anestésica. Também no 21º dia PO, foi encontrada diferença significativa nos níveis basais de NSE dos pacientes com TICS prejudicado em relação aos pacientes com TICS normal (médias de 12,0 ng/mL e 9,2 ng/mL, respectivamente). As demais comparações não mostraram diferenças médias significantes entre pacientes com TICS normal e prejudicado (Gráfico 1).

Tabela 5 - Número de pacientes com TICS normal e prejudicado nos 3º, 7º, 21º, 90º e 180º dias de pós-operatório

TICS	3º PO	7º PO	21º PO	90º PO	180º PO
	n = 73 (%)	n = 73 (%)	n = 72 (%)	n = 67 (%)	n = 50 (%)
Normal	22 (30,1)	36 (49,3)	38 (52,8)	41 (61,2)	22 (44)
Prejudicado	51 (69,8)	37 (50,7)	34 (47,2)	26 (38,8)	28 (56)

TICS - *Telephone Interview for Cognitive Status*.

Gráfico 1 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme TICS normal e prejudicado nas avaliações de 3º, 7º, 21º, 90º e 180º dias de pós-operatório

TICS - Telephone Interview for Cognitive Status; S100 β - Proteína S100 β ; NSE - Enolase específica de neurônio

5.4.2 Análise da disfunção cognitiva pós-operatória

Os escores nos testes neurocognitivos obtidos pelos pacientes antes e depois da cirurgia encontram-se na Tabela 6. No 21º dia de PO, 12 (63,1%) pacientes avaliados apresentaram o diagnóstico de DCPO (DCPO presente). No 180º dia de PO, esse diagnóstico foi observado em 5 (21,7%) pacientes (Tabela 7). O Anexo H apresenta os pacientes que foram submetidos em cada uma dessas avaliações. O índice cognitivo composto (ICC) demonstra o número de testes em que o paciente apresentou prejuízo da cognição. O paciente apresentava DCPO no momento avaliado quando possuía déficit em dois ou mais testes dentre os oito instrumentos da bateria neurocognitiva.

Pacientes com “DCPO presente” e “DCPO ausente” não apresentaram níveis séricos estatisticamente diferentes de proteína S100 β e NSE nas avaliações de 21 e 180 dias de PO. A única análise que evidenciou diferença significativa entre os pacientes com DCPO presente e DCPO ausente ocorreu a partir das avaliações realizadas no 21º dia de PO. Nessa avaliação, pacientes com DCPO presente apresentaram níveis séricos de NSE significativamente maiores ao final da cirurgia quando comparados aos pacientes com DCPO ausente. Nas demais comparações não houve diferença significativa (Gráfico 2).

Tabela 6 - Média e desvio padrão dos escores obtidos nos testes neurocognitivos antes da cirurgia e nos 21º e 180º dias de pós-operatório

Teste	Pré-operatório	21 dias	180 dias
VLT-A*	22,3 (5,0)	20,6 (6,6)	22,3 (5,3)
VLT-D*	7,2 (2,3)	7,0 (4,6)	6,9 (2,3)
SCW-C1**	33,0 (21,0)	35,3 (18,4)	27,6 (9,9)
SCW-C2**	34,2 (10,9)	42,2 (14,4)	33,9 (11,7)
SCW-C3**	66,4 (26,2)	87,1 (36,2)	57,2 (19,5)
TMT-A**	59,5 (41,5)	84,1 (51,8)	48,8 (22,1)
TMT-B**	193,2 (163,4)	268,9 (192,5)	184,4 (116,4)
SDMT*	52,6 (24,9)	49,0 (24,8)	55,6 (24,6)

VLT- Verbal learning test; SCW- Stroop Colours and Word Test; TMT - Trail Making Test; SDMT - Symbol Digit Modalities Test. (*) acertos e (**) tempo em segundos.

Tabela 7 - Pacientes com DCPO presente e ausente no 21º e 180º dias de pós-operatório

DCPO	21º PO	180º PO
	n = 19 (%)	n = 23 (%)
Presente	12 (63,1)	5 (21,7)
Ausente	7 (36,9)	18 (78,3)

DCPO - Disfunção cognitiva pós-operatória

Gráfico 2 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme DCPO no 21º e no 180º dias de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

DCPO - Disfunção cognitiva pós-operatória; S100 β - Proteína S100 β ; NSE - Enolase específica de neurônio

5.4.3 Avaliação detalhada da cognição pelos testes neurocognitivos

As análises isoladas de cada um dos instrumentos da bateria de testes neurocognitivos aplicados no 21º e 180º dias de PO não evidenciaram o resultado esperado de uma associação significativa do aumento dos níveis de proteína S100 β e NSE em cada um dos cinco momentos de dosagem entre os pacientes com o teste alterado em relação aos com teste normal. Apenas dois testes mostraram o resultado esperado: pacientes com TMT-A alterado no 21º dia de PO tiveram níveis séricos de NSE significativamente maiores na dosagem de 24 horas após a cirurgia; e pacientes com SDMT alterado no 180º dia de PO tiveram níveis séricos de NSE significativamente maiores na dosagem de seis horas após a cirurgia. Outras três

associações apresentaram resultados com diferença significativa, mas de forma inversa à esperada pelo estudo, com pacientes com o teste normal apresentando níveis séricos de proteína S100 β e NSE maiores do que os pacientes com o teste alterado. Isso pode ser visto nas análises realizadas pelo VLT-A no 21º dia de PO para os níveis de proteína S100 β medidos seis horas após a cirurgia, SCW-C3 no 21º dia de PO para os níveis de proteína S100 β medidos seis horas após a cirurgia e SDMT no 180º dia de PO para os níveis de NSE medidos seis horas após a cirurgia.

Não foi possível estabelecer essas análises para SCWT no 180º dia de PO e SDMT no 21º dia de PO porque esses instrumentos não detectaram nenhum paciente com o teste alterado. Esses resultados são apresentados nas Tabelas de 8 a 15 e Gráficos de 3 a 10. Os valores obtidos em cada teste neurocognitivo encontram-se nos Anexos I, J e K.

Tabela 8 - Pacientes com VLT-A normal e alterado nos 21º e 180º dias de pós-operatório

VLT-A	21º PO	180º PO
	n = 19 (%)	n = 19 (%)
Normal	15 (78,9)	22 (95,6)
Alterado	4 (21,1)	1 (4,4)

VLT- Verbal learning test

Gráfico 3 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme VLT-A aplicado nos 21º e 180º dias de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

VLT- Verbal learning test; S100 β - Proteína S100 β ; NSE - Enolase específica de neurônio

Tabela 9 - Pacientes com VLT-D normal e alterado nos 21º e 180º dias de pós-operatório

VLT-D	21º PO	180º PO
	n = 14 (%)	n = 21 (%)
Normal	8 (57,1)	12 (57,1)
Alterado	6 (42,9)	9 (42,9)

VLT- Verbal learning test

Gráfico 4 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme VLT-D aplicado nos 21º e 180º dias de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

VLT- Verbal learning test; S100 β - Proteína S100 β ; NSE - Enolase específica de neurônio

Tabela 10 - Pacientes com SCW-C1 normal e alterado nos 21º e 180º dias de pós-operatório

SCW-C1	21º PO	180º PO
	n = 19 (%)	n = 23 (%)
Normal	12 (63,1)	21 (91,3)
Alterado	7 (36,9)	2 (8,7)

SCW - *Stroop Colours and Word Test*

Gráfico 5 - Variação dos níveis séricos de proteína S100β e NSE conforme SCW-C1 aplicado nos 21º e 180º dias de pós-operatório (média ± desvio padrão)

SCW- *Stroop Colours and Word Test*; S100β - Proteína S100β; NSE - Enolase específica de neurônio

Tabela 11 - Pacientes com SCW-C2 normal e alterado nos 21º e 180º dias de pós-operatório

SCW-C2	21º PO	180º PO
	n = 19 (%)	n = 23 (%)
Normal	13 (68,4)	21 (91,3)
Alterado	6 (31,6)	2 (8,7)

SCW - Stroop Colours and Word Test

Gráfico 6 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme SCW-C2 aplicado nos 21º e 180º dias de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

SCW - Stroop Colours and Word Test; S100 β - Proteína S100 β ; NSE - Enolase específica de neurônio

Tabela 12 - Pacientes com SCW-C3 normal e alterado nos 21º e 180º dias de pós-operatório

SCW-C3	21º PO	180º PO
	n = 19 (%)	n = 23 (%)
Normal	14 (73,6)	23 (100)
Alterado	5 (22,4)	0 (0)

SCW - Stroop Colours and Word Test

Gráfico 7 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme SCW-C3 aplicado nos 21º e 180º dias de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

SCW - Stroop Colours and Word Test; S100 β - Proteína S100 β ; NSE - Enolase específica de neurônio

Tabela 13 - Pacientes com TMT-A normal e alterado nos 21º e 180º dias de pós-operatório

TMT-A	21º PO	180º PO
	n = 19 (%)	n = 23 (%)
Normal	10 (52,6)	19 (82,6)
Alterado	9 (47,4)	4 (17,4)

TMT - Trail Making Test

Gráfico 8 - Variação dos níveis séricos de proteína S100β e NSE conforme TMT-A aplicado nos 21º e 180º dias de pós-operatório (média ± desvio padrão)

TMT - Trail Making Test; S100β - Proteína S100β; NSE - Enolase específica de neurônio

Tabela 14 - Pacientes com TMT-B normal e alterado nos 21º e 180º dias de pós-operatório

TMT-B	21º PO	180º PO
	n = 17 (%)	n = 23 (%)
Normal	11 (64,7)	17 (73,9)
Alterado	6 (35,3)	6 (26,1)

TMT - Trail Making Test

Gráfico 9 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme TMT-B aplicado nos 21º e 180º dias de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

TMT - Trail Making Test; S100 β - Proteína S100 β ; NSE - Enolase específica de neurônio

Tabela 15 - Pacientes com SDMT normal e alterado nos 21º e 180º dias de pós-operatório

SDMT	21º PO	180º PO
	n = 18 (%)	n = 23 (%)
Normal	18 (100)	21 (91,3)
Alterado	0 (0)	2 (8,7)

SDMT - Symbol Digit Modalities Test

Gráfico 10 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme SDMT aplicado nos 21º e 180º dias de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

SDMT - Symbol Digit Modalities Test; S100 β - Proteína S100 β ; NSE - Enolase específica de neurônio

5.4.4 Análise de *delirium* pós-operatório

Os resultados das avaliações de *delirium* PO mostram que, dos 73 pacientes avaliados, 34 (46,6%) apresentaram este diagnóstico (Tabela 16). A descrição dos pacientes com *delirium* PO diagnosticado nos terceiro e sétimo dias de PO podem ser vistas no Anexo L.

As análises da associação de *delirium* PO por meio do CAM-ICU tanto para os níveis séricos de proteína S100 β como para os níveis séricos de NSE não diferiram de forma significativa entre pacientes com e sem este diagnóstico.

Os valores descritivos de média e desvio padrão dos pacientes com e sem *delirium* PO e sua relação com os níveis séricos de proteína S100 β e NSE encontram-se no Gráfico 11.

Tabela 16 - Pacientes com *delirium* pós-operatório presente e ausente na primeira semana após a cirurgia

<i>Delirium</i> pós-operatório	n = 73	%
Presente	34	46,6
Ausente	39	53,4

Gráfico 11 - Variação dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme *delirium* pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

S100 β - Proteína S100 β ; NSE - Enolase específica de neurônio

Cabe ressaltar que os dados que deram origem aos gráficos dos resultados encontram-se no Anexo M.

Dados individuais de perda de segmento e complicações pós-operatórias encontram-se nos Anexos N e O, respectivamente.

Os pacientes analisados por este estudo foram submetidos a uma avaliação extensiva e rigorosa de suas funções cognitivas e, como resultado, detectou-se uma incidência elevada de DCPO, *delirium* pós-operatório e de um comprometimento geral da cognição após RM com CEC. Merece destaque a utilização de uma equipe habilitada de psicólogas que realizaram a avaliação neurocognitiva de todos os pacientes, tanto antes quanto depois da cirurgia.

Os níveis séricos dos marcadores de lesão cerebral (proteína S100 β e NSE) se elevaram em todas as medidas realizados após o início da cirurgia. A elevação desses marcadores foi útil em mostrar que em algum momento durante a cirurgia e a anestesia, o cérebro sofreu um dano que pode ser irreparável.

No entanto, não foi observada associação significativa entre o aumento dos níveis séricos dos marcadores de lesão cerebral e DCPO, *delirium* pós-operatório e déficits cognitivos reconhecidos por meio de uma avaliação geral da cognição.

Essa falta de associação entre os marcadores de dano ao tecido nervoso e as funções cognitivas já havia sido apontada por outros estudos, embora com métodos diferentes. Este estudo utilizou psicólogas para avaliar detalhadamente a cognição até seis meses após cirurgia de RM com CEC, evento cirúrgico em que o comprometimento da cognição é visto como um dos mais prevalentes. Vários desses outros estudos avaliaram os aspectos inflamatórios que acometem esses pacientes, associando uma possível lesão da barreira hematoencefálica com lesão

neuronal e DCPO. Alguns não acompanharam os pacientes por mais do que algumas semanas^{99, 109-111}.

Assim como neste estudo, diversas publicações apresentaram uma elevada prevalência de déficits cognitivos pós-operatórios, confirmando que na população idosa este é um evento muito comum. Há que se considerar, entretanto, que como na literatura não há um consenso sobre quais testes usar e quais os pontos de corte, cada estudo utilizou-se de métodos e critérios diagnósticos diferentes. E, a despeito disso, muitos desses autores concordam com a elevada prevalência de alterações cognitivas pós-operatórias entre os idosos.

Em um estudo brasileiro que avaliou aspectos gerais da cognição de 322 pacientes operados em um hospital universitário, Manica *et al.*¹¹² diagnosticaram disfunção cognitiva em 46,1% dos idosos avaliados. No entanto, os autores avaliaram a cognição antes e apenas uma vez depois da cirurgia, no segundo ou terceiro dia. Para o diagnóstico de déficit cognitivo, empregaram unicamente o MMSE e admitiram que todo paciente que obteve escore menor que o pré-operatório possuía o diagnóstico de déficit cognitivo. Embora a população estudada se assemelhe com a deste estudo, os pacientes avaliados foram submetidos a outras cirurgias que não as cardíacas.

Em outro estudo que analisou o diagnóstico de DCPO na população brasileira, Boos *et al.*¹¹³ avaliaram 55 pacientes de 18 a 89 anos submetidos a cirurgias não cardíacas sob anestesia geral e regional. DCPO foi reconhecida em 14,5% dos pacientes, todos com idade superior a 65 anos. Para esta faixa etária, o diagnóstico equivale a 28,5%. Os pacientes foram avaliados 24 horas após a cirurgia e novamente três a sete dias depois de terem sido operados. Assim como no estudo

brasileiro mencionado anteriormente, a avaliação cognitiva empregou exclusivamente o MMSE, detectando apenas um comprometimento mais geral da cognição. MMSE foi aplicado pelos próprios autores, todos anesthesiologists. DCPO foi caracterizada quando o escore do MMSE foi menor que 24 pontos ou por uma diferença de quatro pontos em relação ao escore pré-operatório.

Uma importante limitação dos estudos que avaliam a cognição empregando-se apenas MMSE relaciona-se ao fato de este ser um instrumento que não avalia aspectos específicos da cognição¹¹⁴. Os resultados obtidos das avaliações de MMSE permitem entender que os pacientes apresentam um comprometimento geral da cognição. Diferente disso, o estudo presente submeteu os pacientes a uma avaliação detalhada de suas funções cognitivas, aplicando testes neurocognitivos que avaliam questões específicas da cognição. As consequências disto levaram a uma percepção mais clara das alterações cognitivas pós-operatórias e dos diagnósticos de DCPO e *delirium* pós-operatório.

Monk *et al.*³⁰ avaliaram DCPO em 1064 pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas. Os pacientes foram categorizados em jovens (18 a 39 anos), meia idade (40 a 59 anos) e idosos (60 anos ou mais) e, no momento da alta hospitalar, DCPO reconhecida em 36,6%, 30,4% e 41,4%, respectivamente ($p < 0,001$). Após três meses da cirurgia, esses percentuais foram, nesta ordem, 5,7%, 5,6% e 12,7%, com diferença estatística apenas para a comparação do grupo de idosos com os outros pacientes. Os pacientes foram submetidos a uma extensa bateria de testes neurocognitivos que incluiu os quatro testes empregados neste estudo. No entanto, a definição estatística do comprometimento cognitivo foi diferente da aqui adotada.

Oito instituições europeias e cinco norte-americanas em um estudo multicêntrico coordenado por Moller *et al.*⁷⁸, avaliaram DCPO em 1218 idosos. Os pacientes foram submetidos a cirurgias não cardíacas. DCPO esteve presente em 25,8% e 9,9% dos pacientes após uma semana e três meses da cirurgia, respectivamente. Foram aplicados quatro testes neurocognitivos, apenas um diferente dos utilizados neste estudo. Como método diagnóstico, assim como neste estudo, também foi adotado um declínio cognitivo maior que 20% como indicativo de DCPO.

Newman *et al.*¹ avaliaram a cognição de 261 pacientes com idade média de 60,9 anos submetidos à RM, uma média de idade semelhante a dos pacientes deste estudo. Declínio cognitivo foi detectado em 53% no momento da alta hospitalar (cerca de sete dias após a cirurgia), 36% em seis semanas, 24% após seis meses e 42% após cinco anos da cirurgia. Um preditor significativo ($p < 0,001$) para disfunção cognitiva em cinco anos foi a presença desse diagnóstico no momento da alta hospitalar. Assim como neste estudo, foi estabelecido um índice cognitivo composto que estabeleceu o diagnóstico de déficit cognitivo quando os valores encontrados após a cirurgia eram aproximadamente 20% menores que os obtidos antes da cirurgia. No entanto, os testes neurocognitivos adotados foram diferentes daqueles empregados neste estudo.

Roach *et al.*³⁴ avaliaram prospectivamente o desfecho neurológico de 2108 pacientes submetidos à RM em 24 instituições norte-americanas diferentes. Destes, 129 (6,1%) pacientes apresentaram alguma complicação neurológica pós-operatória. As complicações neurológicas tipo I foram vistas em 3,1% e as do tipo II em 3,0% dos pacientes. Os déficits cognitivos não foram caracterizados pelo estudo.

A função cognitiva de 120 idosos submetidos à RM com e sem CEC foi avaliada após cerca de 100 dias da cirurgia por Jensen *et al.*¹⁰⁴. Assim como neste estudo, a avaliação cognitiva empregou quatro testes neurocognitivos, apenas um difere da bateria empregada neste estudo. De maneira semelhante, o comprometimento cognitivo foi caracterizado por um declínio maior que 20% em dois de sete possíveis déficits. Os pacientes foram randomizados e não houve diferença entre os grupos. Disfunção cognitiva foi detectada em 9,8% e 7,4% dos pacientes submetidos à RM com e sem CEC, respectivamente, sem diferença significativa entre os grupos ($p = 0,7$). Os autores explicaram a falta de diferença entre os grupos sugerindo que entre pacientes muito idosos (a idade média dos pacientes estudados foi de 76 anos) o efeito CEC não seria relevante.

Em relação ao *delirium* pós-operatório, o emprego do CAM-ICU como método diagnóstico parece ter sido eficaz. Um aspecto que contribuiu para isso foi a opção por aplicar o teste em dois momentos na primeira semana após a cirurgia. O caráter flutuante dos sintomas pode fazer com que, quando realizada uma única avaliação, boa parte dos pacientes acometidos não sejam reconhecidos. Apesar disso, acredita-se que o CAM-ICU deva ser aplicado diariamente em pacientes envolvidos com tão elevado risco para o desenvolvimento de *delirium* pós-operatório como os pacientes submetidos à RM com CEC. Com uma sensibilidade e especificidade superiores a 90%, CAM-ICU, se aplicado diariamente, supostamente poderia ter reconhecido vários outros pacientes entre aqueles que foram tidos sem prejuízo cognitivo. Logo, o percentual encontrado poderia ter sido ainda maior, reafirmando mais uma vez a grande dimensão clínica deste evento. Se essa é a complicação pós-operatória mais prevalente entre os pacientes idosos, o seu reconhecimento deve ser

intensivo¹¹⁵. Um a dois terços dos pacientes críticos com *delirium* internados em uma UTI não são corretamente diagnosticados e tratados¹¹⁶.

Aproximadamente metade dos pacientes que participaram deste estudo experimentou algum estado agudo de confusão mental na primeira semana após a cirurgia. O percentual elevado de 46,6% dos pacientes acometidos por *delirium* pós-operatório vem sendo encontrado por diversos pesquisadores. Na população idosa, *delirium* pós-operatório varia amplamente e, dependendo do tipo de cirurgia, pode acometer 3 a 72% dos pacientes^{83,117-120}. Rudolph *et al.*¹²¹ diagnosticaram *delirium* pós-operatório por meio do CAM-ICU em 82 (43,1%) dos 190 pacientes com 60 anos ou mais submetidos à RM. Nikolić *et al.*¹²² utilizaram CAM-ICU em 370 pacientes submetidos à RM com CEC e diagnosticaram *delirium* pós-operatório em 20% dos pacientes. Em uma coorte prospectiva, Bakker *et al.*¹²³, utilizando CAM-ICU, diagnosticaram *delirium* pós-operatório em 63 (31%) de 210 pacientes com mais de 70 anos submetidos à RM.

Este estudo mostra que todas as formas de investigação neurocognitiva adotadas encontraram uma ocorrência elevada de prejuízo cognitivo pós-operatório. No entanto, as causas dessas alterações cognitivas ainda não são conhecidas. Por se tratar de uma questão multifatorial, a etiologia do comprometimento cognitivo pós-operatório parece estar distante de uma definição.

No que se refere às cirurgias cardíacas, os fatores envolvidos com os déficits cognitivos pós-operatórios são múltiplos e ainda necessitam de uma maior investigação. A inflamação sistêmica induzida pela CEC vem sendo implicada como um fator causal, levando à inflamação cerebral e déficits cognitivos quando há lesão ou ruptura da barreira hematoencefálica. Microembolia cerebral por placas

ateromatosas que se rompem quando a aorta é manipulada ou canulada pode ter alguma relação com DCPO van Dijk e Kalkman¹²⁴. A alteração do fluxo pulsátil para não pulsátil poderia reduzir a perfusão e a oxigenação cerebral e levar a piores resultados cognitivos. O controle da temperatura corpórea e do equilíbrio ácido-básico também vem sendo sugeridos como fatores que podem ter alguma relação com as alterações cognitivas pós-operatórias⁷.

Algumas recomendações são tidas como classe I (nível de recomendação A ou B) para reduzir as agressões ao tecido nervoso em cirurgias cardíacas: membrana do oxigenador e linha arterial com filtro, evitar hipertermia durante e após a CEC e utilizar ultrassonografia epiaórtica para detecção de aterosclerose. São classe IIa: limitar o reaquecimento em 37°C, utilizar método pH alfa-stat e realizar apenas um único clampeamento de aorta em pacientes com risco ultrassonográfico elevado de ateroembolismo⁴⁶.

Outra importante orientação a ser destacada refere-se a manutenção de uma adequada perfusão do tecido nervoso. Durante o procedimento anestésico-cirúrgico, deve-se estar atento ao equilíbrio entre oferta e demanda adequadas às necessidades do tecido nervoso. Hipotensão arterial e hipóxia foram apontados como preditores chave de sofrimento neuronal e são associados ao surgimento de alterações cognitivas pós-operatórias⁷.

Além dos aspectos relacionados à cirurgia, algumas publicações investigaram o papel da anestesia como causa de DCPO e *delirium* pós-operatório. Agentes anestésicos, sabidamente, produzem alterações da consciência e da cognição, mas possuem um efeito limitado. Após os anestésicos serem metabolizados e eliminados pelo organismo, os pacientes devem retomar todas suas funções corticais. Quando os

déficits cognitivos são vistos por um tempo maior do que o esperado, questiona-se se os anestésicos podem ser implicados numa possível amplificação dos insultos sofridos pelo cérebro durante a cirurgia⁷.

Silbert *et al.*¹²⁵ avaliaram os efeitos do fentanil como causa de DCPO. Randomizaram 350 pacientes submetidos a RM em dois grupos: um receberia baixas doses (10 µg/Kg) e o outro altas doses (50 µg/Kg) de fentanil. Concluíram que não existe diferença na incidência de DCPO em três e 12 meses após a cirurgia.

Todos os pacientes do presente estudo receberam anestésicos voláteis durante a cirurgia. Esses agentes anestésicos foram acusados de aumentarem a suscetibilidade de neurônios à apoptose e consequentemente levar a um processo de neurodegeneração. O sevoflurano, por exemplo, produz vasodilatação cerebral que estaria implicada num descontrole da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral durante a CEC. Em contrapartida, altas doses de isoflurano (2%) estariam associadas com melhor performance cognitiva em ratos do que doses menores (1%), sugerindo um efeito benéfico desse agente. Mas de fato, o que vem sendo observado na literatura é que a anestesia inalatória não está associada à DCPO⁷.

Em 2003, Rasmussen *et al.*⁶⁰ estudaram a influência da anestesia geral sobre a gênese da DCPO. Avaliaram 438 idosos randomizados para cirurgias não cardíacas em dois grupos: anestesia geral e regional. DCPO foi mais frequente após sete dias da cirurgia entre os pacientes que receberam anestesia geral. O mesmo não foi observado após três meses da cirurgia, quando não existiram diferenças entre os grupos. Há que se considerar, entretanto, que o estudo recebeu algumas críticas devido a limitações como, por exemplo, não ter informado o uso de medicamentos ansiolíticos pré-anestésicos e, além disso, mais de um terço dos pacientes submetidos

à anestesia regional foram sedados apenas com propofol, uma droga de metabolização rápida.

Ainda hoje falta esclarecer se o tipo de anestesia tem influência sobre o desenvolvimento de DCPO. Brambrink *et al.*¹²⁶ levantaram as principais pesquisas em relação à neurotoxicidade dos anestésicos. Embora as evidências sejam fortes sobre cérebros em desenvolvimento em estudos experimentais com ratos, os efeitos da anestesia sobre neuroapoptose, neurodegeneração e DCPO em pacientes idosos ainda não está esclarecido.

Outros estudos também avaliaram a associação entre aumento dos marcadores de lesão neuronal e alterações cognitivas pós-operatórias. O estudo presente buscou avaliar esta associação empregando um novo método de avaliação. McDonagh *et al.*⁷² avaliaram a associação entre declínio cognitivo após cirurgias não cardíacas e níveis séricos de proteína S100 β e NSE. DCPO foi reconhecida em 54,3% dos pacientes após seis semanas e em 46,1% após um ano da cirurgia. No presente estudo, esses marcadores apresentaram níveis séricos elevados após o início da cirurgia, mas não foi detectada associação significativa com DCPO.

As limitações deste estudo incluem a dificuldade de comparação de resultados devido à ausência na literatura, de um consenso em relação ao diagnóstico neurocognitivo que permita a análise dos resultados daqui apresentados quando colocados ao lado de outros estudos que também avaliaram a cognição no pós-operatório. Outra questão em relação ao reconhecimento do comprometimento cognitivo pós-operatório refere-se ao fato de que seu diagnóstico deva seguir critérios clínicos, cognitivos e funcionais. Os testes neurocognitivos utilizados neste e em outros estudos, apesar de sensíveis e específicos, podem ser insuficientes para se

estabelecer o comprometimento da função cognitiva. Há que se considerar também as perdas de seguimento de pacientes. Este é um problema que frequentemente acomete estudos longitudinais. Mas, em recentes publicações que também avaliaram os desfechos cognitivos pós-operatórios, observa-se que as perdas de seguimento aqui encontradas foram semelhantes a de outros pesquisadores. Podem ser vistos percentuais de perda de seguimento de 34% por Newman *et al.*¹, de 40% por Selnes *et al.*¹²⁷, de 42% por Mullges *et al.*¹²⁸, de 37% por Stygall *et al.*¹²⁹ e de 37% por Selnes *et al.*¹³⁰. Soma-se a isto o fato de a instituição onde foram coletados os dados ser um centro de referência nacional para cirurgias cardíacas. Muitos pacientes são referenciados de outras cidades e estados e, após terem sido submetidos a cirurgia, retornam para suas residências. Outra questão limitante refere-se aos pacientes deste estudo que avaliou exclusivamente a uma população específica de pacientes submetidos à RM com CEC. Em RM sem CEC ou outras cirurgias não cardíacas, o método e os resultados aqui utilizados podem fornecer informações complementares mas não suportam efeitos de comparação. No que se refere à técnica anestésica empregada neste estudo, apesar de válida por de terem sido observadas muitas diferenças entre os anestésicos utilizados, não foi estabelecida uma padronização. Um aspecto em relação às avaliações neurocognitivas, o caráter flutuante de alguns déficits cognitivos pode fazer com que, realizando uma avaliação pontual como a empregada neste estudo, boa parte dos pacientes acometidos podem não terem sido reconhecidos. Um maior número de avaliações, especialmente aquelas que detectam *delirium* pós-operatório, poderiam reforçar o reconhecimento dos diagnósticos cognitivos.

Este estudo destaca a importância de se conhecer as reservas cognitivas pré-operatórias dos pacientes, especialmente daqueles submetidos às cirurgias de grande

porte. Durante o envelhecimento normal que ocorre com o processo de senescência, as reservas de diversos órgãos sofrem uma redução. Com o cérebro ocorre o mesmo. Há um declínio das reservas cognitivas cerebrais que está relacionado ao envelhecimento em si. A questão aqui está em quanto de suas reservas cognitivas esses pacientes podem dispor durante uma cirurgia que pode ser agressiva ao seu sistema nervoso. De fato, uma boa parte dessas reservas cognitivas pode ser solicitada e se não forem suficientes para suprir as demandas do organismo, pode se estabelecer um processo de déficit cognitivo que pode ser irreparável. Concordam com isso muitos autores que afirmam que a idade avançada é o principal fator de risco para o desenvolvimento de um comprometimento cognitivo pós-operatório^{131,132}.

Neste sentido, mais um aspecto que merece ser enfatizado trata-se da avaliação pré-operatória da cognição proposta por este estudo. Clínicos, anesthesiologistas e cirurgiões não estão habituados a realizar uma avaliação pré-operatória das reservas cognitivas de seus pacientes. Antes de uma cirurgia, os pacientes são avaliados e são solicitados exames que avaliam suas reservas cardiovasculares, respiratórias, renais, hepáticas, dentre outras. Mas o cérebro parece ainda não receber a atenção necessária¹⁰. Espera-se que os resultados cognitivos e laboratoriais deste estudo possam despertar os profissionais que lidam com pacientes cirúrgicos para a necessidade de se avaliar as reservas cognitivas antes de uma cirurgia, especialmente as de grande porte e realizadas em idosos. E, na mesma direção, chamam a atenção para os déficits cognitivos que podem surgir após uma cirurgia.

Em maio de 2011, duas revistas na área da Anestesiologia (*Anesthesiology* e *Anesthesia & Analgesia*) publicaram, cada uma, um editorial alertando seus leitores do mundo todo para as alterações cognitivas pós-operatórias. De fato, esta é uma

questão da qual ainda pouco se sabe. As variáveis parecem ser infinitas, mas os anesthesiologistas não podem deixar de enfrentar esse problema. Se os sintomas de *delirium* PO são sutis e relacionam-se em grande parte a prejuízos neurológicos que na maioria das vezes não são mantidos, então deve-se deixar que a doença siga seu curso efêmero? O principal apontamento que esse diagnóstico vem dizendo é que o cérebro não vem saindo ileso das agressões provocadas pelos procedimentos cirúrgicos e anestésicos. Boa parte das funções corticais ora lesadas são retomadas ou por neurônios que estavam em sofrimento ou por outras células nervosas que assumiram as funções daquelas que não devem ter resistido às agressões impostas pela cirurgia e anestesia. Durante muitas cirurgias, na tentativa de salvar o corpo, o cérebro pode estar pagando um preço que pode não ser tolerado^{10,15}.

Enfim, dúvidas persistem e ainda existe muito para ser conhecido a respeito alterações cognitivas pós-operatórias. O desenho deste estudo não permitiu encontrar associação significativa entre o aumento dos níveis séricos dos marcadores de lesão neuronal proteína S100 β e NSE e o surgimento das alterações cognitivas pós-operatórias investigadas. A identificação precisa dos fatores perioperatórios envolvidos com o comprometimento cognitivo pós-operatório ainda está em aberto.

O presente estudo observou uma elevada prevalência de DCPO, *delirium* pós-operatório e de um comprometimento geral da cognição entre pacientes submetidos à RM com CEC. Adicionalmente, detectou-se um aumento dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE no pós-operatório.

No entanto, verificou-se que não há associação significativa entre o aumento dos níveis séricos de proteína S100 β e NSE e a ocorrência de DCPO.

O mesmo foi observado entre o aumento dos níveis séricos desses marcadores de lesão cerebral e o surgimento de *delirium* pós-operatório e comprometimento geral da cognição após a cirurgia.

Anexo A - Aprovação pela Comissão de Ética **APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27.01.05, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1081/04**, intitulado: "Estudo de correlação entre os níveis séricos dos marcadores de lesão cerebral proteína S100B e enolase específica de neurônio (NSE) e disfunção cognitiva após anestesia geral ou regional em diferentes tipos de cirurgia" apresentado pelo Departamento de **CIRURGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador(a) Responsável: **Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Júnior**

Pesquisador(a) Executante: **Dr. André Prato Schmidt**

CAPPesq, 27 de Janeiro de 2005.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax: 011 - 3069 6492 - e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq@hcnet.usp.br

Ref.: Carta datada de 06.04.06-SE/MA1/118/06-03.04.06

Ao

Departamento de Cirurgia

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 31.05.06, tomou conhecimento da inclusão do Dr. Fernando Cássio do Prado Silva como pesquisador executante no Protocolo de Pesquisa nº 1081/04, intitulado: "Estudo de correlação entre os níveis séricos dos marcadores de lesão cerebral proteína S100B e enolase específica de neurônio (NSE) e disfunção cognitiva após anestesia geral ou regional em diferentes tipos de cirurgia.

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Jr.

CAPPesq, 31 de Maio de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Estudo de correlação entre os níveis séricos dos marcadores de lesão cerebral proteína S100B e enolase específica de neurônio (NSE) e disfunção cognitiva após anestesia geral ou regional em diferentes tipos de cirurgia.

PESQUISADOR : Fernando Cassio do Prado Silva

CARGO/FUNÇÃO: Médico/Anestesiologista INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 117.859

UNIDADE DO HCFMUSP: INCOR – Instituto do Coração

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO (X) RISCO MÉDIO ()
RISCO BAIXO () RISCO MAIOR ()

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 48 meses

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

1 – Desenho do estudo e objetivo(s):

Normalmente a anestesia geral ou sedação pode provocar alterações mentais após a cirurgia em alguns pacientes como sonolência e desorientação. O objetivo desse estudo é avaliar o quanto desta disfunção mental se deve à lesão ao cérebro através de duas novas proteínas que circulam no sangue e determinam o grau de lesão cerebral desencadeado por algum agente tóxico.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros:

O paciente será submetido a um questionário no pré e pós-operatório para avaliar o seu estado mental e será submetido a algumas coletas de sangue venoso antes, durante e após a cirurgia. Através dessas coletas serão determinados os níveis sanguíneos das proteínas S100B e NSE e correlacionados com os questionários. A rotina do hospital, da anestesia, cirurgia e medicamentos será completamente mantida.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; exames radiológicos:

Na véspera da cirurgia, será puncionada uma veia preferencialmente do antebraço, para que seja coletada a primeira de cinco amostras de sangue. As demais amostras serão coletadas de cateter venoso introduzido rotineiramente no início anestesia e sem qualquer desconforto.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3:

Os possíveis desconfortos desse estudo são algumas perguntas realizadas antes e após a cirurgia e dor leve devido às agulhas para coleta de sangue. O estudo apresenta risco mínimo ao paciente.

5 – Benefícios para o participante:

Não há benefício direto para o participante. Através desse estudo poderemos quantificar os riscos da anestesia e/ou procedimento cirúrgico ao cérebro através de duas proteínas dosadas no sangue e correlacionar com alterações do estado mental comumente observadas após o despertar de uma anestesia geral ou sedação.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar:

Não há relação de procedimentos alternativos.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

7 – Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o **Fernando Cassio do Prado Silva**, que pode ser encontrado no endereço **INCOR - HCFMUSP – Instituto do Coração, Divisão de Anestesia – 2º andar**, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 05403-900 - São Paulo/SP, Telefone(s) (11) 3069-5560 ou (11) 8292-0912. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappelq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

11 – Despesas e compensações:

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: ***Estudo de correlação entre os níveis séricos dos marcadores de lesão cerebral proteína S100B e enolase específica de neurônio (NSE) e disfunção cognitiva após anestesia geral ou regional em diferentes tipos de cirurgia.***

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Eu discuti com o **Dr. Fernando Cassio do Prado Silva** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do Paciente/Responsável Legal

Data ____ / ____ / ____

(Somente para o Responsável do Projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do Responsável pelo Estudo

Data ____ / ____ / ____

Anexo C - Dados gerais dos pacientes

N	Nome	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (m)	IMC	Sexo	Escolaridade	Tabagismo
1	LVS	73	84	1,67	30,1	Masculino	Fundamental completo	Ex-tabagista
2	JBM	51	83	1,68	29,4	Masculino	Médio completo	Ex-tabagista
3	MY	56	77	1,66	27,9	Masculino	Superior incompleto	Ex-tabagista
4	AA	53	87	1,59	33,6	Masculino	Fundamental completo	Tabagista
5	JPMF	60	58	1,62	22,1	Masculino	Médio incompleto	Tabagista
6	AAF	70	71	1,66	25,7	Masculino	Fundamental completo	Não tabagista
7	KH	80	46	1,60	17,9	Masculino	Fundamental incompleto	Não tabagista
8	CFS	62	68	1,65	24,9	Masculino	Médio incompleto	Não tabagista
9	SP	77	83	1,83	24,7	Masculino	Superior completo	Não tabagista
10	NMV	72	78	1,67	27,9	Feminino	Fundamental completo	Não tabagista
11	IP	59	74	1,74	24,4	Masculino	Médio completo	Ex-tabagista
12	DJS	50	93	1,72	31,4	Masculino	Superior completo	Não tabagista
13	LFOB	56	76	1,78	23,9	Masculino	Superior completo	Tabagista
14	ARS	69	71	1,66	25,7	Masculino	Fundamental completo	Não tabagista
15	LFML	52	78	1,81	23,8	Masculino	Superior completo	Não tabagista
16	VMR	62	63	1,59	24,3	Feminino	Fundamental incompleto	Ex-tabagista
17	MZ	67	118	1,69	41,3	Masculino	Médio completo	Não tabagista
18	JOS	50	88	1,65	32,3	Masculino	Pós-graduação	Não tabagista
19	AF	67	75	1,75	20,6	Masculino	Pós-graduação	Ex-tabagista
20	FMG	58	79	1,66	28,6	Masculino	Superior incompleto	Não tabagista
21	FLM	59	78	1,72	26,3	Masculino	Superior completo	Não tabagista
22	MGS	64	61	1,44	29,4	Feminino	Fundamental completo	Não tabagista
23	PARC	58	97	1,77	30,9	Masculino	Pós-graduação	Ex-tabagista
24	SPF	68	82	1,78	25,8	Masculino	Fundamental incompleto	Ex-tabagista
25	SS	69	50	1,40	25,5	Feminino	Médio incompleto	Não tabagista
26	JAC	51	64	1,50	28,4	Feminino	Médio completo	Não tabagista
27	OMPS	70	65	1,55	27,0	Feminino	Fundamental incompleto	Não tabagista
28	MJS	58	56	1,45	26,6	Feminino	Fundamental completo	Tabagista
29	EFG	48	72	1,70	24,9	Masculino	Médio incompleto	Não tabagista
30	MMOS	61	68	1,64	25,2	Feminino	Superior completo	Tabagista
35	DAN	79	61	1,64	22,6	Feminino	Fundamental completo	Não tabagista
36	RFRA	53	86	1,81	26,2	Masculino	Superior incompleto	Tabagista
37	MJCO	82	72	1,48	32,8	Feminino	Fundamental completo	Não tabagista
38	DAS	66	102	1,69	35,7	Masculino	Médio completo	Não tabagista
39	WDO	68	98	1,80	30,2	Masculino	Superior completo	Ex-tabagista
40	NAM	63	58	1,67	20,7	Masculino	Superior completo	Não tabagista
41	FRRL	73	76	1,70	26,2	Masculino	Superior completo	Tabagista
42	AGS	75	82	1,65	31,6	Masculino	Fundamental completo	Ex-tabagista
43	LCA	55	85	1,70	29,4	Masculino	Médio incompleto	Tabagista
44	MRM	68	72	1,62	27,4	Masculino	Fundamental incompleto	Não tabagista
45	BZJ	60	72	1,69	25,2	Masculino	Pós-graduação	Não tabagista
46	OB	72	62	1,60	24,2	Masculino	Médio incompleto	Não tabagista
47	PRR	54	92	1,70	31,8	Masculino	Pós-graduação	Ex-tabagista
48	DS	71	54	1,50	24	Feminino	Fundamental completo	Não tabagista
49	RF	73	88	1,74	29	Masculino	Superior completo	Não tabagista
50	NH	56	78	1,72	26,3	Masculino	Fundamental completo	Não tabagista
51	JMRM	59	99	1,83	29,5	Masculino	Médio completo	Tabagista
52	EPST	49	55	1,53	23,4	Masculino	Superior completo	Não tabagista
53	JOP	70	75	1,62	28,5	Masculino	Fundamental completo	Não tabagista
54	AJM	69	83	1,80	25,6	Masculino	Superior completo	Ex-tabagista
55	VBL	70	69	1,58	27,6	Feminino	Fundamental completo	Não tabagista
56	RVG	65	63	1,56	25,8	Masculino	Médiocompleto	Não tabagista
57	LNB	56	94	1,81	28,6	Masculino	Superior completo	Não tabagista
58	DLC	58	83	1,79	25,9	Masculino	Superior completo	Não tabagista
59	MS	58	69	1,58	27,6	Feminino	Fundamental incompleto	Ex-tabagista
60	RS	48	62	1,56	25,4	Feminino	Médio completo	Tabagista
61	MRO	62	86	1,67	30,8	Feminino	Fundamental incompleto	Não tabagista
62	WPL	51	78	1,69	27,3	Masculino	Fundamental completo	Não tabagista
63	FST	48	93	1,74	30,7	Masculino	Superior completo	Tabagista
64	LM	71	68	1,65	24,9	Masculino	Superior completo	Não tabagista
65	WCG	57	58	1,67	20,7	Masculino	Superior completo	Tabagista
66	EG	54	82	1,67	29,4	Masculino	Médio completo	Ex-tabagista
67	SNS	53	86	1,67	30,8	Feminino	Fundamental completo	Não tabagista
68	AS	46	91	1,77	29,0	Masculino	Médio completo	Não tabagista
69	LCBT	43	80	1,84	23,6	Masculino	Médio completo	Não tabagista
70	GA	71	60	1,62	22,8	Masculino	Médio completo	Tabagista
71	SFM	85	78	1,78	24,6	Masculino	Médio completo	Ex-tabagista
72	WLS	88	82	1,64	30,4	Masculino	Superior incompleto	Não tabagista
73	JEP	88	80	1,72	27,0	Masculino	Pós-graduação	Ex-tabagista

N	História de IAM	História de Angina	Hipertensão Arterial Sistêmica	Diabetes
1	Não	Não	Sim	Não
2	Não	Sim	Sim	Não
3	Não	Sim	Sim	Sim
4	Sim	Sim	Sim	Sim
5	Não	Sim	Sim	Não
6	Não	Sim	Sim	Não
7	Sim	Sim	Sim	Não
8	Não	Sim	Sim	Não
9	Sim	Não	Não	Não
10	Não	Não	Sim	Sim
11	Não	Sim	Sim	Sim
12	Não	Sim	Sim	Sim
13	Sim	Não	Sim	Sim
14	Sim	Não	Sim	Não
15	Não	Sim	Sim	Sim
16	Não	Sim	Sim	Não
17	Não	Não	Sim	Sim
18	Sim	Sim	Sim	Não
19	Não	Não	Sim	Sim
20	Sim	Não	Sim	Não
21	Não	Não	Sim	Não
22	Não	Sim	Sim	Não
23	Não	Sim	Sim	Sim
24	Sim	Não	Sim	Não
25	Sim	Sim	Sim	Não
26	Não	Não	Sim	Não
27	Não	Sim	Sim	Não
28	Sim	Sim	Sim	Não
29	Não	Não	Sim	Sim
30	Não	Não	Não	Sim
31	Sim	Sim	Sim	Não
32	Não	Sim	Sim	Não
33	Não	Não	Sim	Sim
34	Não	Sim	Sim	Não
35	Não	Sim	Sim	Não
36	Sim	Sim	Sim	Não
37	Não	Sim	Sim	Não
38	Sim	Não	Sim	Não
39	Sim	Sim	Sim	Sim
40	Sim	Não	Não	Sim
41	Sim	Não	Sim	Sim
42	Sim	Não	Sim	Não
43	Sim	Não	Não	Não
44	Não	Sim	Sim	Não
45	Não	Sim	Sim	Sim
46	Sim	Sim	Sim	Sim
47	Sim	Não	Sim	Não
48	Não	Sim	Sim	Não
49	Não	Sim	Sim	Não
50	Sim	Não	Sim	Sim
51	Não	Não	Sim	Não
52	Sim	Não	Sim	Não
53	Não	Não	Não	Não
54	Não	Sim	Sim	Não
55	Sim	Sim	Sim	Sim
56	Não	Não	Sim	Sim
57	Não	Não	Sim	Sim
58	Não	Sim	Sim	Sim
59	Sim	Sim	Sim	Sim
60	Não	Sim	Sim	Não
61	Não	Sim	Não	Não
62	Sim	Não	Não	Sim
63	Sim	Sim	Sim	Sim
64	Não	Não	Sim	Não
65	Sim	Não	Sim	Não
66	Não	Não	Sim	Sim
67	Não	Sim	Sim	Sim
68	Sim	Sim	Sim	Não
69	Sim	Não	Não	Não
70	Sim	Não	Sim	Sim
71	Sim	Não	Sim	Sim
72	Não	Sim	Sim	Não
73	Sim	Não	Sim	Sim

N	Dislipidemia	Insuficiência Renal Crônica	Hipotireoidismo	ECO-FE
1	Sim	Não	Não	62
2	Sim	Não	Não	63
3	Sim	Não	Não	45
4	Sim	Não	Não	50
5	Não	Não	Não	50
6	Sim	Não	Não	50
7	Não	Não	Não	65
8	Sim	Não	Não	
9	Sim	Não	Não	69
10	Não	Não	Sim	47
11	Sim	Não	Não	47
12	Sim	Não	Não	60
13	Sim	Não	Não	35
14	Não	Não	Não	
15	Não	Sim	Não	67
16	Sim	Não	Sim	35
17	Sim	Sim	Não	77
18	Sim	Não	Não	46
19	Não	Não	Não	58
20	Sim	Não	Não	53
21	Sim	Não	Não	70
22	Sim	Não	Não	71
23	Não	Não	Não	73
24	Não	Não	Não	
25	Sim	Não	Não	36
26	Sim	Não	Sim	60
27	Sim	Não	Não	35
28	Sim	Não	Não	36
29	Não	Não	Não	66
30	Não	Não	Não	
31	Sim	Não	Não	40
32	Não	Não	Não	50
33	Não	Não	Não	65
34	Não	Não	Não	35
35	Sim	Não	Não	68
36	Sim	Não	Não	30
37	Sim	Não	Não	56
38	Sim	Sim	Não	35
39	Sim	Não	Não	45
40	Não	Não	Não	65
41	Sim	Não	Sim	45
42	Sim	Não	Não	55
43	Sim	Não	Não	55
44	Sim	Não	Não	63
45	Não	Não	Sim	
46	Sim	Não	Não	60
47	Sim	Não	Não	
48	Sim	Sim	Não	63
49	Não	Não	Não	
50	Sim	Não	Não	40
51	Sim	Não	Não	
52	Não	Não	Não	25
53	Sim	Não	Não	67
54	Não	Não	Não	
55	Sim	Não	Não	66
56	Não	Não	Não	
57	Não	Não	Não	
58	Sim	Não	Não	61
59	Sim	Não	Não	72
60	Sim	Não	Não	60
61	Sim	Não	Não	72
62	Sim	Sim	Não	40
63	Sim	Não	Não	64
64	Não	Não	Não	
65	Sim	Não	Não	67
66	Sim	Não	Não	66
67	Sim	Não	Não	65
68	Sim	Não	Não	56
69	Sim	Não	Não	60
70	Sim	Não	Não	35
71	Sim	Não	Não	61
72	Sim	Não	Não	66
73	Sim	Não	Não	60

N	Dados complementares da história clínica dos pacientes
1	
2	
3	HIV positivo com carga viral indetectável
4	
5	No pós-operatório, investigação de nódulo pulmonar
6	Multiarterial, stent em artéria coronária direita há 5 anos
7	
8	
9	Prostatectomia por hiperplasia prostática benigna há 1 semana e infarto agudo do miocárdio no 1º dia de pós-operatório
10	Neoplasia de mama com mastectomia radical + radioterapia + quimioterapia
11	
12	
13	Infarto agudo do miocárdio há 24 anos angioplastia com stent e novo stent há 5 anos
14	
15	Transplante renal em 2008 por rins policísticos
16	
17	
18	
19	
20	Infarto agudo do miocárdio com angioplastia com stent em 2005
21	Hiperucinemia
22	
23	
24	
25	Triarterial; bloqueio atrioventricular 2:1
26	
27	Triarterial
28	Asma; dois episódios de infarto agudo do miocárdio; extrasístole ventricular
29	
30	
31	Púrpura trombocitopênica idiopática; infarto agudo do miocárdio há 4 meses com implante de marcapasso
32	Angioplastia de artéria coronária direita com 2 stents há 1 mês
33	Apnéia do sono
34	Triarterial
35	
36	
37	
38	Rim único devido a pielonefrite por pseudomonas
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	Infarto agudo do miocárdio com edema agudo pulmonar e hipertensão pulmonar severa
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	Ergométrico positivo para isquemia com artéria coronária direita 100% obstruída
58	
59	
60	
61	
62	
63	Triarterial, angioplastia primária de artéria coronária direita; bloqueio de ramo direito
64	
65	
66	Bloqueio do ramo direito
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	Portador de síndrome nefrótica

Anexo D - Dados dos pacientes excluídos

N	Motivo da exclusão
1	Óbito no 1º PO na UTI
2	Participante de outra pesquisa
3	Participante de outra pesquisa
29	História de acidente vascular encefálico
30	Analfabeto
36	Óbito na UTI
40	Baixo escore de MMSE
50	Analfabeto
52	História de acidente vascular encefálico
56	Analfabeto
59	Acidente vascular encefálico no PO e óbito na UTI
64	Participante de outra pesquisa
65	Deficiente auditivo
66	Deficiente visual
71	Participante de outra pesquisa
72	Reanimação cardiopulmonar
74	Recusa em participar
80	Óbito na UTI
81	Reoperado no 1º PO devido a sangramento
82	Óbito na UTI
84	Convulsão no 1º PO
85	Analfabeto
86	Analfabeto
88	História de acidente vascular encefálico
92	Recusa em participar
93	Participante de outra pesquisa
96	Analfabeto
98	Analfabeto
99	Ansiedade pré-operatória (recebeu diazepam e estava sonolenta)
100	Recusa em participar
101	História de epilepsia
102	Participante de outra pesquisa
103	Antecedentes psiquiátricos (alcooolismo)
107	História de acidente vascular encefálico
113	História de acidente vascular encefálico
116	Analfabeto
117	Baixo escore no MMSE
118	Analfabeto
121	Participante de outra pesquisa
122	Baixo escore no MMSE
127	Participante de outra pesquisa

Anexo E - Dados do uso de balão intra-aórtico e cateter de *Swan-Ganz*

N	Balão Intra-aórtico	Cateter de <i>Swan-Ganz</i>
1	Não	Não
2	Não	Não
3	Não	Não
4	Não	Não
5	Não	Não
6	Sim	Sim
7	Não	Não
8	Não	Não
9	Não	Sim
10	Não	Não
11	Não	Não
12	Não	Não
13	Não	Não
14	Não	Não
15	Não	Não
16	Não	Sim
17	Não	Não
18	Não	Não
19	Não	Não
20	Não	Não
21	Não	Não
22	Não	Não
23	Não	Não
24	Não	Não
25	Não	Não
26	Não	Não
27	Não	Não
28	Não	Sim
29	Não	Não
30	Não	Não
31	Não	Sim
32	Não	Não
33	Não	Não
34	Não	Sim
35	Não	Não
36	Não	Não
37	Não	Não
38	Não	Sim
39	Não	Sim
40	Não	Não
41	Não	Não
42	Não	Não
43	Não	Não
44	Não	Não
45	Não	Não
46	Não	Não
47	Não	Não
48	Não	Não
49	Não	Não
50	Não	Não
51	Não	Não
52	Sim	Não
53	Não	Não
54	Não	Não
55	Sim	Não
56	Não	Não
57	Não	Não
58	Não	Não
59	Não	Não
60	Não	Não
61	Não	Não
62	Não	Não
63	Não	Não
64	Não	Não
65	Não	Não
66	Não	Não
67	Não	Não
68	Não	Não
69	Não	Não
70	Não	Não
71	Não	Não
72	Não	Não
73	Não	Não

Anexo F - Dados do balanço hídrico, sanguíneo, uso de hemocomponentes, *cell saver* e ácido epsilonaminocapróico

N	Balanço Hídrico	Balanço Sanguíneo	Hemocomponentes	Cell Saver	Y
1	3030	-460	Não recebeu	Não	Sim
2	4350	-500	Não recebeu	Não	Sim
3	2630	-850	Não recebeu	Não	Sim
4	5880	-300	Não recebeu	Não	Não
5	4300	-500	Não recebeu	Não	Sim
6	3040	-360	Concentrado de hemácias	Não	Sim
7	4200	80	Concentrado de hemácias	Não	Sim
8	3850	-100	Não recebeu	Não	Sim
9	2750	-500	Não recebeu	Não	Sim
10	2800	-100	Concentrado de hemácias	Não	Sim
11	3200	-500	Não recebeu	Não	Sim
12	5000	-200	Não recebeu	Não	Não
13	3260	-200	Não recebeu	Não	Sim
14	5200	-500	Não recebeu	Não	Sim
15	2800	-250	Não recebeu	Não	Não
16	4000	-500	Não recebeu	Não	Sim
17	3750	-330	Não recebeu	Não	Sim
18	3500	-300	Não recebeu	Não	Não
19	2280	0	Concentrado de hemácias	Não	Sim
20	4800	-100	Concentrado de hemácias	Não	Sim
21	2400	-300	Não recebeu	Não	Sim
22	3630	-650	Não recebeu	Não	Sim
23	3000	-250	Não recebeu	Não	Sim
24	3450	-250	Não recebeu	Não	Sim
25	13360	-240	Concentrado de hemácias	Não	Sim
26	2150	-420	Concentrado de hemácias	Não	Sim
27	4850	-300	Concentrado de hemácias	Não	Sim
28	3870	-90	Plaquetas	Não	Sim
29	2200	-350	Não recebeu	Não	Não
30	1900	-50	Concentrado de hemácias	Não	Sim
31	4615	-910	Concentrado de hemácias	Não	Sim
32	2600	-650	Não recebeu	Não	Sim
33	3450	-550	Não recebeu	Não	Sim
34	5200	-350	Não recebeu	Sim	Sim
35	2400	-370	Concentrado de hemácias	Não	Sim
36	2400	-450	Não recebeu	Não	Sim
37	2640	38	Concentrado de hemácias	Não	Sim
38	1000	-200	Não recebeu	Não	Sim
39	4150	-478	Não recebeu	Não	Sim
40	4500	40	Plasma fresco congelado	Não	Sim
41	5300	0	Concentrado de hemácias	Não	Sim
42	3200	-300	Não recebeu	Não	Sim
43	3700	-200	Não recebeu	Não	Sim
44	1500	-700	Não recebeu	Não	Sim
45	5500	-340	Não recebeu	Não	Sim
46	3950	-300	Não recebeu	Não	Sim
47	3180	-800	Não recebeu	Não	Sim
48	4700	-200	Concentrado de hemácias	Não	Sim
49	4000	-250	Não recebeu	Sim	Sim
50	3750	-500	Não recebeu	Não	Sim
51	2950	-680	Não recebeu	Não	Sim
52	1000	-500	Concentrado de hemácias + Plasma fresco congelado	Não	Sim
53	3850	-500	Não recebeu	Não	Não
54	4150	-100	Não recebeu	Não	Sim
55	1850	-131	Concentrado de hemácias	Sim	Sim
56	3660	-250	Não recebeu	Não	Não
57	3980	-400	Não recebeu	Não	Sim
58	3650	-1500	Não recebeu	Não	Sim
59	3390	178	Concentrado de hemácias	Não	Sim
60	3770	-110	Concentrado de hemácias	Não	Sim
61	4230	-125	Concentrado de hemácias	Não	Não
62	3650	-350	Plaquetas	Não	Não
63	4130	-350	Não recebeu	Não	Sim
64	5500	-800	Não recebeu	Não	Sim
65	3200	-350	Não recebeu	Não	Sim
66	5820	-400	Não recebeu	Não	Sim
67	5000	-200	Concentrado de hemácias	Não	Sim
68	5980	-650	Não recebeu	Não	Sim
69	1200	-350	Não recebeu	Não	Sim
70	1800	100	Concentrado de hemácias	Não	Sim
71	3150	-200	Não recebeu	Não	Sim
72	2880	-500	Não recebeu	Não	Sim
73	1850	-100	Concentrado de hemácias	Não	Sim

Anexo G - Descrição das complicações intraoperatórias

N	Complicações Intraoperatórias
1	
2	
3	Recebeu desmopressina devido a sangramento
4	
5	
6	Fibrilação ventricular no fechamento do esterno, adrenalina com massagem cardíaca interna e 3 choques, recuperou-se em bloqueio atrioventricular total, ligado marca-passo epicárdico, passado balão intra aórtico
7	
8	
9	
10	Bloqueio sinusal na saída de CEC, necessidade de marca-passo
11	
12	Controle glicêmico intraoperatório difícil
13	Duas fibrilações ventriculares (pré CEC e durante a CEC)
14	
15	
16	
17	
18	
19	Revascularização incompleta de artéria coronária direita por leito distal ruim
20	
21	
22	
23	
24	
25	Perfuração de ventrículo direito pelo marca-passo provisório, realizada refa de ventrículo direito com patch bovino
26	
27	Dificuldade para introdução de cateter de pressão arterial média
28	
29	Impossibilidade de sondagem vesical devido a hipospádia corrigida
30	
31	Taquicardia ventricular não sustentada na indução anestésica
32	
33	
34	
35	
36	Dificuldade cirúrgica para revascularização de coronária direita
37	
38	
39	Hipercalcemia na saída de CEC, recebeu insulina e furosemida
40	Recebeu desmopressina intraoperatória devido a sangramento
41	Conversão para CEC não programada por dificuldade técnica-cirúrgica
42	
43	
44	
45	
46	Bradicardia na saída de CEC, ficou dependente de marca-passo
47	
48	Infarto agudo do miocárdio intraoperatório com bloqueio atrioventricular, uso de marca-passo
49	
50	
51	
52	Instabilidade na saída de CEC, balão intra aórtico e adrenalina 0,5mcg/kg/min
53	
54	
55	Fibrilação ventricular rápida e de reversão espontânea na passagem do balão intra aórtico; adrenalina 0,2 mcg/kg/min
56	Pleura esquerda aberta e sem dreno
57	
58	Sangramento moderado sem instabilidade, recebeu desmopressina
59	
60	Laceração de aorta com sangramento severo
61	
62	Sangramento moderado
63	
64	
65	
66	Trauma na sondagem vesical
67	Pleura com orifício não drenado
68	
69	Pleura com orifício não drenado
70	
71	
72	Trauma na sondagem vesical; recebeu desmopressina devido a sangramento
73	Recebeu DDAVP intraoperatório devido a sangramento

[illegible][illegible]

Anexo I - Dados pré-operatórios da bateria de testes neurocognitivos

Nº	VLT-A1 Palavras	VLT-A2 Palavras	VLT-A3 Palavras	VLT-D Palavras	SCW- C1 Tempo (s)	SCW-C2 Tempo (s)	SCW-C3 Tempo (s)	TMT- A Tempo (s)	TMT-B Tempo (s)	SDMT Símbolos
4	4	3	7	5	55	40	102	98	488	14
5	8	8	9	10	30	26	42	46	83	59
6	5	8	12	9	24	43	80	60	119	55
8	5	8	8	4	31	41	62	51	239	35
10	4	5	8	6	40	47	100	56	430	16
11	6	7	8	6	31	48	105	60	423	40
12	3	6	8	7	40	44	120	89	432	26
14	4	7	9	9	67	44	43	118	839	14
15	5	6	7	3	35	47	119	104	114	23
18	4	11	12	9	16	25	53	21	73	80
19	5	10	9	9	19	26	52	42	87	65
20	6	12	12	5	126	41	82	34	84	83
22	5	6	8	7	80	36	37	119	408	24
25	6	8	9	8	23	26	43	51	170	50
26	5	5	6	5	59	46	129	99	259	19
27	5	8	10	8	20	27	64	31	95	77
28	9	11	14	13	30	31	52	30	57	82
31	3	6	7	5	21	28	56	60	90	54
33	4	6	7	4	19	25	38	36	70	63
34	6	8	10	11	17	23	44	26	62	110
35	9	10	14	12	30	46	76	62	338	29
37	8	11	12	8	22	27	50	33	72	70
38	5	6	7	5	77	61	130	71	209	30
39	7	8	11	10	31	33	62	60	210	48
41	9	9	14	12	46	37	68	51	137	76
42	5	8	13	7	39	30	70	72	257	8
43	9	6	9	5	62	37	49	85	293	20
44	4	8	9	8	24	32	63	92	112	54
45	7	9	11		21	27	49	41	117	76
47	6	7	7	4	37	43	108	70	277	30
48	4	8	11	9	18	32	47	30	115	79
49	6	9	8	6	39	60	57	53	86	61
51	6	6	9	7	17	28	61	56	64	69
53	3	6	7	5	34	45	133	82	278	21
54	6	8	9	7	16	24	44	29	77	65
58	3	3	7	2	33	61	139	321	665	13
61	6	10	11		20	29	73	40	120	80
62	7	7	11	9	21	29	58	41	195	49
63	6	11	10	9	19	28	57	24	88	74
69	6	7	8	7	21	34	95	31	107	47
73	7	7	7	7	41	57	136	92	294	24
75	6	11	13	11	16	17	40	18	73	110
76	3	8	7	8	27	28	60	32	163	35
77	5	9	8	6	120	47	73	33	60	86
78	3	6	6	6	44	42	69	88	535	27
79	5	10	11	9	25	39	63	39	109	56
83	5	6	7	3	28	47	69	105	540	20
87	4	6	7	4	24	28	71	39	134	49
89	5	7	11	8	69	66	65	98	278	39
90	4	11	11	8	22	25	44	16	38	84
91	5	10	9	8	23	28	61	49	99	68
94	2	9	7		40	30	65	50	390	27
95	3	7	9	6	19	27	47	33	80	69
97	5	8	7	6	27	33	59	68	210	40
104	6	9	7		31	33	66	41	110	41
105	5	8	9	7	24	29	45	40	62	74
106	5	8	10	9	19	17	44	45	89	87
108	7	8	9	7	26	33	62	42	80	52
109	9	11	14	10	15	18	55	40	99	96
110	7	10	9	7	25	25	51	35	125	55
111	4	6	7	7	19	24	55	48	103	50
112	5	6	9	8	19	24	53	42	78	60
114	4	8	7	7	24	28	56	47	102	81
115	6	10	9	10	33	35	51	38	81	80
119	5	9	11	7	20	26	52	45	121	45
120	5	10	12	11	29	26	63	120	454	29
123	5	9	13	10	34	34	47	44	121	79
124	4	7	9	6	14	21	26	27	48	63
125	2	4	4	3	41	42	63	135	472	20
126	6	8	12	10	22	24	50	61	65	55
128	8	9	11	9	23	26	45	46	172	56
129	5	7	9	5	21	23	44	27	83	74

Anexo J - Dados de 21 dias de pós-operatório da bateria de testes neurocognitivos

Nº	VLT-A1 Palavras	VLT-A2 Palavras	VLT-A3 Palavras	VLT-D Palavras	SCW- C1 Tempo (s)	SCW-C2 Tempo (s)	SCW-C3 Tempo (s)	TMT- A Tempo (s)	TMT-B Tempo (s)	SDMT Símbolos
4										
5										
6										
8										
10										
11	6	10	10		35	52	108	74	233	37
12										
14										
15										
18										
19										
20										
22										
25										
26	3	3	4	1	40	37	176	73	486	23
27										
28										
31	6	7	8		21	26	50	35	91	75
33										
34										
35	7	11	13	13	22	48	70	80	477	25
37										
38										
39	5	5	9		23	32	74	83	183	61
41										
42	3	4	5	1	69	56	112	167	578	8
43										
44										
45										
47										
48	7	11	10	7	23	33	49	33	55	86
49										
51										
53	4	5	6	0	32	41	74	111	186	26
54	5	10	11	10	14	20	37	17	45	94
58										
61										
62	8	11	10	14	30	43	112	99	178	44
63										
69	4	6	8		19	30	93	41	121	58
73	7	7	10	8	30	55	132	56	175	38
75										
76										
77										
78	2	6	6	3	60	49	120	81		29
79										
83	4	4	6		70	72	85	192		
87										
89	6	10	11	10	67	67	66	84	415	41
90										
91	5	5	10	6	23	34	70	33	171	73
94										
95										
97										
104										
105										
106										
108										
109										
110										
111										
112										
114										
115										
119										
120	6	8	9	11	27	35	72	132	470	46
123										
124										
125	2	3	5	4	48	51	122	177	618	35
126										
128										
129	6	9	10	11	19	22	34	30	90	84

[illegible]

Anexo L - Diagnóstico de *delirium* pós-operatório pelo CAM-ICU nos 3º e 7º dias de pós-operatório

N	CAM-ICU 3º PO 1.Sim 2.Não	CAM-ICU 7º PO 1.Sim 2.Não	<i>Delirium</i> PO 1-Sim 2-Não
4	2	2	2
5	2	2	2
6	1	2	1
8	1	1	1
10	1	2	1
11	1	2	1
12	2	2	2
14	1	1	1
15	1	2	1
17	2	2	2
18	1	2	1
19	1	2	1
20	1	2	1
21	1	1	1
22	2	2	2
25	1	1	1
26	2	2	2
27	2	2	2
28	1	1	1
31	1	2	1
33	2	2	2
34	1	2	1
35	2	2	2
37	1	2	1
38	1	2	1
39	1	2	1
41	1	1	1
42	2	2	2
43	1	2	1
44	2	2	2
45	1	1	1
47	2	2	2
48	2	2	2
49	1	1	1
51	1	2	1
53	2	2	2
54	1	2	1
58	1	2	1
61	1	2	1
62	1	1	1
63	2	2	2
69	2	2	2
73	2	2	2
75	2	2	2
76	2	2	2
77	2	2	2
78	2	2	2
79	1	1	1
83	2	2	2
87	2	2	2
89	2	2	2
90	1	1	1
91	1	1	1
94	1	1	1
95	2	2	2
97	1	2	1
104	2	2	2
105	1	2	1
106	2	2	2
108	2	2	2
109	2	2	2
110	2	2	2
111	1	2	1
112	2	2	2
114	2	2	2
115	2	2	2
119	2	2	2
120	2	2	2
123	2	2	2
124	2	2	2
125	1	2	1
126	2	2	2
129	2	2	2

Anexo M - Níveis séricos de proteína S100 β e NSE

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme TICS aplicado no 3º dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

		Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6 h após a cirurgia	24 h após a cirurgia
S100 β	TICS Normal	0,3 $\pm$ 0,39	0,39 $\pm$ 0,38	1,71 $\pm$ 1,51	0,59 $\pm$ 0,38	0,79 $\pm$ 0,70
	TICS Prejudicado	0,29 $\pm$ 0,36	0,48 $\pm$ 0,76	1,95 $\pm$ 1,65	0,89 $\pm$ 2,20	0,71 $\pm$ 0,82
NSE	TICS Normal	10,51 $\pm$ 5,0	6,0 $\pm$ 3,9	15,90 $\pm$ 8,65	20,37 $\pm$ 16,59	15,99 $\pm$ 9,36
	TICS Prejudicado	10,57 $\pm$ 6,54	7,70 $\pm$ 6,36	17,37 $\pm$ 14,59	17,29 $\pm$ 12,20	15,74 $\pm$ 8,92

p > 0,05

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme TICS aplicado no 7º dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

		Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	TICS Normal	0,23 $\pm$ 0,29	0,5 $\pm$ 0,69	1,6 $\pm$ 1,35	0,55 $\pm$ 0,35	0,69 $\pm$ 0,61
	TICS Prejudicado	0,35 $\pm$ 0,42	0,4 $\pm$ 0,66	2,15 $\pm$ 1,79	1,04 $\pm$ 2,57	0,77 $\pm$ 0,92
NSE	TICS Normal	10,48 $\pm$ 5,23	5,52 $\pm$ 3,66	15,86 $\pm$ 10,89	17,46 $\pm$ 15,03	15,72 $\pm$ 9,06
	TICS Prejudicado	10,62 $\pm$ 6,88	8,8 $\pm$ 6,92 ¹	17,96 $\pm$ 14,91	18,96 $\pm$ 12,28	15,91 $\pm$ 9,05

¹p = 0,014 diferença significativa *versus* TICS normal

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme TICS aplicado no 21º dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

		Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	TICS Normal	0,32 $\pm$ 0,39	0,24 $\pm$ 0,24	1,6 $\pm$ 1,26	0,95 $\pm$ 2,58	0,75 $\pm$ 0,86
	TICS Prejudicado	0,27 $\pm$ 0,35	0,68 $\pm$ 0,89 ¹	2,14 $\pm$ 1,88	0,65 $\pm$ 0,41	0,73 $\pm$ 0,71
NSE	TICS Normal	9,2 $\pm$ 4,76	5,99 $\pm$ 3,35	14,84 $\pm$ 10,3	15,8 $\pm$ 9,8	14,39 $\pm$ 7,44
	TICS Prejudicado	12,04 $\pm$ 7,06 ²	8,6 $\pm$ 7,35	19,36 $\pm$ 15,3	21,05 $\pm$ 16,56	17,43 $\pm$ 10,3

¹p = 0,005 diferença significativa *versus* TICS normal; ²p=0,048 diferença significativa *versus* TICS normal

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme TICS aplicado no 90º dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

		Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	TICS Normal	0,28 $\pm$ 0,34	0,40 $\pm$ 0,57	1,6 $\pm$ 1,4	0,57 $\pm$ 0,37	0,66 $\pm$ 0,53
	TICS Prejudicado	0,32 $\pm$ 0,43	0,55 $\pm$ 0,85	2,37 $\pm$ 1,88	1,25 $\pm$ 3,05	0,92 $\pm$ 1,10
NSE	TICS Normal	10,0 $\pm$ 5,14	6,59 $\pm$ 3,96	15,52 $\pm$ 10,38	17,68 $\pm$ 14,02	15,06 $\pm$ 8,61
	TICS Prejudicado	12,01 $\pm$ 7,52	8,42 $\pm$ 8,14	19,93 $\pm$ 17,02	19,46 $\pm$ 13,68	17,92 $\pm$ 9,81

p > 0,05

Níveis séricos de proteína S100β e NSE conforme TICS aplicado no 180º dia de pós-operatório (média ± desvio padrão)

		Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100β	TICS Normal	0,33±0,47	0,35±0,45	2,06±1,89	0,65±0,44	0,68±0,62
	TICS Prejudicado	0,32±0,32	0,62±0,89	1,89±1,75	1,15±2,84	0,85±1,04
NSE	TICS Normal	9,05±4,88	7,1±3,85	22,25±17,79	23,13±17,78	18,09±9,59
	TICS Prejudicado	12,22±7,54	8,57±7,84	15,25±9,88	16,68±11,62	15,93±9,55

p > 0,05

Níveis séricos de proteína S100β e NSE conforme DCPO avaliada no 21º dia de pós-operatório (média ± desvio padrão)

	DCPO	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100β	Presente	0,16±0,19	0,3±0,38	1,62±1,23	0,63±0,35	0,76±0,63
	Ausente	0,39±0,39	0,84±1,22	1,24±0,59	0,59±0,36	0,77±0,43
NSE	Presente	13,38±10,18	10,3±12,0	20,0±7,6 ¹	18,65±7,49	20,72±9,71
	Ausente	11,08±6,85	8,07±5,12	12,2±6,87	20,81±25,39	16,55±15,06

¹p = 0,040 diferença significativa *versus* DCPO ausente

Níveis séricos de proteína S100β e NSE conforme DCPO avaliada no 180º dia de pós-operatório (média ± desvio padrão)

	DCPO	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100β	Presente	0,29±0,33	0,67±0,77	1,59±1,12	0,5±0,24	0,69±0,37
	Ausente	0,39±0,41	0,46±0,4	1,45±1,73	0,65±0,39	1,02±0,98
NSE	Presente	10,03±2,14	5,87±3,16	13,3±5,49	11,19±5,24	14,23±2,6
	Ausente	10,62±7,86	9,06±8,68	17,3±9,49	21,86±18,56	18,31±11,34

p > 0,05

Níveis séricos de proteína S100β e NSE conforme VTL-A aplicado no 21º dia de pós-operatório (média ± desvio padrão)

	VTL-A	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100β	Alterado	0,27±0,27	0,17±0,15	2,0±0,46	0,21±0,14	0,32±0,13
	Normal	0,37±0,47	0,64±0,95	2,32±2,21	0,7±0,42 ¹	0,67±0,32
NSE	Alterado	7,74±3,93	5,86±2,17	12,5±10,2	13,58±6,48	13,18±4,62
	Normal	10,83±5,28	6,87±4,73	19,6±20,3	17,35±12,55	14,53±7,82

¹p = 0,039 diferença significativa *versus* VTL-A alterado

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme VTL-A aplicado no 180° dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

	VLT-A	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	Alterado	0,01	0,07	2,51	0,54	0,46
	Normal	0,41 $\pm$ 0,48	0,73 $\pm$ 0,82	1,91 $\pm$ 1,81	0,8 $\pm$ 0,4	1,0 $\pm$ 0,94
NSE	Alterado	6,18	6,18	47,88	48,41	36,28
	Normal	10,04 $\pm$ 6,06	7,72 $\pm$ 6,15	18,3 $\pm$ 16,3	20,03 $\pm$ 14,13	18,21 $\pm$ 8,75

p > 0,05

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme VTL-D aplicado no 21° dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

	VLT-D	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	Alterado	0,28 $\pm$ 0,34	0,22 $\pm$ 0,33	2,69 $\pm$ 2,44	0,6 $\pm$ 0,7	0,54 $\pm$ 0,49
	Normal	0,4 $\pm$ 0,56	0,76 $\pm$ 1,21	2,55 $\pm$ 2,14	0,63 $\pm$ 0,2	0,64 $\pm$ 0,15
NSE	Alterado	8,53 $\pm$ 3,24	3,61 $\pm$ 2,2	9,93 $\pm$ 5,09	10,8 $\pm$ 3,85	9,98 $\pm$ 4,77
	Normal	10,99 $\pm$ 5,77	8,23 $\pm$ 5,29	24,2 $\pm$ 26,9	20,53 $\pm$ 16,15	14,76 $\pm$ 8,54

p > 0,05

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme VTL-D aplicado no 180° dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

	VLT-D	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	Alterado	0,39 $\pm$ 0,49	0,86 $\pm$ 1,13	2,36 $\pm$ 2,17	0,75 $\pm$ 0,41	1,0 $\pm$ 0,85
	Normal	0,38 $\pm$ 0,52	0,56 $\pm$ 0,58	1,63 $\pm$ 1,6	0,81 $\pm$ 0,39	0,91 $\pm$ 1,02
NSE	Alterado	8,63 $\pm$ 5,25	5,33 $\pm$ 2,42	17,6 $\pm$ 11,9	22,04 $\pm$ 16,01	18,23 $\pm$ 9,84
	Normal	10,84 $\pm$ 6,82	9,73 $\pm$ 7,37	22,5 $\pm$ 21,2	22,53 $\pm$ 15,42	20,6 $\pm$ 9,66

p > 0,05

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme SCW-C1 aplicado no 21° dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

	SCW-C1	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	Alterado	0,39 $\pm$ 0,49	0,86 $\pm$ 1,13	2,36 $\pm$ 2,17	0,75 $\pm$ 0,41	1,0 $\pm$ 0,85
	Normal	0,38 $\pm$ 0,52	0,56 $\pm$ 0,58	1,63 $\pm$ 1,6	0,81 $\pm$ 0,39	0,91 $\pm$ 1,02
NSE	Alterado	10,92 $\pm$ 3,76	7,57 $\pm$ 5,44	24,2 $\pm$ 27,4	19,31 $\pm$ 15,07	13,75 $\pm$ 6,87
	Normal	9,75 $\pm$ 5,84	6,13 $\pm$ 3,61	14,6 $\pm$ 11,1	14,95 $\pm$ 9,2	14,53 $\pm$ 7,64

p > 0,05

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme SCW-C1 aplicado no 180º dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

	SCW-C1	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	Alterado	0,39 $\pm$ 0,36	0,87 $\pm$ 0,01	4,2 $\pm$ 4,7	1,24 $\pm$ 0,51	1,17 $\pm$ 0,41
	Normal	0,4 $\pm$ 0,49	0,68 $\pm$ 0,85	1,72 $\pm$ 1,34	0,75 $\pm$ 0,36	0,96 $\pm$ 0,97
NSE	Alterado	7,82 $\pm$ 0,75	4,27 $\pm$ 3,74	18,7 $\pm$ 1,53	13,52 $\pm$ 3,81	10,74 $\pm$ 3,42
	Normal	10,06 $\pm$ 6,23	7,98 $\pm$ 6,15	19,7 $\pm$ 17,9	22,0 $\pm$ 15,51	19,78 $\pm$ 9,38

p > 0,05

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme SCW-C2 aplicado no 21º dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

	SCW-C2	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	Alterado	0,53 $\pm$ 0,68	0,36 $\pm$ 0,67	2,88 $\pm$ 1,94	0,38 $\pm$ 0,26	0,42 $\pm$ 0,12
	Normal	0,26 $\pm$ 0,24	0,63 $\pm$ 0,95	1,96 $\pm$ 1,98	0,7 $\pm$ 0,46	0,67 $\pm$ 0,36
NSE	Alterado	9,45 $\pm$ 2,57	6,81 $\pm$ 2,59	29,2 $\pm$ 30,5	23,54 $\pm$ 17,63	15,78 $\pm$ 8,35
	Normal	10,52 $\pm$ 5,98	6,59 $\pm$ 4,97	13,0 $\pm$ 6,58	13,34 $\pm$ 5,74	13,53 $\pm$ 6,81

p > 0,05

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme SCW-C2 aplicado no 180º dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

	SCW-C2	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	Alterado	0,75 $\pm$ 0,14	1,07 $\pm$ 0,28	1,0 $\pm$ 0,18	0,94 $\pm$ 0,09	0,88 $\pm$ 0,01
	Normal	0,36 $\pm$ 0,48	0,66 $\pm$ 0,84	2,02 $\pm$ 1,83	0,78 $\pm$ 0,41	0,99 $\pm$ 0,97
NSE	Alterado	7,93 $\pm$ 0,6	7,05 $\pm$ 0,2	14,6 $\pm$ 7,25	14,51 $\pm$ 2,41	17,74 $\pm$ 6,47
	Normal	10,05 $\pm$ 6,23	7,71 $\pm$ 6,3	20,1 $\pm$ 17,7	21,91 $\pm$ 15,58	19,11 $\pm$ 9,69

p > 0,05

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme SCW-C3 aplicado no 21º dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

	SCW-C3	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	Alterado	0,19 $\pm$ 0,35	0,08 $\pm$ 0,09	1,55 $\pm$ 0,53	0,24 $\pm$ 0,17	0,36 $\pm$ 0,16
	Normal	0,4 $\pm$ 0,45	0,71 $\pm$ 0,95	2,51 $\pm$ 2,24	0,72 $\pm$ 0,42 ¹	0,68 $\pm$ 0,33
NSE	Alterado	8,97 $\pm$ 3,58	4,87 $\pm$ 2,37	10,5 $\pm$ 9,57	10,36 $\pm$ 6,84	8,98 $\pm$ 5,3
	Normal	10,61 $\pm$ 5,58	7,3 $\pm$ 4,69	20,8 $\pm$ 20,6	18,77 $\pm$ 12,18	16,12 $\pm$ 6,94

¹p = 0,025 diferença significativa *versus* SCW-C3 alterado

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme SCW-C3 aplicado no 180° dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

	SCW-C3	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	Alterado	0	0	0	0	
	Normal	0,4 $\pm$ 0,48	0,7 $\pm$ 0,82	1,93 $\pm$ 1,77	0,79 $\pm$ 0,39	0,98 $\pm$ 0,93
NSE	Alterado	0	0	0	0	
	Normal	9,87 $\pm$ 5,98	7,66 $\pm$ 6,01	19,6 $\pm$ 17,0	21,27 $\pm$ 15,02	18,99 $\pm$ 9,35

p > 0,05

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme TMT-A aplicado no 21° dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

	TMT-A	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	Alterado	0,46 $\pm$ 0,56	0,56 $\pm$ 0,65	2,75 $\pm$ 1,79	0,68 $\pm$ 0,43	0,62 $\pm$ 0,26
	Normal	0,24 $\pm$ 0,25	0,53 $\pm$ 1,05	1,81 $\pm$ 2,1	0,52 $\pm$ 0,44	0,57 $\pm$ 0,38
NSE	Alterado	08,68 $\pm$ 2,53	7,13 $\pm$ 3,22	24,2 $\pm$ 25,3	21,0 $\pm$ 14,66	17,76 $\pm$ 5,42 ¹
	Normal	11,54 $\pm$ 6,47	6,23 $\pm$ 5,2	12,6 $\pm$ 7,63	12,56 $\pm$ 5,96	11,08 $\pm$ 7,31

¹p = 0,039 diferença significativa *versus* TMT-A normal

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme TMT-A aplicado no 180° dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

	TMT-A	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	Alterado	0,77 $\pm$ 0,72	0,87 $\pm$ 0,73	2,82 $\pm$ 2,29	0,69 $\pm$ 0,4	0,8 $\pm$ 0,94
	Normal	0,32 $\pm$ 0,39	0,66 $\pm$ 0,85	1,74 $\pm$ 1,66	0,81 $\pm$ 0,4	1,01 $\pm$ 0,95
NSE	Alterado	9,61 $\pm$ 3,55	7,05 $\pm$ 4,19	29,7 $\pm$ 36,3	22,51 $\pm$ 18,56	15,1 $\pm$ 4,75
	Normal	9,93 $\pm$ 6,45	7,78 $\pm$ 6,42	17,5 $\pm$ 10,4	21,0 $\pm$ 14,76	19,81 $\pm$ 9,94

p > 0,05

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme TMT-B aplicado no 21° dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

	TMT-B	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	Alterado	0,32 $\pm$ 0,31	0,13 $\pm$ 0,08	2,01 $\pm$ 1,42	0,39 $\pm$ 0,3	0,47 $\pm$ 0,28
	Normal	0,42 $\pm$ 0,5	0,87 $\pm$ 1,03	2,51 $\pm$ 2,39	0,8 $\pm$ 0,42	0,69 $\pm$ 0,34
NSE	Alterado	9,1 $\pm$ 3,9	5,74 $\pm$ 1,96	7,46 $\pm$ 2,99	9,64 $\pm$ 3,99	8,59 $\pm$ 3,05
	Normal	10,52 $\pm$ 6,12	7,35 $\pm$ 5,29	24,0 $\pm$ 22,3	20,79 $\pm$ 12,9	17,76 $\pm$ 6,77 ¹

¹p = 0,007 diferença significativa *versus* TMT-B alterado

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme TMT-B aplicado no 180º dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

	TMT-B	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	Alterado	0,29 $\pm$ 0,29	0,48 $\pm$ 0,51	1,28 $\pm$ 1,06	0,81 $\pm$ 0,34	1,27 $\pm$ 1,34
	Normal	0,43 $\pm$ 0,53	0,77 $\pm$ 0,9	2,16 $\pm$ 1,94	0,78 $\pm$ 0,42	0,87 $\pm$ 0,76
NSE	Alterado	9,73 $\pm$ 2,08	7,52 $\pm$ 4,25	16,0 $\pm$ 11,9	18,33 $\pm$ 18,02	18,48 $\pm$ 8,97
	Normal	9,92 $\pm$ 6,91	7,7 $\pm$ 6,64	20,92 $\pm$ 18,	22,3 $\pm$ 14,29	19,17 $\pm$ 9,74

p > 0,05

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme SDMT aplicado no 21º dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

	SDMT	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	Alterado	0	0	0	0	0
	Normal	0,37 $\pm$ 0,43	0,57 $\pm$ 0,88	2,27 $\pm$ 2,02	0,62 $\pm$ 0,43	0,6 $\pm$ 0,33
NSE	Alterado	0	0	0	0	0
	Normal	10,16 $\pm$ 5,24	6,55 $\pm$ 4,38	17,6 $\pm$ 19,0	16,24 $\pm$ 11,74	14,01 $\pm$ 7,31

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme SDMT aplicado no 180º dia de pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

	SDMT	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	Alterado	0,05 $\pm$ 0,06	0,76 $\pm$ 0,98	1,94 $\pm$ 0,8	0,75 $\pm$ 0,31	0,42 $\pm$ 0,06
	Normal	0,43 $\pm$ 0,49	0,69 $\pm$ 0,83	1,93 $\pm$ 1,85	0,79 $\pm$ 0,4	1,03 $\pm$ 0,96
NSE	Alterado	6,66 $\pm$ 0,68	5,57 $\pm$ 0,87	29,7 $\pm$ 25,6	49,18 $\pm$ 1,08 ¹	24,44 $\pm$ 16,74
	Normal	10,18 $\pm$ 6,18	7,85 $\pm$ 6,27	18,6 $\pm$ 16,6	18,61 $\pm$ 12,75	18,47 $\pm$ 8,88

¹p = 0,003 diferença significativa *versus* SDMT normal

Níveis séricos de proteína S100 β e NSE conforme *delirium* pós-operatório (média $\pm$ desvio padrão)

	<i>Delirium</i> PO	Níveis basais	Após indução anestésica	Final da cirurgia	6h após a cirurgia	24h após a cirurgia
S100 β	Presente	0,37 $\pm$ 0,43	0,4 $\pm$ 0,45	1,8 $\pm$ 1,56	0,64 $\pm$ 0,42	0,72 $\pm$ 0,73
	Ausente	0,22 $\pm$ 0,29	0,5 $\pm$ 0,82	1,95 $\pm$ 1,66	0,94 $\pm$ 2,51	0,75 $\pm$ 0,83
NSE	Presente	9,84 $\pm$ 6,39	7,41 $\pm$ 6,34	16,94 $\pm$ 14,64	19,24 $\pm$ 15,25	15,83 $\pm$ 9,08
	Ausente	11,18 $\pm$ 5,8	6,99 $\pm$ 5,28	16,91 $\pm$ 11,66	17,33 $\pm$ 12,18	15,81 $\pm$ 9,03

p > 0,05

Anexo N - Dados das perdas de seguimento

N	
21° PO	
119	Internado num hospital no interior
90° PO	
28	Paciente viajou para Recife, sem contato telefônico
39	Internado na UTI do Hospital Mário Covas
57	Desistência
68	Desistência
109	Desistência
112	Viajando para fora do país
180° PO	
13	Desistência
18	Desistência
25	Não conseguiu contato (mudou-se para o nordeste)
28	Não conseguiu contato (só caixa postal)
31	Não conseguiu contato (só caixa postal)
37	Não conseguiu contato (só caixa postal)
42	Óbito em 25 de outubro de 2011
49	Não conseguiu contato (não atende)
57	Desistência
67	Não conseguiu contato (mudou-se para o Juiz de Fora)
68	Desistência
75	Desistência
77	Desistência
83	Não conseguiu contato (viajou para a casa dos filhos, sem previsão para volta)
87	Desistência
89	Não conseguiu contato (só caixa postal ou não atende)
90	Não conseguiu contato (não atende)
95	Não conseguiu contato (só caixa postal ou não atende)
105	Não conseguiu contato (mora numa fazenda)
106	Não conseguiu contato (não atende)
108	Não conseguiu contato (só caixa postal)
109	Desistência
119	Não conseguiu contato (não atende)

Anexo O - Complicações pós-operatórias

N	Complicações Pós-Operatórias
1	Broncopneumonia
2	
3	Sangramento pelos drenos, recebeu 2U de plasma fresco congelado
4	90 maços/ano, recebeu <i>patch</i> de nicotina
5	
6	Agitação, recebeu haloperidol; taquicardia atrial, recebeu amiodarona; bacteremia, recebeu meronem; trombose venosa profunda visto por ultrassonografia Doppler
7	Dependência prolongada de droga vasoativa
8	Hipomotilidade diafragmática bilateral responsiva à fisioterapia respiratória
9	Fibrilação atrial
10	
11	Taquicardia sinusal no 6º dia de pós-operatório
12	Anemia, recebeu 2 U de concentrado de hemácias; hematoma em ferida operatória de safenectomia
13	
14	Infecção de ferida operatória de esterno; Dependência prolongada de droga vasoativa na UTI, recebeu corticóide
15	Episódio de ausência na manhã do 1º dia de pós-operatório; piora da função renal
16	Febre; hipoglicemias; hematêmese e melena, úlcera esofágica, recebeu 2 U de concentrados de hemácias
17	
18	
19	Infecção de ferida operatória de safenectomia
20	Traqueobronquite
21	
22	Instabilidade hemodinâmica na UTI (recebeu vasopressina), broncopneumonia e anemia (recebeu antibiótico e 2U de concentrados de hemácias)
23	Broncopneumonia
24	
25	Bradicardia; Infecção do trato urinário por bacilo gram-negativo; síndrome da resposta inflamatória sistêmica com Dependência prolongada de noradrenalina
26	
27	Infecção do trato urinário; elevação de marcadores de infarto agudo do miocárdio e área inativa anterior
28	Broncopneumonia
29	Broncopneumonia, desmopressina 4 amp devido a sangramento; avaliação urologista, realizada sondagem vesical
30	Anemia, recebeu 1U de concentrado de hemácias
31	Anemia na UTI (recebeu 1U de concentrado de hemácias, protamina e desmopressina)
32	
33	
34	Soluços, resolução espontânea; Dependência prolongada de noradrenalina
35	
36	
37	Anemia, recebeu 1U de concentrado de hemácias; agitação, recebeu haloperidol no 1º dia de pós-operatório; diarreia e náuseas
38	Broncopneumonia
39	Infecção de ferida operatória de esterno
40	
41	Taquicardia ventricular sustentada intercalada com bloqueio atrioventricular total após ser extubado, recebeu amiodarona e foi reintubado de imediato
42	
43	
44	Fibrilação atrial, recebeu amiodarona; tromboembolismo pulmonar, foi anticoagulado
45	Broncopneumonia e infecção de ferida operatória
46	
47	Broncopneumonia; dor esternal de tratamento difícil
48	Anemia, recebeu 1U de concentrado de hemácias; dependência prolongada de droga vasoativa; infecção de ferida operatória de esterno
49	
50	
51	
52	Derrame pleural drenado
53	
54	Dependência prolongada de droga vasoativa
55	
56	
57	
58	Derrame pleural drenado
59	
60	Traqueobronquite; fibrilação atrial; pneumotórax à esquerda drenado
61	
62	Infecção em ferida operatória de safenectomia; fibrilação atrial
63	Traqueobronquite
64	Anemia, recebeu 2U de concentrado de hemácias; dor precordial pós-operatória, cintilografia mostrou acinesia infero-lateral e anterior, cateterismo mostrou lesão pós-ponte de artéria coronária diagonal, realizada angioplastia
65	
66	Fibrilação atrial; paralisia diafragmática
67	Infecção de ferida operatória
68	Broncopneumonia
69	
70	Fibrilação atrial; Broncopneumonia
71	
72	Fibrilação atrial; broncopneumonia; paralisia diafragmática
73	Piora da função renal, aumento da dose de diuréticos; anemia, recebeu 2U de concentrados de hemácias

1. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA; Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2001; 344(6):395-402.
2. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg*. 2011; 112(5):1179-85.
3. Knipp SC, Matatko N, Wilhelm H, Schlamann M, Thielmann M, Losch C, Diener HC, Jakob H. Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: relation to diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85(3):872-9.
4. Price CC, Garvan CW, Monk TG. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108(1):8-17.

5. Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, White WD, Landolfo K, Reves JG, Laskowitz DT, Mark DB, Blumenthal JA; Neurologic Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesia Research Endeavors (CARE) Investigators of the Duke Heart Center. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery editorial comment. *Stroke*. 2001; 32(12):2874-81.
6. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003; 17(2):259-72.
7. van Harten AE, Scheeren TW, Absalom AR. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012; 67(3):280-93.
8. Jones RN, Fong TG, Metzger E, Tulebaev S, Yang FM, Alsop DC, Marcantonio ER, Cupples LA, Gottlieb G, Inouye SK. Aging, brain disease, and reserve: implications for delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010; 18(2):117-27.
9. Singh-Manoux A, Marmot MG, Glymour M, Sabia S, Kivimaki M, Dugravot A. Does cognitive reserve shape cognitive decline? *Ann Neurol*. 2011; 70(2):296-304.
10. Crosby G, Culley DJ, Hyman BT. Preoperative cognitive assessment of the elderly surgical patient: a call for action. *Anesthesiology*. 2011; 114(6):1265-8.
11. Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, Croughwell ND, Clancy CP, Smith LR, Newman MF. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1996; 61(5):1342-7.

12. Raymond PD, Hinton-Bayre AD, Radel M, Ray MJ, Marsh NA. Assessment of statistical change criteria used to define significant change in neuropsychological test performance following cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 29(1):82-8.
13. Cata JP, Abdelmalak B, Farag E. Neurological biomarkers in the perioperative period. *Br J Anaesth.* 2011; 107(6):844-58.
14. Hudson AE, Hemmings HC Jr. Are anaesthetics toxic to the brain? *Br J Anaesth.* 2011; 107(1):30-7.
15. Crosby G, Culley DJ. Surgery and anesthesia: healing the body but harming the brain? *Anesth Analg.* 2011; 112(5):999-1001.
16. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS; ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology.* 2009; 110(3):548-55.
17. Kadoi Y, Goto F. Factors associated with postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today.* 2006; 36(12):1053-7.
18. Carvalho JAM. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. *Cad Saúde Pública.* 2003; 19(3):725-33.
19. Minayo MC. O envelhecimento da população brasileira e os desafios para o setor saúde. *Cad Saúde Pública.* 2012; 28(2):208-9.
20. Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2009; 75(5):329-32.

21. Selnes OA, McKhann GM, Borowicz LM, Jr., Grega MA. Cognitive and neurobehavioral dysfunction after cardiac bypass procedures. *Neurol Clin.* 2006; 24(1):133-45.
22. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, Gott JP, Herrmann HC, Marlow RA, Nugent W, O'Connor GT, Orszulak TA, Rieselbach RE, Winters WL, Yusuf S, Gibbons RJ, Alpert JS, Garson A Jr, Gregoratos G, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 1999; 100(13):1464-80.
23. Moraes EN, Marino MCA, Santos RR. Principais síndromes geriátricas. *Rev Med Minas Gerais.* 2010; 20(1):54-66.
24. Gao LTR, Taha R, Gauvin D, Othmen LB, Wang Y, Blaise G. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2005; 128(5):3664-70.
25. Kadoi Y. Pharmacological neuroprotection during cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2007;15(2):167-77.
26. Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: General anesthesia and risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth.* 2006;53(7):669-77.
27. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2005; 95(1):82-7.

-
28. Inzitari M, Pozzi C, Ferrucci L, Chiarantini D, Rinaldi LA, Baccini M, Pini R, Masotti G, Marchionni N, Di Bari M. Subtle neurological abnormalities as risk factors for cognitive and functional decline, cerebrovascular events, and mortality in older community-dwelling adults. *Arch Intern Med*. 2008;168(12):1270-6.
 29. Boshes B, Priest WS, Yacorzynski GK, Zaks MS. The neurologic, psychiatric and psychologic aspects of cardiac surgery. *Med Clin North Am*. 1957; 41(1):155-69.
 30. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108(1):18-30.
 31. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS; ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 2009; 110(3):548- 55.
 32. Terrière E, Dempsey MF, Herrmann LL, Tierney KM, Lonie JA, O'Carroll RE, Pimlott S, Wyper DJ, Herholz K, Ebmeier KP. 5-(123)I-A-85380 binding to the alpha 4 beta 2-nicotinic receptor in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2010; 31(11):1885-93.
 33. Dijkstra JB, Jolles J. Postoperative cognitive dysfunction versus complaints a discrepancy in long-term findings. *Neuropsychol Rev*. 2002;12(1):1-14.

-
34. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(25):1857-63.
 35. Connolly Jr ES, Rampersad A, Ruchey S, Willian JM, Mocco J, Solomon RA, Todd G, Quest DO, Stern Y, Heyer EJ. Serum S100B Protein Levels are Correlated with Subclinical Neurocognitive Declines after Carotid Endarterectomy. *Neurosurgery*. 2001;49 (5):1076-83.
 36. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prevention. *Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006; 20(2):315-30.
 37. Sear JW. Implication of aging on anesthetic drugs. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2003;16(4):373-8.
 38. Selwood A. Long term cognitive dysfunction in older people after non-cardiac surgery. *BMJ*. 2004;328:120-1.
 39. Rohan D BD, Crowl S, Ling FK, Gallagher H, Regan C, Moriarty DC. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Can J Anesth*. 2004;52:2:137-42.
 40. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA, MacKhann GM. Do management strategies for coronary artery disease influence 6-year cognitive outcomes? *Ann Thorac Surg*. 2009 Aug;88(2):445-54.

41. Lelis RGB. Lesão neurológica em cirurgia cardíaca: aspectos fisiopatológicos. *Rev Bras Anesthesiol.* 2004;54 (4) 607-17.
42. Tagarakis GI, Tsolaki M, Diegeler A, Tsilimingas NB, Papassotiropoulos A. The Role of Apolipoprotein E in Cognitive Decline and Delirium after Bypass Heart Operations. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2007; 22: 3:223-8.
43. Knipp SC, Matatko N, Schlamann M, Wilhelm H, Thielmann M, Forsting M, Diener HC, Jakob H. Small ischemic brain lesions after cardiac valve replacement detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: relation to neurocognitive function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 28(1):88-96.
44. Liu YH, Wang DX, Li LH, Wu XM, Shan GJ, Su Y, Li J, Yu QJ, Shi CX, Huang YN, Sun W. The effects of cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg.* 2009; 109(4):1013-22.
45. Barber PA, Hach S, Tippet LJ, Ross L, Merry AF, Milsom P. Cerebral ischemic lesions on diffusion-weighted imaging are associated with neurocognitive decline after cardiac surgery. *Stroke.* 2008; 39(5):1427-33.
46. Hogue CW, Arrowsmith JE. Cardiopulmonary Bypass Management and Neurologic Outcomes : An Evidence- Based Appraisal of Current Practices. *Anesth Analg.* 2006; 103:21-37.
47. Grocott HP, Puskas F. Cognitive Dysfunction after cardiac surgery: revisiting etiology. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005; 9(2):123-9.

-
48. Moritz S, Rochon J, Volkel S, Hilker M, Hobbhahn J, Graf BM, Arlt M. Determinants of cerebral oximetry in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: an observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27(6):542-9.
 49. Voss B, Krane M, Jung C, Brockmann G, Braun S, Gunther T, Lange R, Bauernschmitt R. Cardiopulmonary bypass with physiological flow and pressure curves: pulse is unnecessary! *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 37(1):223-32.
 50. Gu YJ, van Oeveren W, Mungroop HE, Epema AH, den Hamer IJ, Keizer JJ, Leuvenink RP, Mariani MA, Rakhorst G.. Clinical effectiveness of centrifugal pump to produce pulsatile flow during cardiopulmonary bypass in patients undergoing cardiac surgery. *Artif Organs.* 2011; 35(2):E18-26.
 51. Elbers PW, Wijbenga J, Solinger F, Yilmaz A, van Iterson M, van Dongen EP, Ince C. Direct observation of the human microcirculation during cardiopulmonary bypass: effects of pulsatile perfusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011; 25(2):250-5.
 52. Grocott HP YK. Neuroprotection during cardiac surgery. *J Anesth.* 2007; 21(3):367-77.
 53. Börgermann J, Scheubel RJ, Simm A, Silber RE, Friedrich I. Inflammatory response in on- versus off-pump myocardial revascularization: is ECC really the culprit? *Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 55(8):473-80.

-
54. Jungwirth B, Eckel B, Blobner M, Kellermann K, Kochs EF, Mackensen GB. The impact of cardiopulmonary bypass on systemic interleukin-6 release, cerebral nuclear factor-kappa B expression, and neurocognitive outcome in rats. *Anesth Analg*. 2010;110(2):312-20.
55. Tomic V, Russwurm S, Moller E, Claus RA, Blaess M, Brunkhorst F, Bruegel M, Bode K, Bloos F, Wippermann J, Wahlers T, Deigner HP, Thiery J, Reinhart K, Bauer M. Transcriptomic and proteomic patterns of systemic inflammation in on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2005; 112(19):2912-20.
56. Varnous S, Ben Ayed S, Masliah J, Leprince P, Gandjbakhch I, Bernard M, Beaudoux JL. Secretory phospholipase A(2) activity and release kinetics of vascular tissue remodelling biomarkers after coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Clin Chem Lab Med*. 2007; 45(3):372-5.
57. Reijmer YD, van den Berg E, Ruis C, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010; 26(7):507-19.
58. Grigore AM, Mathew J, Grocott HP, Reves JG, Blumenthal JA, White WD, Smith PK, Jones RH, Kirchner JL, Mark DB, Newman MF; Neurological Outcome Research Group; CARE Investigators of the Duke Heart Center. Cardiothoracic Anesthesia Research Endeavors. Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology*. 2001; 95(5):1110-9.

-
59. Grigore AM, Murray CF, Ramakrishna H, Djaiani G. A core review of temperature regimens and neuroprotection during cardiopulmonary bypass: does rewarming rate matter? *Anesth Analg*. 2009; 109(6):1741-51.
 60. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, Jolles J, Papaioannou A, Abildstrom H, Silverstein JH, Bonal JA, Raeder J, Nielsen IK, Korttila K, Munoz L, Dodds C, Hanning CD, Moller JT; ISPOCD2 (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) Investigators. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003; 47(3):260-6.
 61. Rasmussen LS, Steentoft A, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT. Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. ISPOCD Group. International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Br J Anaesth*. 1999; 83(4):585-9.
 62. Berggren D, Gustafson Y, Eriksson B, Bucht G, Hansson LI, Reiz S, Winblad B. Postoperative confusion after anesthesia in elderly patients with femoral neck fractures. *Anesth Analg*. 1987; 66(6):497-504.
 63. Miller PS, Richardson JS, Jyu CA, Lemay JS, Hiscock M, Keegan DL. Association of low serum anticholinergic levels and cognitive impairment in elderly presurgical patients. *Am J Psychiatry*. 1988; 145(3):342-5.

-
64. Mach JR Jr, Dysken MW, Kuskowski M, Richelson E, Holden L, Jilk KM. Serum anticholinergic activity in hospitalized older persons with delirium: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc.* 1995; 43(5):491-5.
 65. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, Kuipers HM, Hanning CD, Siersma VD, Kristensen D, Canet J, Ibañez MT, Moller JT; ISPOCD2 Investigators. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology.* 2002; 9(6):1351-7.
 66. Di Carlo A, Perna AM, , Pantoni L, Basile AM, Bonacchi M, Pracucci G, Trefoloni G, Bracco L, Sangiovanni V, Piccini C, Palmarini MF, Carbonetto F, Biondi E, Sani G, Inzitari D. Clinically relevant cognitive impairment after cardiac surgery: a 6-month follow-up study. *J Neurol Sci.* 2001; 188(1-2): 85-93.
 67. Ille R, Lahousen T, Schweiger S, Hofmann P, Kapfhammer H-P. Influence of patient-related risk factors on cognitive performance, emocional state, and convalescence after cardiac surgery. *Cardiovasc Revasc Med.* 2007; 8(3):166-9.
 68. Nötzold A, Michel K, Khattab AA, Sievers HH, Hüppe M. Diabetes mellitus increases adverse neurocognitive outcome after coronary artery bypass grafting surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 54(5):307-12.
 69. Linstedt U, Meyer O, Kropp P, Berkau A, Tapp E, Zenz M. Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002; 46(4):384-9.

70. Ballard CG, Morris CM, Rao H, O'Brien JT, Barber R, Stephens S, Rowan E, Gibson A, Kalaria RN, Kenny RA. APOE epsilon4 and cognitive decline in older stroke patients with early cognitive impairment. *Neurology*. 2004;63(8):1399-402.
71. Rasmussen LS, Christiansen M, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT. Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100B protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? *Br J Anaesth*. 2000; 84(2):242-4.
72. McDonagh DL, Mathew JP, White WD, Phillips-Bute B, Laskowitz DT, Podgoreanu MV, Newman MF; Neurologic Outcome Research Group. Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E4 genotype, and biomarkers of brain injury. *Anesthesiology*. 2010; 112(4):852-9.
73. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1995; 59(5):1289-95.
74. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992; 40(9):922-35.
75. Brucki SMD, Nitrini r, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2003; 61(3):777-81.

-
76. Seo EH, Lee DY, Kim SG, Kim KW, Kim do H, Kim BJ, Kim MD, Kim SY, Kim YH, Kim JL, Kim JW, Moon SW, Park JH, Ryu SH, Yoon JC, Lee NJ, Lee CU, Jhoo JH, Choo LH, Woo JI. Validity of the telephone interview for cognitive status (TICS) and modified TICS (TICS_m) for mild cognitive impairment (MCI) and dementia screening. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011; 52(1):e26-30.
 77. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT; ISPOCD group. The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001; 45(3):275-89.
 78. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*. 1998; 351(9106):857-61.
 79. Geffen GM, Butterworth P, Geffen LB. Test-retest reliability of a new form of the auditory verbal learning test (AVLT). *Arch Clin Neuropsychol*. 1994; 9(4):303-16.
 80. Seo EH, Lee DY, Choo IH, Kim SG, Kim KW, Yoon JC, Jhoo JH, Woo JI. Normative study of the Stroop Color and Word Test in an educationally diverse elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008; 23(10):1020-7.

-
81. Gordon NG. The trail making test in neuropsychological diagnosis. *J Clin Psychol.* 1972; 28(2):167-9.
 82. Forn C, Belloch V, Bustamante JC, Garbin G, Parcet-Ibars MA, Sanjuan A Ventura N, Avila C. A symbol digit modalities test version suitable for functional MRI studies. *Neurosci Lett.* 2009; 456(1):11-4.
 83. Sockalingam S, Parekh N, Bogoch II, Sun J, Mahtani R, Beach C, Bollegalla N, Turzanski S, Seto E, Kim J, Dulay P, Scarrow S, Bhalerao S. Delirium in the postoperative cardiac patient: a review. *J Card Surg.* 2005; 20(6):560-7.
 84. Agnoletti V, Ansaloni L, Catena F, Chattat R, De Cataldis A, Di Nino G, Franceschi C, Gagliardi S, Melotti RM, Potalivo A, Taffurelli M. Postoperative Delirium after elective and emergency surgery: analysis and checking of risk factors. A study protocol. *BMC Surg.* 2005;5:12.
 85. Brauer C, Morrison RS, Silberzweig SB, Siu AL. The cause of delirium in patients with hip fracture. *Arch Intern Med.* 2000; 160(12):1856-60.
 86. Bitsch M, Foss N, Kristensen B, Kehlet H. Pathogenesis of and management strategies for postoperative delirium after hip fracture: a review. *Acta Orthop Scand.* 2004; 75(4):378-89.
 87. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, Donaldson MC, Whittemore AD, Sugarbaker DJ, Poss R, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA.* 1994; 271(2):134-9.

-
88. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(3): 479-84.
 89. Siddiqi N, Stockdale R, Britton AM, Holmes J. Interventions for preventing delirium in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (2):CD005563.
 90. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Pawelczyk T, Okonski P, Iwaszkiewicz A, Iwaszkiewicz A, Zaslonka J, Sobow T, Kloszewska I. Preoperative predictors of delirium after cardiac surgery: a preliminary study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2006; 28(6):536-8.
 91. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A, Jaszewski R, Rysz J, Mikhailidis DP, Sobow T, Kloszewska I; IPDACS Study. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study. *J Psychosom Res.* 2010; 69(2):179-85.
 92. Woodford HJ, George J. Cognitive assessment in the elderly: a review of clinical methods. *QJM.* 2007; 100(8):469-84.
 93. Koster S, Oosterveld FG, Hensens AG, Wijma A, van der Palen J. Delirium after cardiac surgery and predictive validity of a risk checklist. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86(6):1883-7.
 94. Martins S, Fernandes L. Delirium in elderly people: a review. *Front Neurol.* 2012; 3:101.

-
95. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56(5):823-30.
 96. Silbert BS, Scott DA, Cowie TF. The apolipoprotein E e4 allele is not associated with cognitive dysfunction in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86(3):841-7.
 97. Kleindienst A, Ross Bullock M. A critical analysis of the roles of the neurotropic protein S100B in acute brain injury. *J Neurotrauma.* 2006; 23(8):1185-200.
 98. Gibbs NM, Mahon BD, Newman MA, Prins A, Weightman WM. Low serum S100beta protein levels following coronary artery surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Heart Lung Circ.* 2001; 10(2):48-52.
 99. Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller JT. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999; 43(5):459-500.
 100. Kochhannl R, Varela JS, Lisboa CSM, Chaves MLF. The Mini Mental State Examination: Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. *Dement Neuropsychol.* 2010; 4(1):35-41.
 101. Tamara G. Fong, Michael A. Fearing, Richard N. Jones, Peilin Shi, Edward R. Marcantonio, James L. Rudolph, Frances M. Yang, Dan K. Kiely, Sharon K. Inouye. The telephone interview for cognitive status: creating a crosswalk with the mini-mental state exam. *Alzheimers Dement.* 2009; 5(6): 492-7.

-
102. Ferrucci L, Del Lungo I, Guralnik JM, Bandinelli S, Benvenuti E, Salani B, Lamponi M, Ubezio C, Benvenuti F, Baroni A. Is the telephone interview for cognitive status a valid alternative in persons who cannot be evaluated by the Mini Mental State Examination? *Aging (Milano)*. 1998; 10(4):332-8.
103. Stump DA. Selection and clinical significance of neuropsychologic tests. *Ann Thorac Surg*. 1995; 59: 1340-4.
104. Jensen BO, Hughes P, Rasmussen LS, Pedersen PU, Steinbrüchel DA. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Circulation*. 2006; 113(24):2790-5.
105. Pessoa FR, Nacul FE. Delirium em pacientes críticos. *Rev Bras Ter Int*. 2006; 18(2): 190-5.
106. Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, Remmel KS, Jauch EC; BRAIN Study Group. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study. *Stroke*. 2009; 40(1):77-85.
107. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 20(4):213-9.
108. Mazzone A, Gianetti J, Picano E, Bevilacqua S, Zucchelli G, Biagini A, Glauber M. Correlation between inflammatory response and markers of neuronal damage in coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2003; 18(1):3-8.

-
109. Kofke WA, Konitzer P, Meng QC, Guo J, Cheung A. The effect of apolipoprotein E genotype on neuron specific enolase and S-100beta levels after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2004; 99(5):1323-5.
110. Ekmektzoglou KA, Xanthos T, Papadimitriou L. Biochemical markers (NSE, S-100, IL-8) as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation. *Resuscitation*. 2007; 75(2):219-28.
111. Biber K, Pinto-Duarte A, Wittendorp MC, Dolga AM, Fernandes CC, Von Frijtag Drabbe Kunzel J, Keijser JN, de Vries R, Ijzerman AP, Ribeiro JA, Eisel U, Sebastião AM, Boddeke HW. Interleukin-6 upregulates neuronal adenosine A1 receptors: implications for neuromodulation and neuroprotection. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33(9):2237-50.
112. Manica JT. *Estudo prospectivo da disfunção cognitiva pós-operatória em idosos e sua relação com possíveis fatores predisponentes* [dissertação]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina: Porto Alegre, 2003.
113. Boos GL, Soares TSA, Oliveira Filho GR. Disfunção cognitiva pós-operatória: prevalência e fatores associados. *Rev Bras Anesthesiol*. 2005; 55(5):517-24.
114. Lourenço RA, Veras RP. Mini-exame do estado mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. *Rev Saúde Pública*. 2006; 40(4):712-9.
115. Rudolph JL, Marcantonio ER, Culley DJ, Silverstein JH, Rasmussen LS, Crosby GJ, Inouye SK. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia*. 2008; 63(9):941-7.

-
116. Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, Thomason JW, Truman B, Gordon S, Dittus RS, Bernard GR. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Crit Care Med*, 2004; 32(1):106-12.
117. Benson DF. Psychiatric aspects of aphasia. *Br J Psychiatry*. 1973; 123:555-66.
118. Blachly P, Starr A: Post-cardiotomy delirium. *Am J Psychiatry*. 1964; 121:371-5.
119. Sadler P. Incidence, degree, and duration of postcardiotomy delirium. *Heart Lung*. 1981;10(6):1084-1092.
120. Smith L, Dimsdale J. Postcardiotomy delirium: Conclusion after 25 years? *Am J Psychiatry*. 1989; 146(4):452-8.
121. Rudolph JL, Inouye SK, Jones RN, Yang FM, Fong TG, Levkoff SE, Marcantonio ER. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58(4):643-9.
122. Nikolić BD, Putnik SM, Lazovic DM, Vranes MD. Can we identify risk factors for postoperative delirium in cardiac coronary patients? Our experience. *Heart Surg Forum*. 2012; 15(4):E195-9.
123. Bakker RC, Osse RJ, Tulen JH, Kappetein AP, Bogers AJ. Preoperative and operative predictors of delirium after cardiac surgery in elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 41(3):544-9.
124. van Dijk D, Kalkman CJ. Why are cerebral microemboli not associated with cognitive decline? *Anesth Analg*. 2009; 109(4):1006-8.

-
125. Silbert BS, Scott DA, Evered LA, Lewis MS, Kalpokas M, Maruff P, Myles PS, Jamrozik K. 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*. 2006; 104(6):1137-45.
 126. Brambrink AM, Orfanakis A; Kirsch JR. Anesthetic neurotoxicity. *Anesthesiol Clin*. 2012; 30(2):207-28.
 127. Selnes OA, Royall RM, Grega MA, Borowicz LM Jr, Quaskey S, McKhann GM. Cognitive changes 5 years after coronary artery bypass grafting: is there evidence of late decline? *Arch Neurol*. 2001; 58(4):598-604.
 128. Müllges W, Babin-Ebell J, Reents W, Toyka KV. Cognitive performance after coronary artery bypass grafting: a follow- up study. *Neurology*. 2002; 59(5):741-3.
 129. Stygall J, Newman SP, Fitzgerald G, Steed L, Mulligan K, Arrowsmith JE, Pugsley W, Humphries S, Harrison MJ. Cognitive change 5 years after coronary artery bypass surgery. *Health Psychol*. 2003; 22(6):579-86.
 130. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA, McKhann GM. Cognition 6 years after surgical or medical therapy for coronary artery disease. *Ann Neurol*. 2008; 63(5):581-90.
 131. Hogstrom LJ, Westlye LT, Walhovd KB, Fjell AM. The Structure of the Cerebral Cortex Across Adult Life: Age-Related Patterns of Surface Area, Thickness, and Gyrification. *Cereb Cortex*. 2012 Aug 14.

132. Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, Luebke JI, Wearne SL, Hof PR. Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell*. 2007; 6(3):275-84.