



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS

Programa de Pós-Graduação em Neurologia – (Doutorado)

07 DE DEZEMBRO DE 2021

Projeto de Pesquisa para Doutorado – APRECIÇÃO CEP

Candidato: Carolina Ribeiro Mello (CRM 5267867-8)

1. TÍTULO: ALTERÇÕES COGNITIVAS RELACIONADAS À TÉCNICA ANESTÉSICA.

2. LINHA DE PESQUISA: Neuroepidemiologia
Área de interesse: Neurologia do

Comportamento/Neuropsicologia

O projeto adequa-se a essa linha de pesquisa por estudar alterações cognitivas pós-operatórias em pacientes utilizando testes neuropsicológicos.

3. OBJETIVOS:

Objetivo principal: Avaliar o impacto clínico da escolha da técnica anestésica na incidência de disfunção cognitiva pós-operatória (DCPO).

Objetivos secundários: Avaliar alerta intrínseco, capacidade de focar e sustentar a atenção e inibição de respostas inadequadas no pós-operatório em função da técnica anestésica. E outros fatores de risco relacionados a DCPO.

4. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA:

Alterações de cognição relacionadas a anestesia estão sendo alvo de estudos recentes, a começar pela sua definição, onde a DCPO tem sido investigada, como uma desordem sutil dos processos do pensamento que pode influenciar domínios

isolados da cognição, tais como atenção, memória verbal, memória visual, compreensão da linguagem, e função executiva que ocorrem em 30 dias a 12 meses de pós-operatório que não se justifica por outra condição clínica (1,2). A sua incidência pode variar entre 10-40% (3-8). Por se apresentar como uma manifestação clínica muito sutil, só pode ser diagnosticada por testes neuropsicológicos, que são realizados antes e após a exposição à anestesia. Alterações cognitivas inferiores a 30 dias são classificadas como atraso de recuperação cognitiva. A disfunção pode permanecer como uma desordem definitiva. Diferentemente do quadro agudo de delirium, a DCPO não afeta o nível de consciência e este diagnóstico ainda não consta nas listas de doenças CID-11(9,10) É possível considerar a DCPO como um distúrbio neurocognitivo de etiologia não especificada dentro dos limites do DSM V 10, pouco difundido entre psiquiatras, neurologistas e neuropsicólogos. Seu diagnóstico baseia-se na queda de um desvio padrão em pelo menos dois testes neuropsicológicos avaliando diferentes domínios da cognição em até 90 dias de pós-operatório associado a alteração de biomarcadores de lesão neuronal.

O presente estudo busca avaliar a influência da escolha técnica anestésica na incidência de alterações atencionais pós-operatórias imediatas e em até 30 dias de pós-operatório. Na literatura, encontramos revisões sistemáticas avaliando o impacto do tipo de anestesia geral na incidência DCPO, incluindo alterações atencionais, com avaliações cognitivas entre 24 horas e 30 dias de pós-operatório (11). Neste estudo, seu diagnóstico será através do teste computadorizado de atenção (TCA) já estabelecidos na literatura, incluindo, de modo inédito, a

avaliação da função atencional, domínio cognitivo básico para funcionamento de outros domínios de cognição. (12,13)

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA:

A nomenclatura e diagnóstico da DCPO se modificou nos últimos anos, onde se considera alterações cognitivas pós-operatórias até 30 dias como atraso na recuperação cognitiva e acima de um ano. Na fisiopatologia da DCPO, a cirurgia e a anestesia estão associadas à ativação da síndrome da resposta inflamatória e a liberação de citocinas que podem prejudicar a cognição e função cerebral. O trauma cirúrgico induz substancial inflamação aguda através da ativação do sistema imune natural e da liberação de citocinas próinflamatórias $IL1\beta$, $IL-6$ e $TNF\alpha$, HMGB1, proteína $S100\beta$ e TAU capazes de destruir a potenciação hipocampal a longo prazo, que tem uma correlação neurobiológica com a formação de memória e aprendizagem. (14) O aumento da inflamação sistêmica no período pós-operatório imediato provavelmente contribui para o delirium pós-operatório ou DCPO precoce, além de poder produzir injúria a longo prazo em pacientes vulneráveis. (14,15)

Vários fatores perioperatórios estão relacionados com as alterações cognitivas pós-operatórias, sendo mais comum em idosos, está associada a fatores genéticos, ao grau de escolaridade, presença de comorbidades como: doenças cerebrovasculares, diabetes mellitus, hipertensão e uso de anti-hipertensivos (3-8). O porte cirúrgico também é um fator de risco. Procedimentos de baixa complexidade tem incidência em torno de 6.8%, os de grande porte chegam a 25,8%, e em cirurgias cardíacas a 40%. (15) No perioperatório, fatores como

duração da anestesia, estresse pós-operatório, hospitalização, dor pós-operatória e analgésicos foram implicados para justificar a diferença nas taxas de DCPO entre cirurgias menores e maiores. (15,16) Um consenso ressaltou que o declínio cognitivo nos primeiros 30 dias de pós-operatório pode ser potencialmente uma consequência de outras condições perioperatórias como hipotensão, hipoxemia, plano anestésico profundo ou complicações (15).

Sobre a escolha da técnica anestésica, estudos anteriores mostraram um possível papel do propofol na interrupção da cascata inflamatória (17). Além disso, estudos in vivo têm demonstrado níveis mais baixos de citocinas circulantes e outros mediadores de inflamação em animais injetados com propofol (18-19). E um aumento de citocinas, incluindo IL-6, TNF α , IL-8 e IL-10 foram associados a DCPO. (15-16) Outros estudos, mostram o sevoflurano como um anestésico inalatório com ação neurotóxica cerebral in vitro e in vivo, com aumento de biomarcadores de lesão neuronal como proteína S100 β e TAU, com aumento da cascata inflamatória e consequente da DCPO.

Estudos anteriores mostraram um possível papel do propofol na interrupção da cascata inflamatória (19). Além disso, estudos in vivo têm demonstrado níveis mais baixos de citocinas circulantes e outros mediadores de inflamação em animais injetados com propofol (17-18). E um aumento de citocinas, incluindo IL-6, TNF α , IL-8 e IL-10 foram associados a DCPO. (15-18) Consequentemente, a escolha da anestesia geral pode ser sugestionada como um potencial adicional preditor de POCD.

6. METODOLOGIA:

6.1) Trata-se de um ensaio clínico randomizado, unicêntrico, duplo-cego visando a comparação de entre duas técnicas anestésicas diferentes para anestesia geral e um grupo controle de pacientes que não foram submetidos a cirurgia que compara incidência de DCPO. Cronologicamente, o estudo será desenvolvido seguindo os seguintes passos:

6.2) Seleção dos pacientes: Pacientes que serão submetidos a colecistectomia videolaparoscópica, sob anestesia geral procedimento considerado de médio porte, com baixa ou nenhuma resposta inflamatória relacionada ao mesmo. Realização de testes neuropsicológicos basais prévios, com os testes: 1. Minimental: para avaliar orientação espacial e 2. O Teste Computadorizado de Atenção(TCA) na versão 15 minutos, que é um teste de fácil realização, validado em nossa população para avaliação da atenção com características diferenciais de não interferência do nível de escolaridade na performance e ausência de efeito de aprendizagem na sua utilização. Trata-se de um teste de atenção visual no qual aparecem figuras alternadas (alvos ou balões) na tela do computador e o indivíduo testado deve apertar a tecla de espaço no teclado, o mais rapidamente possível, a cada vez que for mostrada uma figura em forma de alvo. É de fácil aplicabilidade pelo profissional assistente, necessitando apenas de alguns minutos de treinamento específico pela equipe profissional para ser realizado. Já foi aplicado em diferentes situações clínicas em nossa população, mostrando-se uma ferramenta válida de rastreamento de distúrbios cognitivos, medição de performance atencional em situações de estresse, entre outras. (12,13) O equipamento de teste consiste em um laptop conectado a uma tela de cristal

líquido de 13 polegadas (Sistema operacional: Windows® 10, tempo máximo de erro permitido: 30 ms). O computador será posicionado na mesa de refeição dos pacientes. Os pacientes serão posicionados em frente ao computador de forma que as mãos pudessem ser posicionadas sobre o teclado. A distância entre o centro do monitor e os olhos será de aproximadamente 50 cm. Antes de cada tarefa, o examinador instruía o paciente a pressionar a barra de espaço do teclado o mais rápido possível cada vez que um estímulo-alvo visual específico for exibido no monitor. O teste começa com instruções e uma sessão prática. Haverão seis blocos com três sub-blocos cada um de 20 tentativas (duas figuras apresentadas, fossem alvos ou não). Para cada bloco, os sub-blocos tinham diferentes intervalos de tempo interestímulo (ISI): 1, 2 ou 4 s. A ordem dos ISIs variará entre os blocos. Metade das sequências terá 80% de probabilidade de destino e a outra metade terá 20% de probabilidade de destino. Essas probabilidades-alvo serão atribuídas aleatoriamente durante o teste. Cada estímulo será exibido por 250 ms. Haverão 180 alvos e 180 não alvos e o teste total terá duração de 15 minutos para ser concluído. Os tipos de medidas incluirão erros de omissão (OEs), erros de comissão (Ces), tempo de reação (RTs) e variabilidade do tempo de reação (VRT).

No mesmo momento será realizada coleta de dados demográficos e biológicos (sexo, idade, comorbidades, cirurgia a ser realizada, estratificação de risco cirúrgico).

Critérios de inclusão: Idade > 18 anos, assinatura do Termo de Consentimento

Livre e Esclarecido sobre a participação no estudo, estado físico ASA(American

Society of Anesthesia) I, II e III. Pacientes submetidos a anestesia geral para realização de colecistectomia videolaparoscópica, com duração inferior a 300 minutos.

Critérios de exclusão: ASA IV, presença de doença neurológica ou psiquiátrica que afetem a cognição, uso contínuo prévio de corticóides, antipsicótico, opióides, zolpiden, antidepressivos tricíclicos, tabagismo e alcoolismo, hepatopatia grave, insuficiência renal, incapacidade de realização dos testes neuropsicométricos de modo independente, delirium pós-operatório, relato de complicações perioperatórias, incluindo hipoxemia, hipotensão e plano anestésico profundo (BIS<35), relato de anestesia geral até 1 ano anterior à cirurgia, cirurgias cardíacas ou neurológicas prévias, cirurgias de urgência ou com complicações cirúrgicas no intraoperatório

6.4) Realização de anestesia em 90 pacientes do HUGG. Todos os pacientes serão monitorizados com pressão não invasiva, oximetria de pulso, eletrocardiograma contínuo, eletroencefalograma contínuo (BIS) com monitoração da profundidade anestésica, capnografia e monitorização da profundidade do bloqueio neuromuscular (*Train Of Four*-TOF). Serão controlados todos os fatores relacionados a DCPO (complicações perioperatórias como hipotensão, hipoxemia, plano anestésico profundo, sangramentos, dor), e excluídos do estudo pacientes que apresentarem qualquer alteração relacionada.

No pré-operatório, serão documentados todos os dados demográficos, como: Idade, sexo, escolaridade, IMC, ASA, patologias associadas, medicações de uso regular, cirurgias prévias. E realizados vários testes psicométricos até 24 horas antes da cirurgia para avaliar atenção, funções executivas, concentração,

aprendizado, memória, habilidades motoras, velocidade de processamento, habilidades matemáticas e linguagem através dos seguintes testes:

- Minimental
- TCA

6.5) No período intra-operatório, o protocolo da anestesia será padronizado da seguinte forma:

- Nenhum paciente receberá medicação pré-anestésica ansiolítica antes da cirurgia, conforme rotina no HUGG.
- Todos os procedimentos anestésicos serão registrados em documento próprio, detalhando todos os sinais vitais e possíveis complicações anestésicas.
- Três residentes de anestesia fixos estavam presentes em todos os procedimentos cirúrgicos, sempre com a mesma equipe cirúrgica.
- Todos os pacientes serão monitorizados com: cardioscópio, pressão arterial não invasiva, oximetria de pulso, temperatura, capnografia, monitor de profundidade anestésica e analgesia (CONOX[®])
- Indução anestésica com pré-oxigenação com oxigênio 100% durante 5 min.
- Alvos durante anestesia: PAM até 20% abaixo da PAM do dia anterior, FC entre 50-90, qCON40-60 e qNOX <40, Temp>35 e <37 °C , EtCO2 28-32mmHg
- Hipotensão definida como PAM< 30% do basal no dia anterior a cirurgia, sendo corrigida com bolus de efedrina 5-10 mg IV. Se sustentada, iniciada infusão de noradrenalina ou fenilefrina. Hipertensão corrigida com nitroglicerina IV.

- Bradicardia como $FC < 50 \text{ bpm}$, sendo corrigida com atropina 0.75 mg IV e taquicardia $FC > 90 \text{ bpm}$, corrigida com esmolol.

- Será considerado:

Hipotensão sustentada: $PAS < 30\%$ da admissão por duas medidas consecutivas com intervalo de 5 minutos. Correção de hipotensão: Efedrina bolus $5\text{-}10 \text{ mg/kg}$, se sustentada, fenilefrina $0.1\text{-}0.4 \text{ mcg/kg}$ intravenoso.

Plano anestésico profundo $BIS < 35$.

- Analgesia controlada com dipirona, infiltração de ferida cirúrgica e bloqueio do plano transversal abdominal (TAP block), em casos indicados, resgate de analgesia, para casos refratários com Tramadol $50\text{-}100 \text{ mg IV}$.

Ao término do procedimento, paciente encaminhado a sala de recuperação pós-anestésica (SRPA).

Drogas evitadas: dexmedetomidina, dexametasona, benzodiazepínicos, anticolinérgicos e anti-inflamatórios.

6.6) Os pacientes serão divididos em 3 grupos:

Grupo 1: Anestesia venosa total alvo controlada (TIVA) - 45 pacientes – Propofol e remifentanil com infusão contínua. Analgesia com dipirona e infiltração de ferida operatória. Profilaxia de náusea e vômitos com ondansetrona.

Técnica anestésica: Propofol em bomba Terumo® modelo de infusão Marsh com alvo de BIS entre 40-55, remifentanil infusão $0.10\text{-}0.5 \text{ mcg/kg/min}$, e rocurônio $0.6\text{-}1.2 \text{ mg/kg}$ na indução, com doses repetidas de 10-20% da inicial a cada 30 minutos com reversão do bloqueio neuromuscular ao término do procedimento com sugammadex $2\text{-}4 \text{ mg/kg}$ de acordo com TOF.

Grupo 2: Anestesia inalatória- 45 pacientes – Indução com Etomidato 1-2 mg/kg Iv, remifentanil e rocurônio 0.6-1.2mg/kg. A manutenção da anestesia será com Sevoflurano e refentanil. Analgesia com dipirona e infiltração de ferida operatória. Profilaxia de náusea e vômitos com ondansetrona.

Grupo 3: Controle – 25 pacientes (controle) – Acompanhantes de pacientes que serão submetidos a cirurgia, que não tenham sido submetido a cirurgia no ano anterior ou irão realizar cirurgia nos próximos ou 90 dias subsequentes à avaliação.

6.5) Realização dos mesmos testes neuropsicológicos iniciais pré-operatório e em outros 4 diferentes momentos para avaliação de DCPO:1. na alta hospitalar, 2. na consulta de revisão de 7 dias, 30 dias de pós-operatório.

6.6) Dosagem de sérica de proteína S100β antes da cirurgia e 12 horas após seu término. O material biológico será armazenado em biorrepositório em freezer a -80 graus já disponível no laboratório do hospital.

6.7) Comparação da incidência de DCPO entre os grupos, excluindo outros fatores relacionados.

6.8) O cálculo do tamanho amostral será pela fórmula para o tamanho da amostra (Np) necessária para comparar a diferença entre pares:

$$Np = [(Z\alpha / 2 + Z\beta) \cdot \sigma D]^2,$$

Onde:

α = erro tipo I; para $\alpha = 0,05$, $Z\alpha / 2 = 1,96$,

β = erro tipo II; para $\beta = 0,20$, $Z\beta = 0,84$. O nível β foi definido em 0,20 e a potência (que = $1 - \beta$) foi de 0,80,

σ = desvio padrão comum (com base em um estudo de confiabilidade teste-reteste anterior com 200 indivíduos),

D = diferença mínima aceita, conforme indicado acima.

Para o cálculo do tamanho da amostra, foram consideradas as diferenças mínimas (D). Os valores dessas diferenças foram estimados considerando que devem atingir níveis de magnitude com significância clínica. Com base nesses pressupostos e na idade e sexo (dados normativos) dos participantes, consideramos para OEs, D = 5 erros; CEs, D = 8 erros; RT, D = 80 ms e VRT, D = 30 ms. O desvio padrão comum (σ) será baseado em um estudo anterior de confiabilidade teste-reteste com 200 indivíduos. As análises para cada parâmetro do CVAT mostraram que um mínimo de seis indivíduos foi necessário para as comparações aos pares (depois vs. antes).

7. REFERÊNCIAS:

1. Inouye SK, Marcantonio ER, Kosar CM, et al. The shortterm and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimers Dement*, 2016;12:766-75. 4.

2. Evered LA, Silbert BS, Scott DA, et al. Prevalence of dementia 7.5 years after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology*, 2016; 125:62-71. Gofton TE. Delirium: a review. *Can J Neurol Sci*. 2011;38(5):673-80.
3. Konishi Y, Evered LA, Scott DA, Silbert BS. Postoperative cognitive dysfunction after sevoflurane or propofol general anaesthesia in combination with spinal anaesthesia for hip arthroplasty. *Anaesth 364 Intensive Care*. 2018;46(6):596-600.
4. Kletecka J, Holeckova I, Brenkus P, Pouska J, Benes J, Chytra I. Propofol versus sevoflurane anaesthesia: effect on cognitive decline and event-related potentials. *J Clin Monit Comput*. 367 2019;33(4):665-73.
5. Guo L, Lin F, Dai H, Du X, Yu M, Zhang J, et al. Impact of Sevoflurane Versus Propofol Anesthesia on Post-Operative Cognitive Dysfunction in Elderly Cancer Patients: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Med Sci Monit*. 2020;26:e919293.
6. Egawa J, Inoue S, Nishiwada T, Tojo T, Kimura M, Kawaguchi T, et al. Effects of anesthetics on Early postoperative cognitive outcome and intraoperative cerebral oxygen balance in patients undergoing lung surgery: a randomized clinical trial. *Can J Anaesth*. 2016;63(10):1161-9.
7. Micha G, Tzimas P, Zalonis I, Kotsis K, Papdopoulos G, Arnaoutoglou E. Propofol vs Sevoflurane anaesthesia on postoperative cognitive dysfunction in the elderly. A randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2016;67(3):129-37.
8. Nunes RR, Fonseca NM, Simões CM, et al. Consenso brasileiro sobre monitorização da profundidade anestésica. *Rev Bras Anestesiol*, 2015;65(6):427-436.

9. Kotekar N, Kuruvilla CS, Murthy V. Post-operative cognitive dysfunction in the elderly: A prospective clinical study. *Indian J Anaesth*, 2014;58:263-8.
8. Evered LA, Silbert BS, Knopman DS, et al.
10. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth*. 2018;121(5):1005-12.
11. Miller D, Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Shelton CL, Alderson P, et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8:Cd012317.
12. Schmidt, SL; MANHÃES, AC. *Teste Computadorizado de Atenção. Módulo visual*. 1. ed. Rio de Janeiro: Cognição, 2001. v. 1. 20p.
13. Simões EM, Padilla CS, Bezerra MLS, Schmidt SL. Analysis of attention subdomains in obstructive sleep apnea patients. *Frontiers in Psychiatry*, v. 2018, p. 1-10, 2018.
14. Safavynia SA, Goldstein PA. The Role of Neuroinflammation in Postoperative Cognitive Dysfunction: Moving From Hypothesis to Treatment. *Front Psychiatry*, 2019;9:752.
15. Steinmetz J, Rasmussen LS. Peri-operative cognitive dysfunction and protection. *Anaesthesia*, 2016; 71 (S1):58-63. 1
16. Zurek AA, Yu J, Wang DS, et al. Sustained increase in alpha5GABAA receptor function impairs memory after anesthesia. *J Clin Invest*, 2014; 124:5437-41.
17. Hudson AE, Hemmings Jr HC. Are anaesthetics toxic to the brain? *Br J Anaesth*, 2011;107(1):30-37.

18. Chen RM, Chen TG, Chen TL, Lin LL, Chang CC, Chang HC, et al. Anti-inflammatory and antioxidative effects of propofol on lipopolysaccharide-activated macrophages. Ann N Y Acad Sci. 2005; 1042:262-71.

19. Berger M, Nadler JW, Browndyke J, et al. Postoperative Cognitive dysfunction. Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative complication in the Elderly. AnesthesiolClin,2015;33: 517- 550.

8. ASPECTOS ÉTICOS:

Todos os testes propostos são consagrados e validados na prática clínica. Os pacientes ou seus responsáveis legais assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido e serão informados sobre os resultados dos testes utilizados na pesquisa clínica. O presente trabalho se apoiará na aprovação pelos pacientes com consentimento por escrito e sigilo dos dados individuais obtidos. Seguirá os critérios éticos e os preceitos do conselho de ética em pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

9. CRONOGRAMA:

Abril a novembro de 2021	Inscrição do projeto na Plataforma Brasil e CEP/HUGG.
1 ano (após apreciação pelo CEP)	Coleta de dados com realização de anestésias no HUGG.
6 meses (após fase anterior)	Análise de resultados e apresentação de dados parciais em congresso.
1 ano (após fase anterior)	Redação dos artigos e submissão a revistas indexadas.
3 meses (após fase anterior)	Redação a defesa da Tese baseada nos artigos publicados.

10. VIABILIDADE DO PROJETO:

1) **A seleção dos pacientes** será realizada no pré operatório pelo ambulatório de pré-anestesia do HUGG, em acordo com as equipes cirúrgicas, e anuência do paciente, com realização de testes neuropsicológicos, dispomos de uma sala silenciosa em nossas instalações, com maca, mesa, notebook e tablet fornecidos pelo pesquisador, viabilizando a realização dos testes. 2) **A realização dos procedimentos anestésicos** de 90 indivíduos sem distúrbio cognitivo, será realizada pelo pesquisador no centro cirúrgico; nosso centro cirúrgico dispõe de 7 salas cirúrgicas com uma produtividade mensal em torno de 350 cirurgias/mês. Com atuação de mais de 10 especialidades cirúrgicas, com procedimentos de média e alta complexidade. A coleta destes dados será feita sem interferir nas atividades acadêmicas do Doutorado e fará parte da rotina do Serviço (Serviço de Anestesiologia). 3) **A realização do TCA após 24h, 7 e 30 dias** será feita pelo pesquisador e por mais 3 médicos residentes de anestesiologia devidamente habilitados na aplicação do TCA e outros testes neuropsicológicos com consulta de revisão pós-operatória em 24h, 7 e 30 dias; 4) **Todos os custos da pesquisa** serão arcados integralmente pelo pesquisador.

Carolina Ribeiro Mello