



PESQUISA CLÍNICA

Avaliação de um jogo digital como teste neuropsicológico para disfunção cognitiva pós-operatória

André Lucatelli^{a,*}, Ananaira Alves Goulart^a, Paulo Sergio Panse Silveira^{b,c}, José de Oliveira Siqueira^{b,d}, Maria José Carvalho Carmona^e, Valéria Fontenelle Angelim Pereira^f, Livia Stocco Sanches Valentin^f, Joaquim Edson Vieira^e

^aUniversidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória, São Paulo, SP, Brasil

^bUniversidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Legal, Ética Médica e Medicina Social e do Trabalho, São Paulo, SP, Brasil

^cUniversidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Patologia, São Paulo, SP, Brasil

^dUniversidade de São Paulo, Instituto de Psicologia, Departamento de Psicologia Experimental, São Paulo, SP, Brasil

^e Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Cirurgia, Disciplina de Anestesiologia, São Paulo, SP, Brasil

^f Associação MentalPlus, Barueri, SP, Brasil

Recebido em 6 de janeiro de 2020; aceito em 20 de junho de 2021

PALAVRAS-CHAVE:

Disfunção cognitiva;
Período Pós-operatório;
Computadores;
Autoavaliação
Diagnóstica;
Anestesia.

RESUMO:

Objetivo: A disfunção cognitiva pós-operatória pode ser o resultado de piora em um quadro de comprometimento anterior. Acarreta maior dificuldade na recuperação, maior permanência no hospital e consequente atraso no retorno às atividades laborais. Jogos digitais têm potencial efeito neuromodulador e de reabilitação. Neste estudo, foi utilizado um jogo digital como teste neuropsicológico para avaliação de disfunção cognitiva pós-operatória, tendo como controle o desempenho dos pacientes no momento pré-operatório.

Métodos: Trata-se de estudo não controlado com pacientes selecionados entre os candidatos a cirurgias eletivas não cardíacas, avaliados nos períodos pré e pós-operatório. O jogo digital aplicado tem seis etapas, desenvolvidas para avaliar atenção seletiva, atenção alternada, visuopercepção, controle inibitório, memória de curto prazo e memória de longo prazo. Sua aplicação leva cerca de 25 minutos. Os resultados são a soma de acertos em cada domínio cognitivo. Análise estatística comparou essas funções cognitivas antes e após a intervenção cirúrgica por meio de modelo linear misto generalizado, e utilizou-se uma ANCOVA mista para avaliar se há influência do tempo de cirurgia.

Resultados: Foram avaliados 60 pacientes, 40% do sexo masculino e 60% do sexo feminino, com média de idade de $52,7 \pm 13,5$ anos. Com exceção de visuopercepção, encontrou-se redução dos escores nas etapas do jogo digital.

Autor correspondente:

Email: andrelucatelli@alumni.usp.br (A. Lucatelli).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.06.025>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Conclusão: O jogo digital foi capaz de detectar redução em várias funções cognitivas no período pós-operatório. Como a aplicação de um jogo digital é mais rápida do que a exigida para os testes convencionais em papel, esse jogo pode ser um instrumento com bom potencial, especialmente quando são considerados pacientes que acabaram de passar por intervenção cirúrgica e os mais idosos.

Introdução

Desde os anos 1950, alguns pacientes relatavam não se sentirem os mesmos após submetidos a diversos tipos de cirurgia (1,2). Esses relatos clínicos incentivaram estudos com testes neuropsicológicos para avaliação cognitiva após cirurgia cardíaca (3). Demonstrou-se, de maneira consistente, déficit cognitivo pós-operatório (DCPO) entre pacientes idosos submetidos a cirurgia em períodos de 7 dias até 3 meses, com etiologia multifatorial (4-6).

Fatores ambientais, educacionais, ou mesmo emocionais como preditores de um provável diagnóstico positivo de DCPO, além da idade, associam-se a possíveis problemas metodológicos que dificultam o delineamento dos estudos para sua investigação (7, 8).

Testes neuropsicológicos comumente utilizados podem ter limitações por não serem específicos para uma população hospitalizada. Sua execução requer um tempo grande para aplicação, com possível fadiga ou aumento de ansiedade do paciente antes da intervenção cirúrgica (9). Rasmussen definiu essa disfunção do funcionamento intelectual como comprometimento de funções cognitivas, como memória, atenção, função executiva ou de linguagem, as quais têm, nos testes neuropsicológicos, um meio para diagnósticos mais precisos (10-13).

A literatura registra diferenças entre metodologias aplicadas para diagnóstico e prognóstico de disfunções. No entanto, as discrepâncias são comuns, dada a variedade de testes, intervalo entre sessões de avaliação, análises estatísticas empregadas e delimitações entre déficit neuropsicológico e a condição de DCPO (1,10,11,13-15). Protocolo anestésico, follow-up, tempo pós-cirúrgico transcorrido e sensibilidade dos testes somam-se às dificuldades interpretativas (16).

A DCPO, em idosos, parece ser o resultado de piora em um quadro de comprometimento anterior que pode passar despercebida mesmo com a aplicação de determinados testes neuropsicológicos (13, 17). Essa condição acarreta maior dificuldade na recuperação clínica, maior tempo de permanência no hospital e consequente atraso no retorno às atividades laborais. Períodos prolongados nos hospitais comprometem toda a cadeia de atenção médica para a população, além de perigos óbvios de sujeitos fora de suas plenas capacidades cognitivas em situações de risco (18).

Jogos digitais têm potencial efeito neuromodulador e de reabilitação. Estudos da década de 1980 demonstraram esses efeitos e adaptação dessa tecnologia, tornando a reabilitação um processo mais intuitivo para o paciente (19-22). O uso de novas dinâmicas de inte-

ração com estímulos já conhecidos e realidade digital auxilia na aprendizagem e reabilitação (23, 24). Independentemente de ser utilizado com propósito de reabilitação, o desempenho em um jogo digital desenvolvido como alternativa para testes neuropsicológicos em “papel e caneta” pode constituir uma ferramenta eficaz para detectar DCPO (25).

O objetivo deste estudo foi utilizar um jogo digital como teste neuropsicológico para avaliação de disfunção cognitiva pós-operatória em seus domínios de funções: memória (curto e longo prazo); atenção (seletiva e alternada); executiva (controle inibitório e visuopercepção).

Métodos

O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq – projeto de pesquisa no.: 14086 CAAE: 49463315.5.1001.0068) e está registrado no Clinicaltrials.gov sob o número NCT02551952.

Após definição da indicação cirúrgica, os participantes foram convidados a participar e assinaram o TCLE antes de proceder com os testes. A coleta de dados realizou-se entre setembro de 2018 e outubro de 2019.

Os participantes foram selecionados entre pacientes internados para cirurgia no Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, avaliados nos períodos pré e pós-operatório. Uma equipe de estagiários treinados – estudantes de Psicologia – auxiliou na coleta de dados, que ocorreu nos quartos onde os pacientes eram internados para cirurgias eletivas sob cuidados das clínicas de Cirurgia Geral, Urologia, Gastroenterologia, Ginecologia e de Cabeça e Pescoço.

Foram incluídos pacientes candidatos a cirurgias eletivas não cardíacas com idade entre 20 e 80 anos. Optou-se por excluir os pacientes submetidos a cirurgias cardíacas, considerando que o delírio e disfunção cognitiva ocorrem frequentemente após a cirurgia cardíaca e são associados ao maior risco de mortalidade (26). Foram também excluídos do estudo os pacientes que apresentavam incapacidade para o uso do jogo digital, limitação para a mobilidade dos membros superiores, presença de retardo mental significativo que comprometia o entendimento das instruções para o uso do jogo, rebaixamento significativo da acuidade visual sem uso de lentes corretivas e pacientes surdos devido aos estímulos auditivos presentes em algumas fases do jogo. É, portanto, um estudo sem grupo controle, com delineamento dependente, pré e pós-intervenção.

O teste aplicado tem registro de patente, MentalPlus®. Trata-se de um jogo digital desenvolvido para avaliar e esti-

mular funções neuropsicológicas de atenção, de memória e executiva no que tange ao planejamento, busca de estratégia, flexibilidade do pensamento e controle inibitório (resistência ao estímulo distrator e controle dos impulsos). Sua aplicação leva cerca de 25 minutos do seu início ao término, percorrendo-se todas as etapas do jogo, (27) que avaliam atenção seletiva (ATSTOTAL), atenção alternada (ATATOTAL), visuopercepção (VISUOP), controle inibitório (FECIA), memória de curto prazo (MCPTOTAL) e memória de longo prazo (MLPTOTAL). Os escores de desempenho são dados pela soma de acertos em cada etapa, apresentados logo após a conclusão do jogo. Seu funcionamento pode ser observado em: <https://www.youtube.com/watch?v=aJqvYb7jeHA> [Acessado em 29 Dez 2019].

A análise estatística para comparação dessas funções cognitivas antes e após a intervenção cirúrgica utilizou um modelo linear misto generalizado (GLMM – generalized linear mixed model, IBM SPSS Statistics, version 26) assumindo-se nível de significância de 5%, distribuição de probabilidade normal e função de ligação identidade. Controles foram feitos para idade, sexo e o momento da entrevista (pré ou pós-cirurgia) como efeitos fixos e o sujeito da pesquisa como efeito aleatório.

Adicionamos uma análise equivalente a uma ANCOVA mista para verificar se o decréscimo dos escores atribuídos às funções cognitivas foi influenciado pelo tempo de cirurgia. O papel da covariável é assumido pela medida anterior à intervenção, funcionando como um controle da linha de base, enquanto a medida feita após a intervenção faz o papel da variável de desfecho. O fator é o tempo de cirurgia, que classificamos em três categorias:

Short: até 120 minutos

Intermediate: maior que 120 até 240 minutos

Long: maior que 240 minutos

Dessa forma, são constituídos três grupos de pacientes independentes, mas cada um deles é medido duas vezes para considerar o delineamento misto, simultaneamente entre-participantes e intra-participantes. O uso da ANCOVA é uma alternativa ao teste *t* dependente, mas tem a vantagem de necessitar de tamanho de amostra menor para o teste; o poder de uma ANCOVA com $(1-p^2)n$ é igual ao de um teste *t* com uma amostra com *n* indivíduos (36). Outra vantagem sobre o teste *t* é permitir o uso de controles, pois neste caso, uma suposição perfeitamente razoável é de que idade e sexo também estejam relacionados à alteração do desempenho cognitivo. A ANCOVA mista foi implementada em R version 4.0.3 (2020-10-10) utilizando seu equivalente com a função de modelo linear generalizado com

```
ancova.fit <- lm(Pos~Tempo+Pre+Idade+Sexo)
```

```
Anova <- car::Anova(ancova.fit,white.adjust=TRUE)
```

Antes de aplicar a ANCOVA, suas duas principais suposições também devem ser verificadas. São dissociação entre o fator e a covariável, dada por

```
modelo <- lm(Pre~Tempo+Idade+Sexo)
Anova <- car::Anova(modelo,white.adjust=TRUE)
e igualdade das inclinações das retas de regressão, por
```

```
modelo <- lm(Pos~Tempo+Pre+Idade+Sexo+Tempo:Pre)
```

```
Anova <- car::Anova(modelo,white.adjust=TRUE)
```

Resultados

Cento e doze pacientes assinaram o TCLE e participaram da coleta pré-operatória. Destes, 52 pacientes se recusaram a utilizar novamente o jogo no período pós-operatório ou não foram operados devido a cancelamento da cirurgia, sendo excluídos do estudo. Sessenta pacientes foram estudados.

Dos participantes, 40% são do sexo masculino e 60%, do sexo feminino, com média da idade de 52,7 anos. A caracterização da amostra está mais detalhada na Tabela 1. A comparação entre o número de acertos nas seis fases do jogo digital obtidos antes e depois da cirurgia mostraram redução do escore no período pós-operatório em atenção seletiva e alternada, controle inibitório e memórias de curto e longo prazos. Para a visuopercepção, não se encontrou alteração significativa (Tabela 2). O intervalo entre as avaliações pré e pós-operatória variou entre 1 e 12 dias, respeitando-se as condições de recuperação dos pacientes: 65,5% foram reavaliados até o segundo dia do pós-operatório, 27,6% entre o terceiro e sétimo dias e 6,9% na segunda semana.

Em relação à influência do tempo da cirurgia, obtivemos os dados de apenas 49 pacientes. Observa-se redução nos escores, com exceção da visuopercepção, mas a redução foi similar para os três grupos separados pela duração (curta, intermediária e longa) da cirurgia (Tabela 3).

Discussão

O jogo digital mostrou queda nos escores em várias etapas do jogo, possivelmente por piora do desempenho cognitivo dos pacientes no pós-operatório. Embora a simples observação clínica possa sugerir o diagnóstico de DCPO, essa tecnologia pode auxiliar no registro dessa observação, contribuindo com a melhor localização do prejuízo cognitivo nos domínios de atenção (seletiva e alternada), funções executivas (controle inibitório e busca de estratégia) e memória (curto e longo prazo). Nota-se, também, que o jogo digital não detectou alteração na função de visuopercepção. Tais resultados sugerem que o jogo digital é capaz de detectar alterações de DCPO, posto que algum grau de disfunção cognitiva é esperado após procedimentos de anestesia e intervenções cirúrgicas (14, 28).

Não encontramos redução diferenciada dos escores associadas com a duração da cirurgia, o que é surpreendente. Há algumas interpretações possíveis, além da possível insuficiência amostral. Pode-se imaginar que a intervenção em si ou o tipo de anestesia em si sejam suficientes para provocar DCPO, independente da duração. Não podemos verificar essas hipóteses com os dados disponíveis porque a

Tabela 1 Características da amostra obtida: sexo, idade, anos de escolaridade, tipo de cirurgia à qual o paciente foi submetido e tipo de procedimento anestésico aplicado.

Sexo	Homens (%)	Mulheres (%)	Total	
n	24 (40%)	36 (60%)	60	
Idade	Média	D.P.		
n	52,7	13,5		
Escolaridade	1-6	7-9	10-12	> 12 anos
n	19	12	16	12
Tipos de cirurgia	Gastroenterologia	Cirurgia geral	Ginecologia	Outros
n	26	9	11	14
Anestesia*	Geral	Peridural	Raquidiana	Sedação
n	54	10	9	6

* A soma dos procedimentos de anestesia é maior que 60 porque mais de um procedimento pode ter sido necessário para um mesmo paciente.

Tabela 2 Média ± desvio padrão dos escores obtidos no jogo digital antes e após a cirurgia.

	Pré-cirurgia	Pós-cirurgia	Estatística
ATSTOTAL	25,67±3,08	18,07±4,45	F(1;38) = 188,246 p < 0,001
ATATOTAL	23,47±3,88	20,40±4,57	F(1;48) = 42,338 p < 0,001
VISUOP	30,07±13,44	31,20±10,79	F(1;7) = 0,213 p = 0,659
FECIA	24,57±3,77	17,78±5,49	F(1;31) = 98,137 p < 0,001
MCPTOTAL	7,92±2,35	4,87±2,24	F(1;55) = 179,034 p < 0,001
MLPTOTAL	8,43±2,35	6,15±2,36	F(1;37) = 88,935 p < 0,001

Estatística executada por modelo linear misto generalizado (GLMM - generalized linear mixed model, IBM SPSS Statistics, version 26) assumindo-se nível de significância de 5%, distribuição de probabilidade normal e função de ligação identidade, controlando-se para idade, sexo e o momento da entrevista (pré ou pós-cirurgia) como efeitos fixos e o sujeito da pesquisa como efeito aleatório. ATSTOTAL, atenção seletiva; ATATOTAL, atenção alternada; VISUOP, visuopercepção; FECIA, controle inibitório; MCPTOTAL, memória de curto prazo; MLPTOTAL, memória de longo prazo.

descrição dos procedimentos é muito variada e todos os pacientes receberam anestesia geral, combinada ou não com outros métodos.

Além dos procedimentos, muitas outras variáveis podem influenciar nos resultados dessas avaliações, incluindo ansiedade antes da cirurgia e condições socioeconômicas de difícil mensuração. Notadamente em ambientes hospitalares universitários, a ansiedade mostra-se elevada (29) e, em estudo com amostra obtida de população similar à desta investigação, o desconhecimento sobre a cirurgia também foi considerado uma fonte de ansiedade entre os pacientes (30).

Os testes neuropsicológicos comumente utilizados demandam tempo e esforço para serem aplicados, enquanto suas contrapartidas digitais são mais ágeis, o que importa para pacientes que já têm sua saúde comprometida (31). No entanto, a concordância entre os resultados obtidos por esses dois métodos mostrou-se somente moderada (32), mas pode-se argumentar que não é necessário que os dois métodos tenham unidades de medida equivalentes, desde que apontem DCPO na mesma direção. Ainda assim, a necessidade da identificação de pacientes de alto risco e o potencial para informar e iniciar avaliações de rotina, bem como aplicação de técnicas para reduzir esse ris-

co oferecem suporte para essa investigação, notadamente para a possibilidade de intervenções multidisciplinares não farmacológicas (33).

Uma das funções cognitivas mais importantes é a de atenção, tida como a base para as demais (34), pois é por meio do foco atencional que adquirimos informações, registramos e elaboramos estratégias para a resolução de problemas. Neste estudo, os observadores sugerem que a memória de longo prazo (MLPTOTAL) foi a que registrou maior dificuldade para os pacientes no jogo digital empregado, o que parece refletir-se na diminuição dos respectivos escores entre os momentos pré e pós-cirúrgicos. O outro domínio muito afetado foi o de controle inibitório, mas essa etapa do jogo exige simultaneamente as funções de memória de curto prazo e habilidade motora. Memória é tida como o domínio cognitivo mais afetado no DCPO (15, 35), e nossos resultados sugerem que o jogo digital é capaz de detectar seu comprometimento.

Este estudo tem algumas limitações. O poder de generalizar os resultados é baixo, dado o desenho exploratório para testar o instrumento como um estudo não controlado. O tamanho da amostra é mediano e existe moderada variabilidade relativa dos resultados. O momento da aplicação do jogo após o procedimento cirúrgico não pôde

Tabela 3 Influência do tempo de cirurgia (curto: até 2 horas; intermediário: entre 2 e 4 horas; longo: maior que 4 horas) na alteração dos escores obtidos no jogo digital.

	Tempo	Pre	Pos	n	Diss	Slope	Estatística
ATSTOTAL	short	26,36±2,20	19,91±2,12	11	F(2,44)=0,034, p=0,967	F(2,41)=1,123, p=0,335	F(2,43)=2,760, p=0,188
	int.	25,59±3,63	18,05±4,57	22			
	long	25,88±2,45	17,25±3,91	16			
ATATOTAL	short	24,36±3,11	22,00±2,00	11	F(2,44)=0,537, p=0,588	F(2,41)=0,463, p=0,633	F(2,43)=21,942, p=0,924
	int.	23,55±4,09	20,05±5,24	22			
	long	22,88±3,83	20,31±4,42	16			
VISUOP	short	29,55±11,24	28,00±5,69	11	F(2,44)=0,034, p=0,967	F(2,41)=3,208, p=0,051	F(2,43)=36,872, p=0,467
	int.	33,18±16,64	33,41±12,42	22			
	long	32,31±12,89	31,81±12,3	16			
FECIA	short	22,18±2,99	17,00±4,20	11	F(2,44)=4,323, p=0,019	F(2,41)=0,678, p=0,513	F(2,43)=12,441, p=0,983
	int.	25,50±3,07	18,77±5,37	22			
	long	24,38±4,16	18,00±5,57	16			
MCPTOTAL	short	5,18±2,36	4,91±2,51	11	F(2,44)=1,417, p=0,253	F(2,41)=0,048, p=0,953	F(2,43)=2,125, p=0,987
	int.	6,27±2,16	5,00±2,27	22			
	long	5,81±2,43	5,06±3,19	16			
MLPTOTAL	short	8,18±2,52	6,55±2,84	11	F(2,44)=0,451, p=0,64	F(2,41)=0,630, p=0,537	F(2,43)=21,026, p=0,766
	int.	8,36±2,42	6,41±2,28	22			
	long	8,62±2,58	6,12±2,50	16			

Estatística executada por ANCOVA (R version version 4.0.3) assumindo-se nível de significância de 5%, dissociação entre a medida pré-operatória e o tempo de cirurgia e homogeneidade das inclinações das regressões para cada fator, controlando-se para idade e sexo.

ATSTOTAL, atenção seletiva; ATATOTAL, atenção alternada; VISUOP, visupercepção; FE CIA, controle inibitório; MCPTOTAL, memória de curto prazo; MLPTOTAL, memória de longo prazo.

ser rigorosamente controlado devido às próprias condições dos pacientes no período pós-operatório e a rotina das respectivas enfermarias.

Quanto ao alto número de desistências, estas se justificam possivelmente pelo fato de que, como este trabalho fazia parte de um projeto maior no qual foram realizadas coletas não utilizando-se somente o jogo digital, mas também de métodos tradicionais (testes em papel) que demandavam algumas horas de interação, ocorria a desistência dos pacientes, dado o tempo e esforço exigidos por parte do sujeito em recuperação pós-cirúrgica por indisposição, impossibilidade devido à condição do paciente no momento da coleta ou, como mencionado, cancelamento da cirurgia após a coleta pré. Por isso, faz-se necessária uma avaliação da aplicação prática e efetividade do instrumento em pesquisas futuras, com aplicação somente do jogo digital, e menor exigência do paciente.

Controlamos os eventuais efeitos dos dois sexos e das diferentes idades de forma a eliminar sua influência nos resultados estatísticos, mas não foi possível considerar os efeitos dos diferentes protocolos anestésicos ou de sedação porque foram muito homogêneos em relação à anestesia geral e muito desbalanceados em relação aos outros procedimentos anestésicos (p.ex., sedação, peridural ou raquianestesia). Talvez exista influência do tempo de anestesia, do tipo de procedimento cirúrgico e do horário da cirurgia, considerando diferentes ritmos circadianos (17) que merecem estudos complementares, mas não são possíveis com os dados aqui obtidos.

Ainda assim, os resultados apresentados contribuem para apresentar esta ferramenta de avaliação cognitiva digital, desenvolvida especificamente para o contexto de pesquisa nos ambientes hospitalar e clínico. Os escores do jogo digital são consonantes com reduções cognitivas. Pode ser considerado como um instrumento alternativo com amplo potencial, notadamente por reduzir o tempo de avaliação neuropsicológica, sua padronização e pelo fato de ser autoexplicativo.

Conflito de interesse

Os autores declaram que não têm conflito de interesse.

Referências

- Lewis M, Maruff P, Silbert B. Statistical and conceptual issues in defining post-operative cognitive dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004;28(4):433-440. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.05.002
- Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2010;22 Suppl 3:67-79. doi:10.3233/JAD-2010-101086
- Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth.* 2018;121(5):1005-1012. doi:10.1016/j.bja.2017.11.087
- Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet.* 1998;351(9106):857-61. doi:10.1016/S0140-6736(97)07382-0
- Borges J, Moreira J, Moreira A, Santos A, Abelha FJ. Impact of postoperative cognitive decline in quality of life: a prospective study. *Rev Bras Anesthesiol.* 2017;67(4):362-9. doi:10.1016/j.bjane.2016.07.012
- Silverstein JH, Allre HG, Deiner S, Sano M, Rasmussen L. Is postoperative cognitive decline clinically relevant? *Anesthesiology.* 2010;112:1280-1. doi:10.1097/ALN.0b013e-3181d690a6
- Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008;108(1):18-30. doi:10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e
- Lee S, Kawachi I, Berkman LF, Grodstein F. Education, other socioeconomic indicators, and cognitive function. *Am J Epidemiol.* 2003;157(8):712-20. doi:doi.org/10.1093/aje/kwg042
- Funder KS, Steinmetz J. Post-operative cognitive dysfunction - lessons from the ISPOCD studies. *Trends in Anaesthesia and Critical Care.* 2012;2(3):94-7. doi:10.1016/j.tacc.2012.02.009
- Rasmussen LS. Defining postoperative cognitive dysfunction. *Eur J Anaesthesiol.* 1998;15(6):761-4. doi:10.1097/00003643-199811000-00026
- Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20(2):315-30. doi: 10.1016/j.bpa.2005.10.011..
- Valentin LSV, Pereira VFA, Pietrobon RS et al. Effects of single low dose of dexamethasone before noncardiac and nonneurologic surgery and general anesthesia on postoperative cognitive dysfunction-a phase iii double blind, randomized clinical trial. *PLoS One.* 2016; 6;11(5):e0152308. doi: 10.1371/journal.pone.0152308.
- Grape S, Ravussin P, Rossi A, Kern C, Steiner LA. Postoperative cognitive Dysfunction. *Trends in Anaesthesia and Critical Care.* 2012;2(3):98-103. doi:10.1016/j.tacc.2012.02.002
- Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An update on postoperative cognitive dysfunction. *Advances in anesthesia.* 2010;28(1):269-84. doi: 10.1016/j.aan.2010.09.003
- Rasmussen LS, Siersma VD. Postoperative cognitive dysfunction: true deterioration versus random variation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(9):1137-43. doi:10.1111/j.1399-6576.2004.00502.x
- Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Methodological issues of postoperative cognitive dysfunction research. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;14(2):119-22. doi:10.1177/1089253210371520
- Gold S, Forryan S. Postoperative cognitive decline: a current problem with a difficult future. *Trends in Anaesthesia and Critical Care.* 2019(24):49-58. doi:10.1016/j.tacc.2018.04.002
- Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, et al. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology.* 2002;96(6):1351-7. doi:10.1097/00000542-200206000-00014
- Rivero TS, Querino EHG, Starling-Alves I. Videogame: seu impacto na atenção, percepção e funções executivas. *Revista Neuropsicologia Latinoamericana.* 2012;4:38-52. https://www.neuropsicolatina.org/index.php/Neuropsicologia_Latinoamericana/article/view/109 [accessed 16 Aug 2020].

20. Ballesteros S, Prieto A, Mayas J, Toril P, Pita C, Ponce de León L, et al. Brain training with non-action video games enhances aspects of cognition in older adults: a randomized controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014;6:277. doi:10.3389/fnagi.2014.00277
21. Merabet LB, Connors EC, Halko MA, Sanchez J. Teaching the blind to find their way by playing video games. *PLoS One*. 2012;7(9):e44958. doi:10.1371/journal.pone.0044958
22. Ballesteros S, Mayas J, Prieto A, Toril P, Pita C, Laura PdL, et al. A randomized controlled trial of brain training with non-action video games in older adults: results of the 3-month follow-up. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:45. doi:10.3389/fnagi.2015.00045
23. Green CS, Bavelier D. Learning, attentional control, and action video games. *Curr Biol*. 2012;22(6):R197-206. doi:10.1016/j.cub.2012.02.012
24. Unsworth N, Redick TS, McMillan BD, Hambrick DZ, Kane MJ, Engle RW. Is playing video games related to cognitive abilities? *Psychol Sci*. 2015;26(6):759-74. doi:10.1177/0956797615570367
25. Valentin LSS, Pereira VFA. Digital Game: A scale to evaluate the perioperative cognitive function (Mentalplus). *International Journal of latest research in science and technology*. 2017;6(1):28-31. https://www.mnkjournals.com/journal/ijlrst/Article.php?paper_id=10705 [accessed 16 Aug 2020].
26. Berger M, Terrando N, Smith SK, Browndyke JN, Newman MF, Mathew JP. Neurocognitive Function after Cardiac Surgery: From Phenotypes to Mechanisms. *Anesthesiology* 2018; 129(4): 829-851. doi: 10.1097/ALN.0000000000002194
27. Pereira VFA, Valentin LSS. The MentalPlus(R) digital game might be an accessible open source tool to evaluate cognitive dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive patients: a pilot exploratory study. *Int J Hypertens*. 2018;6028534. doi:10.1155/2018/6028534
28. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(3):275-89. doi:10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x
29. Gullich I, Ramos AB, Zan TRA, Scherer C, Mendoza-Sassi RA. (2013). Prevalence of anxiety in patients admitted to a university hospital in southern Brazil and associated factors. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2013; 16(3): 644-657. doi.org/10.1590/S1415-790X2013000300009
30. [Kiyohara LY, Kayano LK, Oliveira LM, Yamamoto MU, Inagaki MM, Ogawa NY, Gonzales PESH, Mandelbaum R, Okubo ST, Watanuki T, Vieira JE. (2004). Surgery information reduces anxiety in the pre-operative period. *Revista do Hospital das Clínicas*, 2004; 59(2): 51-56. doi.org/10.1590/S0041-87812004000200001]
31. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. 3rd ed. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O, eds. Oxford University Press; 2006.
32. Radtke FM, Franck M, Papkalla N, et al. Postoperative cognitive dysfunction: computerized and conventional tests showed only moderate inter-rater reliability. *J Anesth*. 2010; 24(4): 518-525 doi:10.1007/s00540-010-0952-z
33. Hughes CG, Bonczyk CS, Culley DJ, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Postoperative Delirium Prevention. *Anesth Analg*. 2020;130(6):1572-1590 doi:10.1213/ANE.0000000000004641
34. Luria AR. *Fundamentos de Neuropsicologia*. 1 ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 1981. 347 p.
35. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Sierma VD, Vila P, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(3):260-6. doi: 10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x.
36. Borm GF, Fransen J, Lemmens, WAJG. A simple sample size formula for analysis of covariance in randomized clinical trials. *Journal of Clinical Epidemiology* 2007;60:1234-1238. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.02.006.