

ESTUDOS CLÍNICOS

Nível de S100B e disfunção cognitiva após prostatectomia radical laparoscópica assistida por robô: estudo observacional prospectivo



Nilgun Kavrut Ozturk ^{a,*}, Ali Sait Kavakli^a, Ulku Arslan^a, Guzin Aykal^b e Murat Savas^c

^a University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Antalya, Turquia

^b University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Central Laboratories, Antalya, Turquia

^c University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Department of Urology, Antalya, Turquia

Recebido em 25 de setembro de 2019; aceito em 21 de junho de 2020

Disponível na Internet em 15 de outubro de 2020

PALAVRAS-CHAVE

S100B;
Disfunção cognitiva
pós-operatória;
Prostatectomia
radical laparoscópica
assistida por robô

Resumo

Introdução: O presente estudo investigou a associação entre Disfunção Cognitiva Pós-Operatória (DCPO) e aumento do nível sérico de S100B após Prostatectomia Radical Laparoscópica Assistida por Robô (PRLAR).

Métodos: O estudo incluiu 82 pacientes consecutivos submetidos à PRLAR. Os níveis séricos de S100B foram determinados: no pré-operatório, após indução anestésica, e aos 30 minutos e 24 horas do pós-operatório. A função cognitiva foi avaliada com testes neuropsicológicos no pré-operatório, no 7º dia pós-operatório (7 DPO) e aos 3 meses após a cirurgia (3 MPO).

Resultados: Observamos 24 pacientes (29%) com DCPO no 7 DPO e 9 pacientes com DCPO (11%) após 3 meses da cirurgia. Quando comparados com os pacientes sem DCPO, os níveis séricos de S100B estavam significativamente aumentados aos 30 minutos e às 24 horas do pós-operatório nos pacientes que apresentaram DCPO no 7 DPO ($p = 0,0001$ para os dois momentos) e 3 meses após a cirurgia ($p = 0,001$ para os dois momentos). A duração anestésica também foi significativamente maior em pacientes com DCPO no 7 DPO e 3 MPO em comparação com pacientes sem DCPO ($p = 0,012$, $p = 0,001$, respectivamente), assim como a duração da posição de Trendelenburg ($p = 0,025$, $p = 0,002$, respectivamente). O escore Z composto nos testes realizados no 7 DPO foi significativamente correlacionado com a duração da posição de Trendelenburg e a duração da anestesia ($p = 0,0001$ para ambos).

Conclusão: S100B aumenta após PRLAR e o aumento está associado ao desenvolvimento de DCPO. A duração anestésica e o tempo decorrido em posição de Trendelenburg contribuem para o desenvolvimento de DCPO.

Número de registro do estudo: Clinicaltrials.gov (nº NCT03018522)

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: kavrut@yahoo.com (N. Kavrut Ozturk).

KEYWORDS

S100B protein;
Postoperative
cognitive
dysfunction;
Robotic assisted
laparoscopic radical
prostatectomy

S100B level and cognitive dysfunction after robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy procedures: a prospective observational study

Abstract

Background: The present study investigated the association between Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) and increased serum S100B level after Robotic-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy (RALRP).

Methods: The study included 82 consecutive patients who underwent RALRP. Serum S100B levels were determined preoperatively, after anesthesia induction, and at 30 minutes and 24 hours postoperatively. Cognitive function was assessed using neuropsychological testing preoperatively and at 7 days and 3 months postoperatively.

Results: Twenty-four patients (29%) exhibited POCD 7 days after surgery, and 9 (11%) at 3 months after surgery. Serum S100B levels were significantly increased at postoperative 30 minutes and 24 hours in patients displaying POCD at postoperative 7 days ($p = 0.0001$ for both) and 3 months ($p = 0.001$ for both) compared to patients without POCD. Duration of anesthesia was also significantly longer in patients with POCD at 7 days and 3 months after surgery compared with patients without POCD ($p = 0.012$, $p = 0.001$, respectively), as was duration of Trendelenburg ($p = 0.025$, $p = 0.002$, respectively). Composite Z score in tests performed on day 7 were significantly correlated with duration of Trendelenburg and duration of anesthesia ($p = 0.0001$ for both).

Conclusions: S100B increases after RALRP and this increase is associated with POCD development. Duration of Trendelenburg position and anesthesia contribute to the development of POCD.

Trial Registry Number: Clinicaltrials.gov (N° NCT03018522).

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Os avanços técnicos em cirurgia ocasionaram a crescente difusão de técnicas minimamente invasivas para a prostatectomia radical. A Prostatectomia Radical Laparoscópica Assistida por Robô (PRLAR) é a técnica preferida em diversos centros porque evita as desvantagens da técnica laparoscópica convencional, reduz complicações precoces e possibilita melhor resultado funcional em comparação com a técnica convencional.¹

A ocorrência precoce de Disfunção Cognitiva Pós-Operatória (DCPO), confusão e delírio é frequente após cirurgias de grande porte em adultos mais idosos.^{2,3} Os pacientes submetidos à PRLAR são geralmente idosos, e durante esse procedimento, é importante proteger o equilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio para o cérebro porque a oxigenação cerebral prejudicada associa-se a disfunção cognitiva pós-operatória.⁴⁻⁶ Durante a prostatectomia robótica assistida, os pacientes devem ser posicionados em Trendelenburg por várias horas. A combinação da posição de Trendelenburg e da insuflação da cavidade peritoneal com dióxido de carbono aumenta a pressão das vias aéreas, reduz a complacência pulmonar, induz atelectasia e provoca alterações cardiovasculares e neurofisiológicas potencialmente adversas.⁷ A combinação também pode aumentar a Pressão Intracraniana (PIC), que por sua vez, pode causar edema cerebral devido à redução da drenagem venosa do cérebro.⁸ Essas alterações podem provocar DCPO.

A S100B é uma proteína produzida por astrócitos que se liga ao cálcio e é encontrada no espaço intra e extracelular do tecido cerebral. A função fisiológica da S100B é aumentar a interação entre neurônios e células gliais.⁹ S100B pode ser usada como marcador bioquímico potencial da DCPO porque é tipicamente liberada no sangue após lesão neural devido à alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica.

O objetivo do estudo foi investigar a associação entre DCPO e aumento dos níveis séricos da proteína S100B no pós-operatório de PRLAR.

Métodos

Este estudo foi executado em conformidade com a Declaração de Helsinque, aprovado pelo comitê de ética do *Antalya Training and Research Hospital* (n° aprovação 64/2), e foi registrado no registro de estudos clínicos Clinicaltrials.gov (n° NCT03018522). Foi obtido o consentimento informado por escrito de todos os pacientes. As diretrizes STROBE (do inglês, *Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) foram seguidas no relato do estudo.

Incluimos no estudo os pacientes a serem submetidos à PRLAR, com idade superior a 50 anos, índice de massa corporal entre 18 e 25 kg.m⁻² e classificação do estado físico ASA (*American Society of Anesthesiologists*) I, II ou III. Os critérios de exclusão foram presença de antecedente de déficit neurológico (acidente vascular cerebral sintomático, hemorragia, episódio isquêmico transitório) ou de outros distúrbios neurológicos (epilepsia, trauma,

malignidade intra ou extracraniana), doenças psiquiátricas (esquizofrenia ou transtorno depressivo), alcoolismo ou qualquer outra dependência a drogas, deficiência auditiva ou visual grave, qualquer comorbidade que impossibilitasse a realização dos testes neuropsicológicos e disfunção cognitiva preexistente (pontuação < 25 no Mini Exame do Estado Mental [MEEM]).

Avaliação cognitiva

O MEEM é um teste curto usado para avaliar quantitativamente as funções cognitivas durante o exame neuropsiquiátrico padrão. O teste é constituído por 11 questões com pontuação máxima de 30 pontos. O MEEM inclui orientação, memória operacional, cálculos aritméticos, recordação (*recall*) e testes de linguagem. Pontuações abaixo de 25 pontos indicam déficit cognitivo.^{10,11} No presente estudo, o MEEM foi usado apenas antes da cirurgia para triagem de déficit cognitivo pré-operatório, e os participantes que obtiveram pontuação abaixo de 25 pontos foram excluídos.

Estruturamos um protocolo de avaliação neurocognitiva para testar a função cognitiva geral e identificar pacientes com DCPO. O protocolo foi aplicado para todos os pacientes no dia anterior à cirurgia, sendo repetido duas vezes, no 7º Dia Pós-Operatório (7DPO) e aos 3 Meses Pós-Operatórios (3MPO). Um único investigador treinado realizou todas as avaliações cognitivas. Esse investigador não participava do cuidado intraoperatório dos pacientes.

Com base no consenso previamente publicado,¹² avaliamos a função cognitiva usando uma série de sete testes neuropsicológicos: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (recordação tardia), Trail Making Test (TMT) (Partes A e B), Teste de Amplitude de Números (para frente e para trás), e *Grooved Pegboard Test* (mão dominante e não dominante). Para determinar o valor de referência normal das funções cognitivas, recrutamos um grupo controle de 20 indivíduos saudáveis pareados por sexo, idade e escolaridade, sem distúrbios mentais ou somáticos significativos ou história recente de cirurgia. As funções cognitivas foram avaliadas em três momentos (o primeiro intervalo foi de 7 dias e o segundo foi de 3 meses), e foi calculado o desvio padrão do escore da linha de base. Foram calculados também os efeitos de aprendizagem, que ocorrem em testes neuropsicológicos repetidos.¹¹ Os pacientes do grupo de estudo foram divididos nos grupos DCPO e não DCPO de acordo com as diretrizes do Estudo Internacional de Disfunção Cognitiva Pós-operatória (*International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction*).¹¹ Para identificar a disfunção cognitiva, o valor da pontuação na linha de base e o efeito de aprendizagem foram subtraídos da pontuação do teste e a diferença foi dividida pelo desvio padrão da pontuação do grupo controle. O resultado foi chamado de escore Z. O escore Z foi calculado para cada teste e o DCPO foi definido como escore Z maior do que 1,96 em pelo menos 2 dos 7 testes e/ou escore Z composto maior do que 1,96.^{2,13}

A memória foi avaliada por meio do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT). O teste avalia a memória auditiva/verbal de curto prazo, interferência retroativa e proativa, presença de confabulação ou confusão nos processos de memória, retenção de informação

e diferenças entre aprendizagem e memorização. O RAVLT consiste em uma lista de 15 palavras a serem memorizadas (Lista A). A lista é lida em voz alta, na mesma ordem, 5 vezes consecutivas. Após a quinta leitura, os participantes são apresentados a uma lista de distratores (Lista B) com 15 substantivos concretos diferentes, seguida por um teste de memória livre da Lista B. Após um intervalo de 20 minutos, pede-se aos participantes novamente para relembrar as palavras da Lista A (recordação tardia) e são avaliados de acordo com o número de palavras recordadas e o número de erros cometidos para cada apresentação.¹⁴

O TMT avalia a velocidade, habilidades visuoespaciais, habilidades cognitivas fluidas gerais, flexibilidade cognitiva, habilidade de alternar tarefas, habilidades motoras e destreza. O teste consiste em duas partes (TMT-a e TMT-b). No TMT-a, o participante é instruído a traçar uma linha conectando círculos numerados em uma sequência ordenada (1, 2, 3... 26), o mais rápido possível e sem levantar a caneta da superfície do papel. No TMT-b, o participante conecta uma série de círculos contendo um número ou uma letra em sequência alternada (1, A, 2, B... 13). Cada parte do teste recebe pontuação com base no tempo total gasto para conclusão e no número de erros.¹⁵

O Teste de Amplitude Numérica (TAN, do inglês *Digit Span Test*) foi empregado para avaliar a concentração, atenção e memória imediata. O Teste de Amplitude Numérica Direta (TAND) mede a memória de curto prazo que ativa principalmente a alça fonológica. O Teste de Amplitude Numérica Indireta (TANI) revela a relação dinâmica entre o armazenamento passivo e a manipulação ou transformação ativa das informações arquivadas na memória (a capacidade de manter as informações na mente e trabalhar com elas). O TAND consiste em 12 sequências com 3 a 8 números de comprimento (2 sequências de cada comprimento). Os números são anunciados pelo pesquisador com o ritmo de um número por segundo. Ao término da sequência de números, pede-se que os participantes escrevam a sequência. O TANI consiste em 12 sequências numéricas com comprimento variando entre 2 e 7 números (2 sequências de cada comprimento) e ao término do anúncio da sequência pelo pesquisador, pede-se que os participantes escrevam a sequência ao contrário, começando com o último número anunciado.¹⁶

A coordenação motora e a destreza foram avaliadas usando o teste *Grooved Pegboard*. No teste, os participantes usam a mão dominante para inserir corretamente pinos em uma placa com orifícios (*pegboard*), obedecendo a uma determinada sequência ou padrão. O tempo de conclusão é registrado e o processo é repetido com a mão não dominante.¹⁷

Análise sérica de S100B

Os níveis séricos de S100B foram determinados em amostras de sangue venoso coletadas no pré-operatório, após a indução da anestesia, 30 minutos após a cirurgia e 24 horas após a cirurgia. As amostras foram coletadas em tubos a vácuo estéreis sem anticoagulantes e centrifugadas a 3000 rpm por 20 minutos para obtenção do plasma, que foi armazenado a -80 °C. Os níveis de S100B foram medidos usando um kit de Ensaio Imunoenzimático (ELISA) (Neo-

bioscience Technology Company, Pequim, China) seguindo o protocolo do fabricante.

Anestesia

Após os pacientes serem admitidos à sala de cirurgia, era instalado cateter venoso periférico 16G e iniciada a monitoração padrão que incluía pressão arterial invasiva (cateter 20G instalado na artéria radial), eletrocardiografia com 5 derivações, oximetria de pulso, $E_T\text{CO}_2$, Índice Bispectral (BIS), saturação cerebral regional de oxigênio, débito urinário e temperatura corporal central. A anestesia geral em todos os pacientes foi induzida com injeção intravenosa de midazolam 0,1 mg.kg⁻¹, propofol 1,5 mg.kg⁻¹, fentanil 2 µg.kg⁻¹ e rocurônio 0,6 mg.kg⁻¹. A traqueia dos pacientes foi intubada com tubo traqueal de diâmetro interno de 7,5 mm ou 8 mm. A anestesia foi mantida com 50% de ar e concentração alveolar mínima de desflurano entre 0,8–1,5 ajustada para idade e calculada com ajuda do software de monitoramento (Primus Drager, Luebeck, Alemanha). Os pacientes foram mantidos em ventilação controlada mecânica com pressão positiva e sistema inalatório circular. Todos os pacientes tiveram a profundidade da anestesia monitorada com o Índice de Estado do Paciente (PSITM) (SedLine[®], Masimo, Irvine, CA, EUA). O valor do PSI foi mantido entre 25 e 50 e a dosagem de manutenção, ajustada se necessário. Injeções de fentanil e rocurônio foram repetidas quando necessário. O $E_T\text{CO}_2$ foi mantido entre 30 e 35 mmHg, ajustando-se os parâmetros ventilatórios após a instalação do pneumoperitônio de CO₂. A reposição hídrica devido ao jejum do paciente seguiu as diretrizes padrão, no entanto, hidratação intraoperatória foi restrita a 2 mL.kg⁻¹.h⁻¹ até o término da anastomose vésico-uretral, e depois disso, a administração de fluido IV seguiu as diretrizes padrão de manejo da reposição hídrica com base na reposição do déficit de fluido, perda de fluido para o terceiro espaço e perda de sangue. Quando a pressão arterial média diminuía para 80% do valor pré-indução, era administrada uma dose em bolus de 5–10 mg de efedrina.

A Saturação Regional de Oxigênio (rSO₂) do sangue no córtex cerebral foi medida usando o sistema de oximetria regional (O3TM, Masimo, Irvine, CA, EUA). Sensores bilaterais de espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS) foram fixados na frente do paciente antes da pré-oxigenação e indução da anestesia para calcular os valores da linha de base. A oximetria cerebral foi continuamente medida e registrada durante a cirurgia e interrompida assim que o paciente saísse da sala de cirurgia.

Para evitar que o paciente deslizasse na mesa cirúrgica, era colocado sob a cabeça um travesseiro de espuma feito sob medida e instalado um par de suportes de apoio para os ombros. Os membros inferiores do paciente eram colocados em suportes urológicos para a posição de litotomia modificada. Após o posicionamento do paciente, a cavidade peritoneal era insuflada com CO₂ a uma pressão de 10 mmHg e o paciente, colocado em discreta posição de Trendelenburg, após o que as cânulas de trocar eram instaladas. Finalmente, a posição do paciente foi gradualmente ajustada para a posição de Trendelenburg a 45° ao longo de cinco minutos. Todas as cirurgias foram realizadas na posição de Trendelenburg com o mesmo grau de inclinação. O procedimento foi realizado pelo cirurgião empregando o sistema

Da Vinci Robot Surgical (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, EUA) por via transperitoneal. Todos os procedimentos foram realizados pelos mesmos dois cirurgiões seniores. Ao final do procedimento, a mesa retornava à posição normal e esvaziava-se o pneumoperitônio. Todos os pacientes foram acordados na sala de cirurgia e encaminhados para a sala de recuperação pós-anestésica.

A analgesia pós-operatória foi mantida com paracetamol IV (10–15 mg.kg⁻¹) a cada 8 horas e tramadol IV (1 mg.kg⁻¹) se necessário.

Os critérios para alta da unidade de recuperação pós-anestésica foram pacientes acordados, cooperativos, hemodinamicamente estáveis, com padrão respiratório aceitável e recuperação das funções motoras.

Análise estatística

Com base no perfil estimado de sensibilidade e especificidade da associação entre o nível sérico de S100B e DCPO, o tamanho da amostra foi calculado em 80 pacientes para estimar sensibilidade e especificidade de 70% com um erro de 10%, Intervalo de Confiança de 95% e poder de 80%.

Para a análise estatística usamos o software estatístico SPSS versão 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis contínuas são apresentadas como média ± desvio padrão e amplitude e os dados categóricos como frequências absolutas e porcentagens.

Todos os dados numéricos foram testados para distribuição normal usando o teste de Kolmogorov-Smirnov. Dados paramétricos e não paramétricos contínuos foram analisados usando ANOVA ou teste de Kruskal-Wallis. As variáveis que apresentaram diferenças significantes foram analisadas a seguir com o teste de comparação múltipla de Bonferroni ou teste de Mann-Whitney com correção para comparações múltiplas. Usamos a análise de regressão linear para avaliar a relação entre os biomarcadores plasmáticos pós-operatórios e a alteração dos escores cognitivos pós-operatórios. Usamos o teste-*t* de Student pareado para avaliar as mudanças nas medidas neurocognitivas. As análises de correlação foram realizadas usando a correlação da soma dos postos de Pearson ou Spearman. Todos os intervalos de confiança foram construídos com 95% de confiança. Um valor de *p* inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Incluímos 89 pacientes no estudo. Sete pacientes foram excluídos por se recusarem a realizar os testes cognitivos pós-operatórios. Os dados dos 82 pacientes restantes foram analisados. Não houve diferenças significantes entre o grupo de estudo e o grupo de controle saudável quanto a idade, índice de massa corporal, escolaridade, estado físico ASA ou funções cognitivas no início do estudo. As características dos pacientes e controles são apresentadas na tabela 1.

DCPO foi detectado em 24 pacientes (29%) no 7 DPO e em 9 pacientes (11%) no 3 MPO. A média de idade dos pacientes com e sem DCPO no 7 DPO foi 66±7,2 e 60,6±7,6 anos, respectivamente. A média de idade dos pacientes com e sem DCPO no 3 MPO foi 70±5 anos e 61,2±7,5 anos, respectivamente. Embora não tenha havido diferença significativa

Tabela 1 Características dos pacientes e escores na linha de base (valores expressos como média \pm SD, [amplitude] ou números e porcentagem)

	Grupo de Estudo (n = 82)	Grupo Controle (n = 20)	p
Idade, anos	62,2 \pm 7,8	63,9 \pm 5,1	0,365
Índice de massa corpórea, kg.m ⁻²	26,1 \pm 3,9	25,4 \pm 4,6	0,546
Escolaridade, anos	10 (5-15)	9,8 (5-15)	0,487
Duração do Trendelenburg, min	237 \pm 55	-	-
Duração da anestesia, min	328 \pm 62	-	-
Duração da internação, dias	6 \pm 2	-	-
Classificação do estado físico ASA			
I, n (%)	8 (10)	2 (10)	0,489
II, n (%)	54 (66)	14 (70)	0,517
III, n (%)	20 (27)	4 (20)	0,356
Doenças associadas			
Hipertensão arterial, n (%)	28 (34)	9 (45)	0,125
Diabetes mellitus, n (%)	31 (38)	8 (40)	0,273
DPOC, n (%)	7 (8)	2 (10)	0,132
IRC, n (%)	3 (3)	0 (0)	0,223
Tabagismo	34 (42)	8 (40)	0,316
Escore na linha de base			
MEEM	28,1 \pm 2,1 (27-30)	27,9 \pm 2,6 (26-30)	0,276
TMT-a	57,9 \pm 11,3 (40-80)	56,1 \pm 16,1 (30-88)	0,581
TMT-b	126,1 \pm 17,6 (100-161)	123,2 \pm 20,1 (82-160)	0,542
RAVLT (recordação tardia)	5,3 \pm 1,1 (4-8)	5,9 \pm 1,9 (2-9)	0,115
TAN direto	5,2 \pm 0,5 (4-6)	5,9 \pm 1,3 (3-8)	0,088
TAN indireto	3,8 \pm 0,6 (3-5)	3 \pm 1,1 (1-4)	0,105
TGP dominante	102,1 \pm 13,7 (78-131)	105,6 \pm 18 (80-140)	0,372
TGP não dominante	122,1 \pm 15,3 (90-150)	122,7 \pm 17,3 (99-164)	0,895

ASA, American Society of Anesthesiologists; DPOC, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; IRC, Insuficiência Renal Crônica; MEEM, Mini Exame do Estado Mental; TMT, Trail Making Test; RAVLT, Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; TAN, Teste de Amplitude Numérica; TGP, Teste Grooved Pegboard.

de idade entre os pacientes com e sem DCPO no 7 DPO ($p = 0,062$), os pacientes com DCPO no 3 MPO eram significativamente mais velhos do que aqueles sem DCPO ($p = 0,030$). Não houve diferença significativa no nível de escolaridade entre os pacientes com e sem DCPO. A tabela 2 e a tabela 3 apresentam as características clínicas dos grupos não DCPO e DCPO. Tanto no 7 DPO quanto no 3 MPO, as maiores frequências de comprometimento nos testes neuropsicológicos foram observadas no TMT-a e TMT-b.

O nível sérico de S100B aumentou discretamente após a indução da anestesia, mas o aumento não foi estatisticamente significativo em comparação ao nível pré-operatório ($0,30 \pm 0,09$ vs. $0,24 \pm 0,07$; respectivamente, $p = 0,416$). No entanto, o nível sérico de S100B elevou-se significativamente aos 30 minutos de pós-operatório em comparação com o valor inicial ($1,20 \pm 0,40$ vs. $0,24 \pm 0,07$; respectivamente, $p = 0,0001$). Após 24 horas pós-operatórias, o nível de S100B diminuiu, mas permaneceu significativamente mais alto do que o valor de base ($0,43 \pm 0,18$ vs. $0,24 \pm 0,07$; respectivamente, $p = 0,005$). A tabela 4 descreve a relação entre as concentrações de S100B e os resultados dos testes neuropsicológicos pós-operatórios. Concentrações elevadas de S100B no pós-operatório de 30 minutos e 24 horas foram associadas com DCPO. Os pacientes que apresentaram DCPO no 7 DPO e no 3 MPO tiveram níveis séricos de S100B significativamente

mais elevados no pós-operatório de 30 minutos e 24 horas em comparação com pacientes sem DCPO (figs. 1 A e 1 B).

A duração média da anestesia para todos os pacientes foi de 327 ± 62 minutos. A duração da anestesia foi significativamente maior nos pacientes com DCPO no 7 DPO e no 3 MPO quando comparados aos pacientes sem DCPO ($p = 0,012$ e $p = 0,001$, respectivamente). A duração média da posição de Trendelenburg foi de 236 ± 56 minutos no geral e também foi significativamente maior em pacientes com DCPO no 7 DPO e no 3 MPO em comparação com pacientes sem DCPO ($p = 0,025$ e $p = 0,002$; respectivamente) (tabelas 2 e 3). Os escores Z compostos em testes realizados no 7 DPO foram significativamente correlacionados com a duração da posição de Trendelenburg e o tempo de anestesia ($p = 0,0001$ para ambos) (material suplementar fig. S2A e S2B). Também foi detectada correlação significativa entre o escore Z composto em testes realizados no 3 MPO e a idade ($p = 0,011$). No entanto, o escore Z composto em testes realizados no 3 MPO não foi significativamente associado à duração da posição de Trendelenburg ou anestesia ($p = 0,055$ e $p = 0,063$; respectivamente).

Não houve diferenças significantes nos valores médios de rSO₂ cerebral após a indução da anestesia, após a posição de Trendelenburg posição, após o final da posição de Trendelenburg, ou após o final da cirurgia em comparação com os valores de linha de base.

Tabela 2 Características clínicas dos pacientes com e sem DCPO no 7 DPO (valores expressos como média ± desvio padrão)

	DCPO ausente (n = 58)	DCPO presente (n = 24)	p
<i>Idade, anos</i>	60,6 ± 7,6	66 ± 7,2	0,062
<i>Escolaridade, anos</i>	9,7 ± 3,3	10,7 ± 3,3	0,276
<i>Duração do Trendelenburg, min</i>	211 ± 36	296 ± 54	0,025 ^a
<i>Duração da anestesia, min</i>	300 ± 37	394 ± 63	0,012 ^a
<i>Níveis de S100B</i>			
Valor da linha de base	0,24 ± 0,07	0,24 ± 0,07	0,967
Após indução	0,30 ± 0,10	0,28 ± 0,09	0,473
Aos 30 min pós-operatórios	1,01 ± 0,28	1,66 ± 0,26	0,0001 ^a
Às 24 horas pós-operatórias	0,36 ± 0,14	0,57 ± 0,19	0,001 ^a
<i>Escores dos testes na linha de base</i>			
MEEM	27,4 ± 3,1 (27–30)	27,6 ± 2,2 (26–30)	0,496
TMT-a	58,9 ± 11,2	55,2 ± 11,3	0,246
TMT-b	128 ± 18,9	121,5 ± 13,5	0,195
RAVLT (recordação tardia)	5,2 ± 1,1	5,5 ± 1,1	0,434
TAN direto	5,2 ± 0,6	5,2 ± 0,5	0,763
TAN indireto	3,9 ± 0,5	3,7 ± 0,8	0,405
GPT dominante	104,3 ± 13,5	96,7 ± 12,9	0,046
GPT não dominante	122,5 ± 15,1	121,2 ± 16,2	0,775
<i>Escores dos testes no 7DPO</i>			
TMT-a	67,6 ± 10,4	106 ± 14,6	0,0001 ^a
TMT-b	133,8 ± 14,2	166,9 ± 17	0,0001 ^a
RAVLT	5,2 ± 0,9	4,5 ± 1,6	0,033 ^a
TAN direto	4,3 ± 0,8	3,7 ± 1,2	0,059
TAN indireto	2,9 ± 0,7	2,6 ± 0,9	0,212
GPT dominante	108 ± 13	122,3 ± 27,4	0,007 ^a
GPT não dominante	130,4 ± 17,4	155,6 ± 23,5	0,0001 ^a

DCPO, Disfunção Cognitiva Pós-Operatória; 7 DPO, 7º Dia Pós-Operatório; MEEM, Mini Exame do Estado Mental; TMT, Trail Making Test; RAVLT, Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; TAN, Teste de Amplitude Numérica; TGP, Teste Grooved Pegboard.

^a p < 0,05.

A análise da curva ROC (do inglês *Receiver Operating Characteristic*) foi realizada para avaliar o valor diagnóstico do nível sérico de S100B para DCPO. Para DCPO no 7 DPO, as áreas sob a curva (AUC) para a linha de base, após Trendelenburg, no pós-operatório de 30 minutos e no pós-operatório de 24 horas foram 0,495 ($p = 0,951$), 0,410 ($p = 0,271$), 0,965 ($p = 0,0001$), e 0,802 ($p = 0,0001$), respectivamente. Um valor de corte de 1,35 para S100B no pós-operatório de 30 minutos teve sensibilidade de 94,4% e especificidade de 86,4% na predição de DCPO no 7 DPO. Quanto aos níveis de S100B no pós-operatório de 24 horas, um valor de corte de 0,47 teve sensibilidade e especificidade de 66,7% e 77,3%, para a previsão de DCPO no 7 DPO (material suplementar fig. S3A). Para DCPO aos 3 MPO, a AUC para a linha de base, após Trendelenburg, pós-operatório de 30 minutos e pós-operatório de 24 horas foram 0,414 ($p = 0,463$), 0,339 ($p = 0,168$), 0,916 ($p = 0,0001$) e 0,877 ($p = 0,001$), respectivamente. O valor de corte de 1,55 para S100B no pós-operatório de 30 minutos mostrou sensibilidade de 85,7% e especificidade de 87,3% para DCPO no 3 MPO, enquanto o valor de corte de 0,47 para S100B no pós-operatório de 24 horas teve sensibilidade de 98,2% e especificidade de 72,7% (material suplementar fig. S3B).

Não houve complicações como lesão do plexo braquial ou pneumotórax em nenhum paciente.

Discussão

O presente estudo mostrou que os níveis séricos de S100B foram significativamente elevados aos 30 minutos após PRLAR e diminuíram às 24 horas após PRLAR, mas sendo ainda significativamente mais elevados do que os valores da linha de base. A incidência de DCPO foi de 29% aos 7 dias e 11% aos 3 meses após PRLAR. Níveis séricos mais elevados de S100B no pós-operatório de 30 minutos e 24 horas foram associados com DCPO aos 7 dias e aos 3 meses após PRLAR.

DCPO é relativamente comum após cirurgias extensas. Assim, diversos estudos investigaram DCPO de curta e longa duração, inclusive em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte.^{2,3,18-21} O desenvolvimento de DCPO após PRLAR pode estar associado a vários fatores combinados, como idade, duração da posição de Trendelenburg acentuada e duração da anestesia.

Idade avançada é definida como fator de risco para DCPO. Em cirurgias não cardíacas, a incidência de DCPO no pós-operatório de uma semana foi determinada em 26% em pacientes idosos, com 10% apresentando sinais persistentes três meses após a cirurgia.² Além disso, em pacientes idosos foi demonstrado incidência maior de DCPO no primeiro dia após cirurgia de pequeno porte do que a observada no sétimo dia após cirurgia de grande porte.²² Outro estudo relatou a taxa de DCPO em pacientes com idade entre 40–60 anos

Tabela 3 Características clínicas dos pacientes com e sem DCPO no 3 MPO. Valores expressos como média \pm desvio padrão

	DCPO ausente (n = 73)	DCPO presente (n = 9)	p
<i>Idade, anos</i>	61,2 \pm 7,5	70 \pm 5	0,030 ^a
<i>Escolaridade, anos</i>	9,8 \pm 3,3	11,2 \pm 2,8	0,303
<i>Duração do Trendelenburg, min</i>	227 \pm 52	274 \pm 37	0,002 ^a
<i>Duração da anestesia, min</i>	317 \pm 56	410 \pm 52	0,001 ^a
<i>Níveis de S100B</i>			
Valor da linha de base	0,24 \pm 0,07	0,22 \pm 0,06	0,556
Após indução	0,30 \pm 0,10	0,25 \pm 0,08	0,196
Aos 30 min pós-operatórios	1,12 \pm 0,34	1,80 \pm 0,36	0,0001 ^a
Às 24 horas pós-operatórias	0,40 \pm 0,16	0,65 \pm 0,17	0,001 ^a
<i>Escores dos testes na linha de base</i>			
MEEM	26,9 \pm 2,1 (27–30)	27,3 \pm 3,1 (26–30)	0,541
TMT-a	57,7 \pm 10,8	59,1 \pm 15,4	0,761
TMT-b	126,6 \pm 17,8	121,8 \pm 17,1	0,502
RAVLT (recordação tardia)	5,3 \pm 1,1	5,4 \pm 1,6	0,892
TAN direto	5,2 \pm 0,6	5,2 \pm 0,4	0,837
TAN indireto	3,8 \pm 0,6	4 \pm 1	0,632
GPT dominante	103,2 \pm 13,7	93,4 \pm 11,1	0,075
GPT não dominante	122,8 \pm 15,2	116,7 \pm 16,2	0,324
<i>Escores dos testes no 3MPO</i>			
TMT-a	66,3 \pm 10,7	117,5 \pm 13,2	0,0001 ^a
TMT-b	132,1 \pm 18,8	167,2 \pm 15	0,0001 ^a
RAVLT (recordação tardia)	5,3 \pm 1	3,5 \pm 1,1	0,0001 ^a
TAN direto	4,5 \pm 0,8	2,7 \pm 0,9	0,0001 ^a
TAN indireto	3,9 \pm 0,7	3,8 \pm 0,6	0,859
GPT dominante	107,4 \pm 15	120,4 \pm 31,7	0,070
GPT não dominante	125,4 \pm 17,5	150,2 \pm 29,4	0,002*

DCPO, Disfunção Cognitiva Pós-Operatória; 3 MPO, 3^o Mês Pós-Operatório; MEEM, Mini Exame do Estado Mental; TMT, Trail Making Test; RAVLT, Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; TAN, Teste de Amplitude Numérica; GPT, Teste Grooved Pegboard.

^a p < 0,05.

Tabela 4 Relação entre as concentrações plasmáticas de S100B nos diferentes momentos do estudo e escores Z compostos para disfunção cognitiva no 7DPO e no 3 MPO após a cirurgia de acordo com a análise de regressão linear

	Coefficiente (B)	Erro Padrão	B	Intervalo de Confiança de 95%	p
<i>Escores Z compostos no 7DPO</i>					
Linha de base	4,573	6,538	0,106	-8,520–17,665	0,487
Após Trendelenburg	-4,051	4,993	-0,121	-14,049–5,947	0,421
30 min após cirurgia	5,058	0,763	0,617	3,531–6,586	0,0001
24h após cirurgia	4,821	1,692	0,267	1,433–8,209	0,006
<i>Escores Z compostos no 3MPO</i>					
Linha de base	4,825	6,098	0,156	-7,386–17,035	0,432
Após Trendelenburg	-2,723	4,656	-0,114	-12,047–6,60	0,561
30 min após cirurgia	1,631	0,711	0,279	0,206–3,055	0,026
24h após cirurgia	4,773	1,578	0,37	1,613–7,932	0,004

7DPO, 7^o Dia Pós-Operatório; 3 MPO, 3^o Mês Pós-Operatório.

como 19,2% no pós-operatório de uma semana e 6,2% aos três meses.¹⁸ Pacientes submetidos à RARLP geralmente são idosos e, portanto, apresentam maior risco de DCPO. No presente estudo, a média de idade dos pacientes foi de 62,2 \pm 7,8 anos. A incidência de DCPO no 7DPO foi de 29% e a DCPO persistiu em 11% dos pacientes no terceiro mês pós-operatório. A idade média dos pacientes exibindo DCPO no terceiro mês foi de 70 \pm 5 anos.

A PRLAR é uma das cirurgias robóticas mais comumente realizadas e é executada com o paciente em acentuada posição de Trendelenburg. A posição de Trendelenburg acentuada (45°) fornece boa exposição cirúrgica durante PRLAR e é bem tolerada pela maioria dos pacientes. No entanto, a posição de Trendelenburg com inclinação acentuada associada à instalação do pneumoperitônio reconhecida aumenta a PIC.²³ A PIC aumentada pode diminuir a

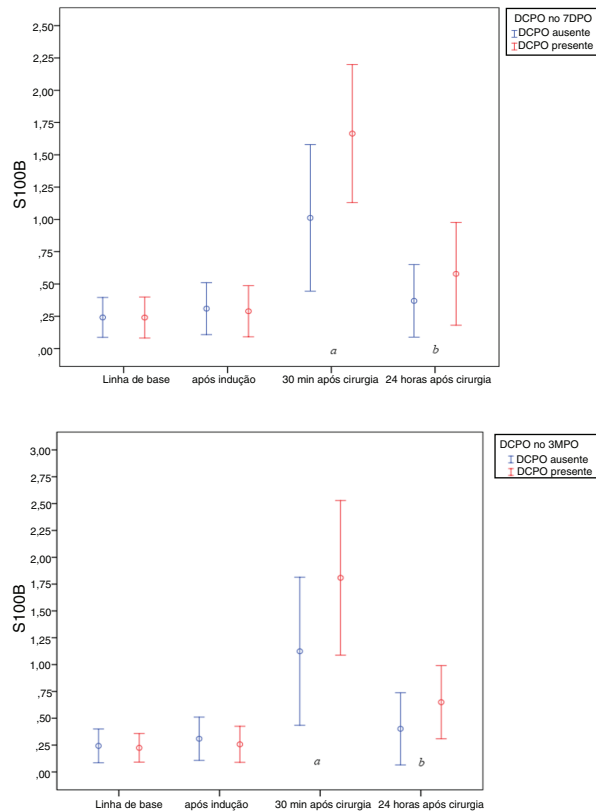


Figura 1 A, Perfis do nível plasmático de S100B de acordo com a presença ou ausência de DCPO no 7DPO. Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. (a) Diferença significativa entre pacientes com e sem DCPO no pós-operatório de 30 min ($p = 0,0001$). (b) Diferença significativa entre pacientes com e sem DCPO no pós-operatório de 24 h ($p = 0,001$). B, Perfis do nível plasmático de S100B de acordo com a presença ou ausência de DCPO no 3MPO. Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. (a) Diferença significativa entre pacientes com e sem DCPO no pós-operatório de 30 min ($p = 0,0001$). (b) Diferença significativa entre pacientes com e sem DCPO no pós-operatório de 24 h ($p = 0,001$).

pressão de perfusão cerebral e a oxigenação cerebral.^{24,25} A oxigenação cerebral diminuída é um fator de risco para DCPO e está associada a delírio e hospitalização prolongada, particularmente em pacientes idosos.^{26,27} O pneumoperitônio e a posição de Trendelenburg com 30° de inclinação podem não afetar a oxigenação cerebral após 2 horas devido aos mecanismos de compensação fisiológica.²⁸ No entanto, a autorregulação cerebrovascular altera-se gradualmente com o pneumoperitônio prolongado e posição de Trendelenburg a 45°. Schramm et al. relataram que a autorregulação cerebral foi prejudicada ao longo do tempo durante posição de Trendelenburg a 45°, especialmente quando ultrapassou 170 minutos. Os autores também salientaram que manter a PAM dentro da faixa normal e minimizar a duração do posicionamento de Trendelenburg pode ser útil para evitar a deterioração neurológica em pacientes colocados na posição de Trendelenburg extrema por mais de 3 horas.²⁹ Corroborando os resultados obtidos por Schramm et al., no estudo atual, observamos tempo mais prolongado de Trendelenburg nos pacientes apresen-

tando DCPO. Kalmar et al. relataram que a oxigenação cerebral regional estava bem preservada na PRLAR.³⁰ Consistente com isso, embora os parâmetros hemodinâmicos e pulmonares e a oxigenação cerebral regional tenham permanecido dentro dos limites fisiológicos no presente estudo, observamos uma relação significativa entre a duração de Trendelenburg e pior desempenho nos testes neurocognitivos realizados no 7° dia pós-operatório. No entanto, essa correlação não foi detectada para os testes neurocognitivos realizados no pós-operatório de 3 meses.

A relação entre a duração da anestesia e DCPO foi relatada em estudos anteriores. Rohan et al. mostraram que a incidência de DCPO em pacientes idosos atingiu 47% nas 24 horas após cirurgias de pequeno porte e com duração que não ultrapassavam 30 minutos.²² A alta incidência de DCPO naquele estudo pode ser atribuída ao fato de que DCPO foi avaliada 24 horas após a cirurgia. Pacientes que ainda estão sob a influência de anestésicos ou analgésicos podem apresentar comprometimento do desempenho cognitivo. Para eliminar essa possibilidade, recomenda-se que o teste mais precoce seja realizado cerca de uma semana após a cirurgia, uma vez que analgésicos de ação central não são mais necessários e quaisquer metabólitos ativos foram eliminados.³¹ Canet et al. observaram disfunção cognitiva em 9,8% dos pacientes internados e 3,5% dos pacientes ambulatoriais no pós-operatório de 7 dias. Naquele estudo, a mediana da duração anestésica foi de 33 minutos e os autores relataram que esse não foi um fator de risco significativo para DCPO no pós-operatório de uma semana.³² No estudo ISPOCD1, a mediana da duração da anestesia foi de 190 minutos e a incidência de DCPO após uma semana foi 18% quando o tempo de anestesia foi inferior a 2 horas e 27% quando a duração anestésica foi maior.² Da mesma forma, Johnson et al. relataram que a incidência de DCPO era 29% caso a duração da anestesia fosse superior a 240 minutos.¹⁸ No presente estudo, a média da duração anestésica em pacientes com DCPO no 7° dia pós-operatório foi 394 \pm 63 minutos. No estudo atual, não obstante a duração relativamente longa da anestesia em comparação com estudos precedentes, a incidência de DCPO no 7° dia pós-operatório foi 29%, de forma análoga aos resultados do estudo ISPOCD1 e de Johnson et al.

Sabe-se que os níveis de S100B estão particularmente elevados após cirurgia cardíaca³³ e se correlacionam com DCPO em alguns tipos de cirurgia não cardíaca.³⁴ Uma meta-análise forneceu evidências de que DCPO está correlacionada com níveis de S100B.³⁵ Assim, a S100B parece ser um marcador potencial para DCPO. Linstead et al. observaram que pacientes com DCPO tem concentrações séricas de S100B mais elevadas aos 30 minutos de pós-operatório em comparação com pacientes que não apresentam DCPO.³⁶ De acordo com esses autores, a elevação dos níveis de S100B tem breve duração, com pico de concentração sérica ocorrendo aos 30 minutos pós-operatórios e retornando ao nível basal dentro de 18 horas. Por isso, medimos os níveis séricos de S100B no pós-operatório de 30 minutos e 24 horas. Verificamos que, além de S100B elevada nos 30 minutos pós-operatórios, em pacientes com DCPO, os níveis de proteína S100B permanecem mais elevados do que o valor basal em 24 horas, diferentemente de relatos anteriores.

Uma das principais limitações deste estudo é a falta de seguimento da função cognitiva no longo prazo. Neste estudo realizamos apenas avaliação neurocognitiva precoce.

Conclusão

O presente estudo sugere que a incidência de DCPO em pacientes submetidos à PRLAR é 29% no 7º dia pós-operatório e 11% no pós-operatório de 3 meses. O nível sérico S100B aumenta após PRLAR e o aumento está associado ao desenvolvimento de DCPO. Idade avançada, duração da posição de Trendelenburg e a duração da anestesia também contribuem para o desenvolvimento de DCPO. Os níveis de S100B junto com vários fatores perioperatórios podem ser índices de predição eficazes da DCPO. Estudos futuros com amostras maiores e novos marcadores bioquímicos ajudarão a entender melhor o desenvolvimento da DCPO.

Contribuições dos autores

N.K.O. e A.S.K. idealizaram e realizaram o estudo, N.K.O., A.S.K. e U.A. analisaram os dados e N.K.O., A.S.K., U.A., G.A. e M.S. aprovaram o manuscrito final.

Financiamento

O Educational and Research Planning Funding of Antalya Training and Research Hospital forneceu apoio financeiro para a realização do estudo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Apêndice. Material adicional

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em doi:10.1016/j.bjan.2020.06.006.

Referências

1. Porpiglia F, Morra I, Lucci Chiarissi M, et al. Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2013;63:606–14.
2. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study ISPOCD investigators. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*. *Lancet*. 1998;351:857–61.
3. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108:18–30.
4. de Tournay-Jette E, Dupuis G, Bherer L, et al. The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25:95–104.
5. Lin R, Zhang F, Xue Q, et al. Accuracy of regional cerebral oxygen saturation in predicting postoperative cognitive dysfunction after total hip arthroplasty: regional cerebral oxygen saturation predicts POCD. *J Arthroplasty*. 2013;28:494–7.
6. Ni C, Xu T, Li N, et al. Cerebral oxygen saturation after multiple perioperative influential factors predicts the occurrence of postoperative cognitive dysfunction. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:156.
7. Gainsburg DM. Anesthetic concerns for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78:596–604.
8. Awad H, Walker CM, Shaikh M, et al. Anesthetic considerations for robotic prostatectomy: a review of the literature. *J Clin Anesth*. 2012;24:494–504.
9. Goncalves CA, Leite MC, Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clin Biochem*. 2008;41:755–63.
10. Braekhus A, Laake K, Engedal K. The Mini-Mental State Examination: identifying the most efficient variables for detecting cognitive impairment in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40:1139–45.
11. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:275–89.
12. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, et al. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:1289–95.
13. Duan X, Zhu T, Chen C, et al. Serum glial cell line-derived neurotrophic factor levels and postoperative cognitive dysfunction after surgery for rheumatic heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155:958–65, e1.
14. Gifford KA, Phillips JS, Samuels LR, et al. Associations between Verbal Learning Slope and Neuroimaging Markers across the Cognitive Aging Spectrum. *J Int Neuropsychol Soc*. 2015;21:455–67.
15. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19:203–14.
16. Hale JB. Analyzing digit span components for assessment of attention processes. *Psychoeduc Assess*. 2002;20:128–43.
17. Kelland DZ, Lewis RF. Evaluation of the reliability and validity of the repeatable cognitive-perceptual-motor battery. *Clin Neuropsychol*. 1994;8.
18. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, et al. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology*. 2002;96:1351–7.
19. Roh GU, Kim WO, Rha KH, et al. Prevalence and impact of incompetence of internal jugular valve on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;64:167–71.
20. Rappold T, Laflam A, Hori D, et al. Evidence of an association between brain cellular injury and cognitive decline after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2016;116:83–9.
21. Postler A, Neidel J, Gunther KP, et al. Incidence of early postoperative cognitive dysfunction and other adverse events in elderly patients undergoing elective total hip replacement (THR). *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;53:328–33.
22. Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, et al. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Can J Anaesth*. 2005;52:137–42.
23. Robba C, Cardim D, Donnelly J, et al. Effects of pneumoperitoneum and Trendelenburg position on intracranial pressure assessed using different non-invasive methods. *Br J Anaesth*. 2016;117:783–91.
24. Lee JR, Lee PB, Do SH, et al. The effect of gynaecological laparoscopic surgery on cerebral oxygenation. *J Int Med Res*. 2006;34:531–6.
25. Lang EW, Kasprowicz M, Smielewski P, et al. Changes in Cerebral Partial Oxygen Pressure and Cerebrovascular Reactivity During Intracranial Pressure Plateau Waves. *Neurocrit Care*. 2015;23:85–91.

26. Tang L, Kazan R, Taddei R, et al. Reduced cerebral oxygen saturation during thoracic surgery predicts early postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2012;108:623–9.
27. Song Z, Fu P, Chen M, et al. Association of CT perfusion and postoperative cognitive dysfunction after off-pump coronary artery bypass grafting. *Neurol Res.* 2016;38:533–7.
28. Doe A, Kumagai M, Tamura Y, et al. A comparative analysis of the effects of sevoflurane and propofol on cerebral oxygenation during steep Trendelenburg position and pneumoperitoneum for robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *J Anesth.* 2016;30:949–55.
29. Schramm P, Treiber AH, Berres M, et al. Time course of cerebrovascular autoregulation during extreme Trendelenburg position for robotic-assisted prostatic surgery. *Anaesthesia.* 2014;69:58–63.
30. Kalmar AF, Foubert L, Hendrickx JF, et al. Influence of steep Trendelenburg position and CO₂ pneumoperitoneum on cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory homeostasis during robotic prostatectomy. *Br J Anaesth.* 2010;104:433–9.
31. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2005;95:82–7.
32. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:1204–10.
33. Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33:681–9.
34. Li YC, Xi CH, An YF, et al. Perioperative inflammatory response and protein S-100beta concentrations - relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56:595–600.
35. Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e79624.
36. Linstedt U, Meyer O, Kropp P, et al. Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46:384–9.