



ARTIGO DE REVISÃO

EFEITOS DA ANESTESIA GERAL NA COGNIÇÃO DO IDOSO

EFFECTS OF GENERAL ANESTHESIA IN ELDERLY PATIENTS' COGNITION

Thiago Mamôru Sakae¹
Pedro Ferraz de Oliveira Neto²
Gislene Rosa Feldman Moretti Sakae³

RESUMO

A anestesia geral age predominantemente no sistema nervoso central, repercutindo também, em todos os aparelhos e sistemas do organismo. Seu mecanismo intrínseco de ação ainda não é completamente conhecido e por isso a possibilidade de algum prejuízo temporário ou permanente na cognição e na memória sempre foi alvo de considerações. Há uma especial preocupação quanto aos idosos, por apresentarem maior susceptibilidade às alterações da homeostasia e do meio ambiente. A cirurgia e a anestesia exercem comparativamente efeitos adversos cerebrais mais acentuados nos idosos do que nos jovens, manifestado pela maior prevalência de delírio pós-operatório e disfunção cognitiva. O delírio pós-operatório (DPO) e a disfunção cognitiva pós-operatória (DCPO) atrasam a reabilitação, e são associadas com o aumento na morbidade e na mortalidade de pacientes idosos. Embora seja difícil estabelecer metodologicamente qualquer correlação entre DPO e DCPO, um recente estudo sugere que ambas podem representar uma trajetória de insuficiência cognitiva pós-operatória, talvez como uma progressão de não reconhecida insuficiência cognitiva leve pré-operatória.

Descritores: Anestesiologia. Cognição. Anestesia geral. Idoso.

ABSTRACT

General anesthesia acts mainly in the central nervous system, affecting also all apparatus and systems of the organism. Its intrinsic mechanism of action is not yet fully understood and therefore the possibility of some temporary or permanent impairment of cognition and memory always be target of considerations. There is particular concern for the elderly, since they are more susceptible to changes in the homeostasis and the environment. Surgery and anesthesia exert brain adverse effects more pronounced in the elderly than in the young, manifested by higher prevalence of postoperative delirium and cognitive dysfunction. Postoperative delirium (POD) and postoperative cognitive dysfunction (POCD) delayed rehabilitation, and are associated with increased morbidity and mortality of elderly patients. Although it is methodologically difficult to establish any correlation between POD and POCD, a recent studies suggested that both may represent a trajectory of postoperative cognitive impairment, perhaps as a progression of unrecognized preoperative mild cognitive impairment.

Keywords: Anesthesiology. Cognition. General anesthesia. Elderly.

¹ Médico anesthesiologista. Doutor em Ciências Médicas - UFSC, Mestre em Saúde Pública - UFSC. Professor de Epidemiologia da Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL. E-mail: thiagosakae@gmail.com

² Médico anesthesiologista. Pós graduação em Geriatria e Gerontologia pela PUC-RS.

³ Médica cardiologista. Hospital São José - Criciúma- SC.



INTRODUÇÃO

A anestesia geral age predominantemente no sistema nervoso central, repercutindo também, em todos os aparelhos e sistemas do organismo. Seu mecanismo intrínseco de ação ainda não é completamente conhecido e por isso a possibilidade de algum prejuízo temporário ou permanente na cognição e na memória sempre foi alvo de considerações. ^(1,2)

Há uma especial preocupação quanto aos idosos, por apresentarem maior susceptibilidade às alterações da homeostasia e do meio ambiente. Idosos apresentam uma diminuição das reservas funcionais de diversos órgãos e sistemas e, como consequência, toleram muito pouco as exigências representadas pelo estresse anestésico-cirúrgico. ⁽¹⁻⁴⁾

Cognição é definida como a capacidade de entender o mundo, raciocínio, memória e decisões. A disfunção cognitiva pós-operatória (DCPO) é definida como a deterioração da função intelectual com prejuízo da memória, da concentração e das atividades diárias. ^(2,3)

O presente estudo tem como objetivo revisar a incidência de disfunção cognitiva pós-operatória e fatores de risco para sua ocorrência.

REVISÃO DA LITERATURA

A DCPO de cirurgias sob anestesia geral é um evento relativamente frequente, especialmente em pacientes geriátricos. Embora a maioria dos casos seja reversível, em alguns pacientes esse evento adverso pode ser definitivo. Procedimentos sob anestesia regional também podem causar disfunção cognitiva transitória no pós-operatório imediato. ⁽⁴⁻⁶⁾

A cirurgia e a anestesia exercem comparativamente efeitos adversos cerebrais mais acentuados nos idosos do que nos jovens, manifestado pela maior prevalência de delírio pós-operatório e disfunção cognitiva. O delírio pós-operatório e a disfunção cognitiva atrasam a reabilitação, e são associadas com o aumento na morbidade e na mortalidade de pacientes idosos. ^(6,7)

Entretanto, muitos estudos sobre cognição no pós-operatório são limitados metodologicamente, incluindo falta de grupos controles, estudos retrospectivos, dissociação de desfechos cognitivos dos desfechos cirúrgicos, análises estatísticas inadequadas e falta de avaliação cognitiva pré-operatória. ⁽⁸⁾ Há evidência emergente que após o declínio cognitivo, a maioria dos pacientes retorna à sua trajetória cognitiva dentro de três meses. ⁽⁸⁻¹¹⁾

Também é preciso considerar a existência de outras situações de pós-operatório, como a falta de sono, desidratação, restrição ao leito, analgésicos opióides que podem concorrer para o declínio mental. Há estudos na literatura que apontam a anestesia geral como causa de declínio cognitivo, baseados somente em informações de familiares. Nesse caso o valor científico é de pequena valia pela



falta de quantificação do fenômeno e pela desconsideração dos demais fatores que acompanham o intra e o pós-operatório. ^(3,12)

A maioria dos casos de DCPO é relatada pelo paciente ou por seus familiares e se refere às alterações mnemônicas, atencionais e comportamentais, tornando o diagnóstico de disfunção cognitiva impreciso. ^(3,4) O diagnóstico de DCPO requer avaliação neuropsicológica pré e pós-cirúrgica, razão pela qual se ressalta a necessidade de avaliar o paciente no pré-operatório. ^(2-4,12) Tal avaliação deve incluir anotações sobre medicamentos utilizados previamente à cirurgia e a aplicação de uma bateria de testes neuropsicológicos específicos, que aferem as funções cognitivas e emocionais.

Em estudo com questionários validados e controles pré e pós operatórios, não foi detectado declínio de cognição ou de memória no pós-operatório de idosos de 60 a 80 anos submetidos a cirurgias com duração de 3 a 7 horas sob anestesia geral ⁽¹¹⁾

Fatores relacionados à DCPO são o uso de opióides após a cirurgia, a falta de atividade física, a fadiga pós-operatória, a dor pós-operatória, a depressão e a o nível de qualidade de vida. Alguns medicamentos podem agravar a DCPO, como o uso contínuo e anterior à cirurgia de benzodiazepínicos, sedativos, antidepressivos e antiparkinsonianos. ^(2-5,11)

A incidência de DCPO é elevada (40%) em pacientes com mais de 65 anos, submetidos a cirurgias de médio e grande porte e, em cirurgias cardíacas, esta porcentagem pode ser maior que 60%. ^(4,13)

Existem fortes evidências que sugerem que a dor e inflamação têm papel importante na cognição. Pacientes com estados inflamatórios crônicos ou dor crônica persistente podem **(ter)** uma aceleração do declínio cognitivo. A dor aguda pós-operatória e a inflamação provavelmente também afetam a cognição e podem exacerbar ou causar delirium, que é uma complicação clinicamente importante, bem definida e comum. ^(7,8)

Além disso, com a manutenção da dor e inflamação, a cognição pode declinar por muitas semanas após a cirurgia, analogamente ao declínio cognitivo que ocorre em uma condição médica de doença aguda grave. Entretanto, pesquisas recentes sugerem que esta disfunção cognitiva pós-operatória apresenta melhora dentro de poucos meses após a cirurgia. ^(3,7,8)

A resolução da dor e inflamação pode ser importante pré-requisito para a melhora cognitiva pós operatória, a qual deve ocorrer mesmo em pacientes mais velhos já que o cérebro retém um potencial de neuroplasticidade por toda a vida. ^(8,14)

A comunicação entre o sistema imune periférico e sinalização mediada por citocinas no SNC forma uma resposta coordenada ao estresse. Sinais iniciados no sistema imune periférico podem resultar em respostas inflamatórias no SNC, as quais podem se manifestar como alterações no comportamento ou cognição. A imunidade no SNC é mediada pela microglia, astrócitos e macrófagos



associados ao SNC. A microglia responde e propaga sinais inflamatórios do sistema imune periférico. (7,15)

Durante o período peri-operatório, por exemplo, microglia pode liberar citocinas ou executar atividades semelhantes a macrófagos. A produção exagerada ou prolongada de citocinas pode ocorrer em resposta a estímulos do sistema imune periférico como resultado do feedback anti-inflamatório prejudicado no cérebro envelhecido. Um crescente grupo de evidências sugere que aumentos na inflamação cerebral com o envelhecimento e doença sistêmica (por exemplo, síndrome metabólica) estão associados com alterações cognitivas. (7,14,15)

A cognição se modifica com a idade de duas maneiras principais: (1) primeiro, medidas que refletem conhecimento adquiridos, como o vocabulário, melhoram até cerca de 60 anos de idade, após a qual tende a declinar; (2) em segundo lugar, há um quase linear declínio a partir da idade adulta nas medidas transversal e longitudinal de velocidade de processamento, incluindo raciocínio, memória e habilidades cognitivas espaciais. (1,4)

A diminuição da memória ocorre em mais de 40 % das pessoas com mais de 60 anos de idade e pode afetar drasticamente o desempenho de atividades diárias de vida, mas não é um achado universal. (4)

Delirium pós-operatório

O delirium pós-operatório (DPO) é uma síndrome cerebral orgânica aguda que geralmente se desenvolve nos primeiros dias depois de uma cirurgia. O delirium pós-operatório apresenta um curso fluutuante e é frequentemente acompanhado de ritmo circadiano anormal. (16,17)

O sintoma principal é a desatenção, mas outras alterações cognitivas também são comuns, incluindo déficit de memória e desorientação. Alterações no comportamento psicomotor definem se o delirium é classificado como hipoativo, hiperativo ou variação mista. (18) A forma hipoativa está associada com maior mortalidade, mas é subdiagnosticada pois os pacientes são tranquilos e com mobilidade reduzida, ou mal diagnosticados como manifestações sintomáticas de demência e / ou depressão. Na sequência de um intervalo de lucidez, sintomas de DPO tendem a aparecer 24-72 h após a cirurgia, e são distintas dos "fenômenos emergência cognitivos" que ocorrem durante a transição da anestesia para a vigília. "Delirium subsindrômico" tem sido sugerido como um diagnóstico para pacientes idosos que apresentam um ou mais sintomas de, mas não se encontram critérios diagnósticos definidos para delirium. Dor intensa e analgesia inadequada aumentam o risco de DPO em pacientes cognitivamente intactos. (16-18)



Aproximadamente 10% dos pacientes cirúrgicos idosos desenvolvem DPO, aumentando para 30-65% após certos tipos de cirurgia, tais como cirurgia cardíaca, cirurgias de emergência e fratura de quadril. ⁽¹⁹⁾

Fatores específicos do paciente, incluindo idade avançada, comprometimento cognitivo, menor nível educacional e condições médicas pré-existentes predisõem a DPO, assim como fatores de risco potencialmente reversíveis, tais como medicação para SNC, infecção, desnutrição, desequilíbrio eletrolítico, desidratação, distúrbios ambientais e retirada de substâncias (álcool, medicamentos). ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Opióides e drogas anticolinérgicas são mais comumente associados com o desenvolvimento de delirium. Os opióides alteram o nível de neurotransmissão (acetilcolina e serotonina) e pela sua atividade neurotóxica e anticolinérgica direta pode produzir delirium. Particularmente a meperidina apresenta efeitos indiretos principalmente por seu metabólito, a normeperidina. A sedação pós-operatória induz delirium, interferindo com o sono normal, o que resulta na depleção de acetilcolina diminuída e a formação de melatonina. ⁽²⁰⁾

O papel da anestesia no desenvolvimento de delirium permanece obscura. Uma recente meta-análise concluiu que a anestesia geral tem um risco aumentado para o desenvolvimento de disfunção cognitiva pós-operatória em relação à anestesia regional. ⁽²¹⁾ A razão plausível para o aumento da incidência de delirium após anestesia geral pode ser atribuído à hipoxemia residuais resultantes de efeitos de relaxantes musculares não despolarizantes. As drogas tais como drogas depressoras do sistema nervoso central, antagonistas-H₂, anti-colinérgicos, digitálicos, fenitoína, lidocaína, anti-histamínicos de primeira geração (hidroxizina), anti-hipertensivos (beta bloqueadores, metildopa) e aminofilina são alguns dos medicamentos implicados como causadores de delirium e devem ser usados com cautela. ⁽²²⁾

A patogênese da DPO ainda está para ser elucidada, mas não se pode negar a contribuição multifatorial como causa. O funcionamento cerebral normal depende do bom funcionamento de muitos sistemas hormonais e neuromoduladores. Distúrbios nos níveis de acetilcolina, dopamina e melatonina no sistema nervoso central têm sido associados com DPO. ^(16, 23-25) Foi proposto que a alta prevalência de DPO após grandes cirurgias está relacionada com o componente inflamatório da resposta ao estresse da cirurgia. No entanto, embora uma variedade de biomarcadores inflamatórios tenham sido investigadas, elevações pós-operatórias de apenas algumas citocinas têm sido associados (fracamente) a DPO. ^(24,26) Um fato interessante é que as respostas de citocinas microgliais para estímulos do sistema imune periférico, in vitro diferem dependendo se as culturas são expostas ao isoflurano, sevoflurano ou propofol, entretanto são necessários estudos com maior poder e significância estatística para se demonstrar estas diferenças entre as técnicas anestésicas. ⁽²⁷⁾



Disfunção cognitiva pós-operatória

A disfunção cognitiva pós-operatória (DCPO) é uma síndrome de insuficiência prolongada da função cognitiva após a cirurgia, com limitações na memória, a capacidade intelectual e função executiva que geralmente duram semanas ou meses, mas é distinta do delírium e demência. Pode se apresentar como uma condição sutil; alguns pacientes só têm poucos sintomas, tais como perda de memória leve, enquanto que outros podem ser gravemente afetados com pronunciada incapacidade de se concentrar, processar informações ou executar tarefas que eram simples anteriormente. Sintomas subjetivos ou mudanças comportamentais observadas antes e após a cirurgia podem levantar suspeitas, mas testes neuropsicológicos formais são necessários para diagnosticar DCPO. ^(4,7)

Os casos leves podem facilmente ser ignorados ou rejeitados como sinais normais de apenas envelhecimento, e muitas vezes os pacientes ou seus familiares são os únicos a notar que a deterioração ocorreu. Até o momento, não há critérios diagnósticos formais estabelecidos para DCOP, o que torna difícil avaliar na prática clínica diária. No entanto, o reconhecimento é essencial, já que a DCOP tem sido associada com aumento da mortalidade, o risco de sair do mercado de trabalho prematuramente e dependência no suporte sócio-econômico. ⁽²⁸⁾

Semelhante ao delírium pós operatório, várias hipóteses a respeito da etiologia da DCPO foram sugeridos, incluindo associada ao estresse cirúrgico reação inflamatória sistêmica ou localizada, alterações na homeostase hormonal, e toxicidade de agente anestésico direto. ^(19,28,29)

A excreção de cortisol diurna, por exemplo, está significativamente relacionado com o desenvolvimento de POCD. ^(24,29) Estudos experimentais em ratos demonstraram que os anestésicos inalados (na ausência de estresse cirúrgico) têm sustentado efeitos sobre a formação da memória, e são capazes de induzir alterações neurodegenerativas em um nível celular. ⁽³⁰⁾

Apesar de investigação intensiva, a patogênese da POCD permanece pouco esclarecida. Ainda está para ser estabelecida em que medida pós-operatória o declínio da função cognitiva é atribuível especificamente a qualquer tratamento cirúrgico ou anestésico, assim como distinguir a partir de fatores de risco relacionados ao paciente, como extensa comorbidade cerebrovascular e doença vascular sistêmica, ou disfunção cognitiva leve não diagnosticada, que pode ser de maior importância etiológica. ^(7,16)

Algumas medicações têm sido implicadas na proteção para o desenvolvimento de DCPO, entre elas o haloperidol ^(16,17), dexametasona ⁽³¹⁾, dexmedetomidina ⁽³²⁾ e ondansetrona ⁽³³⁾. Estes resultados foram encontrados em estudos prospectivos, porém ainda permanecem com mecanismo não esclarecido.

Quando a cirurgia alivia os sintomas e melhora a qualidade de vida, a melhora da cognição no pós-operatório é um resultado possível e desejável. ⁽⁸⁻¹⁰⁾ DCPO e DPO estão entre as complicações



mais comuns, porém o diagnóstico diferencial com depressão e transtorno de estresse pós traumático são importantes, principalmente em pacientes com câncer e em pacientes críticos em cuidados intensivos. A depressão é muito mais comum do que transtorno de estresse pós traumático após a doença crítica e é impulsionado por sintomas somáticos indicativos de deficiências físicas e não por sintomas cognitivos. ⁽¹⁰⁾

Uma recente pesquisa centrou-se sobre se DCPO e DPO são formas prodrômicas da doença de Alzheimer. O acúmulo cerebral de b-amilóide e proteínas *tau* são características patognomônicas de Doença de Alzheimer, e agentes anestésicos parecem melhorar este processo, bem como a potenciação da citotoxicidade de proteínas b-amilóide, e a fosforilação e agregação tau ⁽³⁴⁾, embora a evidência permaneça inconclusiva. A apolipoproteína Genótipo E está fortemente associada com a doença de Alzheimer e da demência vascular, mas não foi mostrado estar associado com DCPO. ⁽³⁵⁾

Embora seja difícil estabelecer metodologicamente qualquer correlação entre DPO e DCPO, um recente estudo prospectivo ⁽³⁶⁾ sugeriu que ambas podem representar uma trajetória de insuficiência cognitiva pós-operatória, talvez como uma progressão de não reconhecida insuficiência cognitiva leve pré-operatória. ^(7,36)

CONCLUSÃO

Apesar de investigação intensiva, a patogênese do DPO e POCD permanece pouco esclarecida. O sintoma principal é a desatenção, mas outras alterações cognitivas também são comuns, incluindo déficit de memória e desorientação. Ainda está para ser estabelecida em que medida pós-operatória o declínio da função cognitiva é atribuível especificamente a qualquer tratamento cirúrgico ou anestésico, assim como distinguir a partir de fatores de risco relacionados ao paciente.

REFERÊNCIAS

1. Evers AS - Cellular and Molecular Mechanisms of Anesthesia, em: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK - Clinical Anesthesia. 3rd Ed, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1989;119-136.
2. Krenk L, Rasmussen LS. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences? *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(7):742-9.
3. Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction. *Adv Anesth.* 2010;28(1):269-84.
4. Valentin LSS, Pietrobon R, Aguiar Junior W, Rios RPC et al. Definição e aplicação de bateria de testes neuropsicológicos para avaliação de disfunção cognitiva pós-operatória. *Einstein.* 2015;13(1):20-6



5. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, Kuipers HM, Hanning CD, Jolles J, et al; ISPOCD2 investigators. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(10):1204-10.
6. Silbert BS, Evered LA, Scott DA. Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Br J Anaesth*. 2014 Nov;113(5):784-91. doi: 10.1093/bja/aeu163. Epub 2014 Jun 27.
7. Strom C, Rasmussen LS, Sieber FE. Should general anaesthesia be avoided in the elderly? *Anaesthesia* 2014, 69 (Suppl. 1), 35–44
8. Avidan MS, Evers AS. Review of clinical evidence for persistent cognitive decline or incident dementia attributable to surgery or general anesthesia. *J Alzheimers Dis* 2011; 24: 201–16
9. Nadelson MR, Sanders RD, Avidan MS. Perioperative cognitive trajectory in adults. *British Journal of Anaesthesia* 112 (3): 440–51 (2014)
10. Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD, Brummel NE, Thompson JL, Hughes CG, Pun BT, et al. Depression, Posttraumatic Stress Disorder, and Functional Disability in Survivors of Critical Illness: results from the BRAIN ICU (Bringing to light the Risk Factors And Incidence of Neuropsychological dysfunction in ICU survivors) Investigation: A Longitudinal Cohort Study. *Lancet Respir Med*. 2014 May ; 2(5): 369–379. doi:10.1016/S2213-2600(14)70051-7.
11. Aquino RB, Souza ACA, Argimon IL, Santos PR. Efeito da Anestesia Geral na Cognição e na Memória do Idoso. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2004; Vol. 54 (5), pág 687-92.
12. Ritchie K, Polge C, de Roquefeuil G et al - Impact of anesthesia on the cognitive functioning of the elderly, *Int Psychogeriatr*, 1997;9:309-326.
13. Bruggemans EF. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: Pathophysiological mechanisms and preventive strategies. *Neth Heart J*. 2013;21(2):70-3.
14. Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, Ruether W, May A. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci* 2009; 29: 13746–50
15. Ownby RL. Neuroinflammation and cognitive aging. *Current Psychiatry Reports* 2010; 12: 39–45.
16. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006 Mar 16; 354 (11) : 1157-65.
17. Robinson TN, Eiseman B. Postoperative delirium in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging*. 2008 Jun; 3(2): 351–355.
18. Young J, Inouye SK. Delirium in older people. *British Medical Journal* 2007; 33: 842–6.
19. Rudolph JL, Marcantonio ER. Postoperative delirium: acute change with long-term implications. *Anesthesia and Analgesia* 2011; 112: 1202–11.
20. Maldonado JR. Delirium in the acute care setting: Characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin*.2008;24:657–722. vii.
21. Edelstein DM, Aharonoff GB, Karp A, Capla EL, Zuckerman JD, Koval KJ. Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;422:195–200.



22. Rudra A, Chatterjee S, Kirtania J, Sengupta S, Moitra G, Sirohia S, et al. Postoperative delirium. *Indian J Crit Care Med.* 2006;10:235–40.
23. Rossi A, Burkhart C, Dell-Kuster S, Pollock BG, Strebel SP, Monsch AU, et al. Serum anticholinergic activity and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients. *Anesth Analg.* 2014 Oct;119(4):947-55. doi: 10.1213/ANE.0000000000000390.
24. MacLulich AM, Deary IJ, Starr JM, Ferguson KJ, Wardlaw JM, Seckl JR. Plasma cortisol levels, brain volumes and cognition in healthy elderly men. *Psychoneuroendocrinology.* 2005 Jun;30(5):505-15. Epub 2005 Jan 25.
25. O'Brien JT, Schweitzer I, Ames D, Tuckwell V, Mastwyk M. Cortisol suppression by dexamethasone in the healthy elderly: effects of age, dexamethasone levels, and cognitive function. *Biol Psychiatry.* 1994 Sep 15;36(6):389-94.
26. Rudolph JL, Ramlawi B, Kuchel GA, et al. Chemokines are associated with delirium after cardiac surgery. *Journal of Gerontology* 2008; 63A: 184–9.
27. Ye X, Lian Q, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG, Pan JZ. Differential general anesthetic effects on microglial cytokine expression. *PLoS One* 2013; 8: e52887.
28. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18–30.
29. Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH, et al. Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2005; 49: 1225–31.
30. Jevtovic-Todorovic V, Beals J, Benshoff N, Olney JW. Prolonged exposure to inhalational anesthetic nitrous oxide kills neurons in adult rat brain. *Neuroscience* 2003; 122: 609–16
31. Ottens TH, Dieleman JM, Sauër AM, Peelen LM, Nierich AP, de Groot WJ, et al. Effects of dexamethasone on cognitive decline after cardiac surgery: a randomized clinical trial.
32. Li B, Wang H, Wu H, Gao C. Neurocognitive Dysfunction Risk Alleviation With the Use of Dexmedetomidine in Perioperative Conditions or as ICU Sedation: A Meta-Analysis. *Medicine: April* 2015, Vol 94, Issue 14, p e597. doi: 10.1097/MD.0000000000000597
33. Papadopoulos G, Pouangare M, Papathanakos G, Arnaoutoglou E, Petrou A, Tzimas P. The effect of ondansetron on postoperative delirium and cognitive function in aged orthopedic patients. *Minerva Anesthesiol* 2014;80:444-51
34. Xie Z, Dong Y, Maeda U, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid [beta] protein levels. *Anesthesiology* 2006; 104: 988–94.
35. Abildstrom H, Christiansen M, Siersma VD, Rasmussen LS. Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2004; 101: 855–61. *Anesthesiology.* 2014 Sep;121(3):492-500. doi: 10.1097/ALN.0000000000000336
36. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *New England Journal of Medicine* 2012; 367: 30–9.

Quadro 1 - Fatores predisponentes e mecanismos possíveis para o desenvolvimento de delírio pós-operatória / deterioração cognitiva em doentes idosos.

Fatores predisponentes.

<p>Mudanças estruturais cerebrais</p> <ul style="list-style-type: none">• diminuição global do volume do cérebro• danos na barreira hematoencefálica• redução da neurogênese• mudanças no hipocampo• acumulação de amiloide ou tau
<p>Inflamação cerebral</p> <ul style="list-style-type: none">• Doença cerebrovascular• Distúrbios nos níveis de neurotransmissores• Disfunção cognitiva pré-operatório• Redução na reserva cognitiva
<p>Idade avançada</p> <ul style="list-style-type: none">• aumento da fragilidade• aumento da incidência de doença pré-existente• aumento da incidência de polifarmácia• doença vascular sistêmica• nível de escolaridade e social mais baixo
<p>Mecanismos potenciais</p> <ul style="list-style-type: none">• Resposta ao estresse cirúrgico inflamatório neuro-humorais• Tromboembolismo• Toxicidade direta do agente anestésico (?)• Isquemia (hipoperfusão, hipoxemia)• Ambiente hospitalar