



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:
05/03/2023

Data de Aceite:
28/03/2025

Data de Publicação:
15/04/2025

***Autor correspondente:**

LGustavo Henrique Alves de Barros, estudante de medicina, Avenida Cel. Alfredo Custódio de Paula, 320 - CEP 37553-068 - Pouso Alegre, MG.
Dados de contato: (35) 98818-4669; gu.henrique132003@gmail.com

Citação:

BARROS,G.H.A et al. Biomarcadores na predição de disfunção cognitiva pós-cirurgia cardíaca: evidências atuais e perspectivas futuras. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 6, n. 2, 2025. <https://doi.org/10.51161/integrar/rem/4579>

DOI: 10.51161/integrar/rem/4579

Editora Integrar© 2025.

Todos os direitos reservados.

BIOMARCADORES NA PREDIÇÃO DE DISFUNÇÃO COGNITIVA PÓS-CIRURGIA CARDÍACA: EVIDÊNCIAS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Gustavo Henrique Alves de Barros^a, Lara Campos Furtado de Souza^a, Livia Coelho Gomes^a, Giovana Ragi Baldoni Barbosa^b.

^a Curso de Medicina, Universidade do Vale do Sapucaí. Avenida Cel. Alfredo Custódio de Paula, 320 - CEP 37553-068 - Pouso Alegre, MG.

^b Curso de Medicina, Universidade Federal de Alfenas. Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Centro - CEP 37130-001 - Alfenas, MG.

RESUMO

Introdução: A disfunção cognitiva pós-cirurgia cardíaca (DCPO cardíaca) é uma complicação frequente, com impactos adversos na recuperação e qualidade de vida dos pacientes. Biomarcadores têm sido explorados como ferramentas promissoras para prever essa condição, possibilitando abordagens preventivas e terapêuticas mais eficazes. **Objetivo:** Examinar as evidências atuais sobre o uso de biomarcadores na predição da DCPO cardíaca, avaliando sua aplicabilidade clínica e perspectivas futuras. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão integrativa na base de dados PubMed, utilizando os descritores MeSH “Postoperative Cognitive Complications”, “Cardiac Surgical Procedures”, “Biomarkers” e “Risk Factors”, combinados por operadores booleanos. Incluíram-se estudos em inglês e português que investigaram biomarcadores associados à DCPO cardíaca, sua capacidade preditiva e relevância clínica. A seleção seguiu critérios rigorosos de inclusão e exclusão, resultando na análise qualitativa de 15 estudos, dos 121 inicialmente identificados. **Resultados:** Diversos biomarcadores demonstraram potencial na predição da DCPO cardíaca, incluindo a proteína S100B, a enolase específica de neurônios (NSE), a proteína glial fibrilar ácida (GFAP), o neurofilamento leve (NfL) e a tau fosforilada (p-tau181). Ademais, citocinas como IL-2 e TNF- α foram associadas à neuroinflamação e ao déficit cognitivo. **Conclusão:** A identificação de biomarcadores confiáveis pode contribuir significativamente para a estratificação de risco e intervenções precoces na DCPO cardíaca. No entanto, desafios como a padronização dos testes e a validação clínica ainda limitam sua implementação na prática médica. Estudos futuros devem integrar biomarcadores com técnicas de neuroimagem e inteligência

artificial para aprimorar a precisão preditiva e melhorar os desfechos pós-operatórios.

Palavras-chave: Complicações Cognitivas Pós-Operatórias; Procedimentos Cirúrgicos Cardíacos; Biomarcadores; Fatores de Risco.

ABSTRACT

Introduction: Post-cardiac surgery cognitive dysfunction (cardiac POCD) is a frequent complication with adverse impacts on patient recovery and quality of life. Biomarkers have been explored as promising tools for predicting this condition, enabling more effective preventive and therapeutic approaches. **Objective:** To review current evidence on the use of biomarkers in predicting cardiac POCD, assessing their clinical applicability and future perspectives. **Methodology:** An integrative review was conducted using the PubMed database, employing the MeSH descriptors “Postoperative Cognitive Complications,” “Cardiac Surgical Procedures,” “Biomarkers,” and “Risk Factors,” combined with Boolean operators. Studies in English and Portuguese investigating biomarkers associated with cardiac POCD, their predictive capacity, and clinical relevance were included. A rigorous selection process based on inclusion and exclusion criteria resulted in the qualitative analysis of 15 studies out of the 121 initially identified. **Results:** Several biomarkers demonstrated potential in predicting cardiac POCD, including S100B protein, neuron-specific enolase (NSE), glial fibrillary acidic protein (GFAP), neurofilament light (NfL), and phosphorylated tau (p-tau181). Additionally, cytokines such as IL-2 and TNF- α were associated with neuroinflammation and cognitive impairment. **Conclusion:** The identification of reliable biomarkers may significantly contribute to risk stratification and early interventions for cardiac POCD. However, challenges such as test standardization and clinical validation still limit their implementation in medical practice. Future studies should integrate biomarkers with neuroimaging techniques and artificial intelligence to enhance predictive accuracy and improve postoperative outcomes.

Keywords: Postoperative Cognitive Complications; Cardiac Surgical Procedures; Biomarkers; Risk Factors.

INTRODUÇÃO

A disfunção cognitiva pós-operatória cardíaca (DCPO cardíaca) é uma complicação relevante que acomete pacientes submetidos a cirurgias cardíacas, especialmente aquelas que envolvem circulação extracorpórea. Essa condição se manifesta por déficits em funções cognitivas como memória, atenção, linguagem e raciocínio, podendo variar desde comprometimentos leves até quadros graves, como acidentes vasculares cerebrais (AVCs). A prevalência da DCPO cardíaca é ampla, estimando-se que entre 20% e 83% dos pacientes apresentem algum nível de disfunção cognitiva após a cirurgia, com persistência dos sintomas em até 30% dos casos após um ano da intervenção. Além de impactar negativamente a recuperação funcional e a qualidade de vida, a DCPO também está associada a um aumento da morbidade e mortalidade, além de gerar custos elevados para os sistemas de saúde (LO et al., 2024; MARTIN et al., 2008; YUAN & LIN, 2019).

A ocorrência da DCPO é mais frequente em idosos e tem relação com fatores como idade avançada e instabilidade hemodinâmica durante o período perioperatório. Estudos indicam que até metade dos pacientes pode apresentar algum grau de comprometimento cognitivo após a cirurgia, sendo que, em aproximadamente 30% dos casos, as alterações persistem por um ano ou mais (LO et al., 2024). Essas dificuldades cognitivas comprometem significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados e elevam os índices de morbidade e mortalidade (RITO, 2024). Assim, a DCPO cardíaca representa um

desafio clínico importante, exigindo estratégias eficazes para seu manejo perioperatório e acompanhamento pós-cirúrgico, a fim de minimizar seus efeitos adversos.

Os mecanismos fisiopatológicos que levam à DCPO cardíaca envolvem processos como neuroinflamação, estresse oxidativo e disfunção da barreira hematoencefálica. A neuroinflamação ocorre devido à ativação das células gliais e à liberação de citocinas pró-inflamatórias, afetando a função neuronal. O estresse oxidativo, por sua vez, resulta do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e as defesas antioxidantes do organismo, podendo causar danos irreversíveis às células nervosas. Além disso, alterações na barreira hematoencefálica permitem a entrada de substâncias neurotóxicas no sistema nervoso central, agravando a lesão neuronal (LO et al., 2024).

Nesse contexto, os biomarcadores surgem como ferramentas promissoras para a predição e o acompanhamento da DCPO cardíaca. A detecção de biomarcadores específicos pode viabilizar a estratificação de risco, o diagnóstico precoce e a implementação de estratégias terapêuticas personalizadas (LO et al., 2024). Entre os principais biomarcadores estudados, destacam-se aqueles associados à neuroinflamação, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , além de marcadores relacionados ao estresse oxidativo e ao dano neuronal (SOUZA et al., 2023). No entanto, a falta de padronização e validação clínica desses marcadores ainda representa um obstáculo para sua utilização rotineira na prática médica, evidenciando a necessidade de mais pesquisas para consolidar seu uso (RITO, 2024; GREAVES et al., 2020).

Os avanços na pesquisa sobre biomarcadores demonstram seu potencial na avaliação da função cognitiva no período pós-operatório, incluindo o uso de exames laboratoriais e técnicas de neuroimagem para detectar alterações estruturais e funcionais no cérebro. No entanto, desafios como a padronização dos testes, a ampliação das amostras populacionais estudadas e a incorporação desses achados em diretrizes clínicas ainda precisam ser superados (GREAVES et al., 2020). Pesquisas futuras devem explorar novas abordagens, como a criação de painéis combinados de biomarcadores e o uso de inteligência artificial para aprimorar a precisão na predição da DCPO (YUAN & LIN, 2019).

Diante desse cenário, este estudo busca investigar o papel dos biomarcadores na predição da DCPO cardíaca, analisando suas vias fisiopatológicas e suas implicações clínicas para a estratificação de risco, o monitoramento da recuperação e o desenvolvimento de estratégias preventivas. A identificação de biomarcadores confiáveis poderá contribuir significativamente para otimizar o manejo pós-operatório, reduzir os impactos da DCPO cardíaca e proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes submetidos a cirurgias cardíacas (LO et al., 2024).

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada no período de janeiro a fevereiro de 2025, por meio de pesquisa na base de dados PubMed. A pesquisa seguiu a estrutura PICO, conforme apresentado na Tabela 1, para garantir uma abordagem sistemática e focada no objetivo do estudo.

Tabela 1 – Definição da estratégia PICO

| Componente PICO | Descrição |
|-----------------|---|
| P (Paciente) | Pacientes submetidos a procedimentos cardíacos que apresentaram disfunção cognitiva pós-operatória. |

| | |
|-----------------|--|
| I (Intervenção) | Identificação e avaliação de biomarcadores associados à disfunção cognitiva pós-cirúrgica. |
| C (Comparação) | Comparação entre os biomarcadores identificados e fatores de risco clínicos, como comorbidades, idade e tipo de cirurgia, ou com outros biomarcadores. |
| O (Desfecho) | Identificação dos biomarcadores preditivos da disfunção cognitiva pós-cirúrgica e avaliação da eficácia desses biomarcadores na predição da condição. |

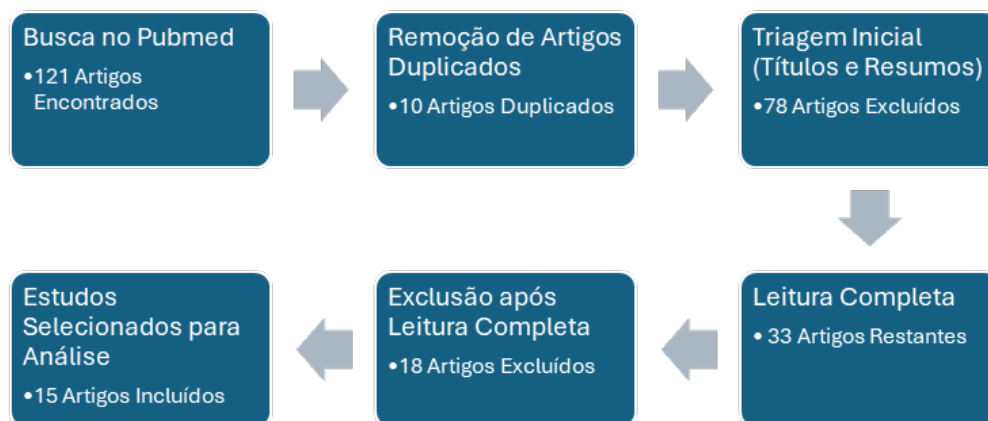
Fonte: Adaptado de SANTOS et al., 2007.

Os descritores MeSH empregados na busca foram “Postoperative Cognitive Complications”, “Cardiac Surgical Procedures”, “Biomarkers” e “Risk Factors”, combinados por meio de operadores booleanos (AND e OR). A pesquisa inicial identificou 121 artigos, que foram submetidos aos critérios de seleção. Foram incluídos estudos que investigaram biomarcadores como preditores da disfunção cognitiva pós-cirurgia cardíaca, abrangendo pesquisas observacionais (coorte e caso-controle), ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises. Apenas publicações disponíveis na íntegra em inglês e português foram consideradas.

Foram excluídos artigos que se restringiam a modelos animais ou estudos in vitro, assim como relatos de caso, séries de casos, revisões narrativas, estudos duplicados e aqueles que não abordavam diretamente a relação entre biomarcadores e DCPO cardíaca. Após a remoção de 10 artigos duplicados, realizou-se uma triagem inicial baseada nos títulos e resumos, o que levou à exclusão de 78 estudos que não atendiam aos critérios de inclusão.

Restaram 33 artigos para leitura integral, dos quais 18 foram descartados por não cumprirem todos os critérios estabelecidos ou por apresentarem alto risco de viés, conforme avaliação pela Cochrane Risk of Bias Tool e pela Newcastle-Ottawa Scale. Dessa forma, 15 estudos foram selecionados para análise qualitativa. A representação do processo de seleção dos estudos pode ser visualizada na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos



Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

A extração dos dados foi conduzida de forma independente por dois revisores, que coletaram informações sobre as características dos estudos, biomarcadores analisados, metodologias empregadas, principais resultados, fatores de risco associados e implicações clínicas. Os achados foram organizados em categorias temáticas, contemplando biomarcadores preditivos da disfunção cognitiva pós-cirurgia

cardíaca e suas vias fisiopatológicas, incluindo neuroinflamação, estresse oxidativo e disfunção da barreira hematoencefálica. Também foram avaliados os métodos de detecção utilizados e a eficácia preditiva desses biomarcadores, além de sua correlação com fatores clínicos, como presença de comorbidades, uso de múltiplos fármacos e variáveis perioperatórias. As implicações clínicas foram exploradas, enfatizando o potencial desses biomarcadores na estratificação de risco, no acompanhamento da recuperação cognitiva e no desenvolvimento de medidas preventivas.

A revisão reuniu e analisou criticamente as evidências disponíveis, destacando biomarcadores promissores e apontando suas limitações no contexto clínico. Os resultados foram interpretados à luz dos modelos fisiopatológicos da disfunção cognitiva pós-operatória, considerando aspectos neurobiológicos, inflamatórios e metabólicos que podem influenciar sua ocorrência. O estudo foi conduzido em conformidade com princípios éticos de pesquisa, garantindo a confidencialidade e a integridade das fontes utilizadas, sem envolvimento direto com dados primários de seres humanos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A DCPO cardíaca é uma complicação comum em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas, com impactos significativos na qualidade de vida. A identificação de biomarcadores capazes de prever o risco de DCPO cardíaca tem ganhado crescente destaque na literatura, oferecendo possibilidades para abordagens preventivas e terapêuticas mais eficazes.

Principais biomarcadores investigados

Entre os biomarcadores mais analisados, destacam-se a proteína S100B e a enolase específica de neurônios (NSE), ambas associadas à lesão neuronal e ao comprometimento cognitivo. A proteína S100B, liberada em resposta a danos neuronais, tem sido amplamente estudada como um possível preditor da DCPO cardíaca, com níveis elevados no pós-operatório correlacionados a déficits cognitivos (PLASCHKE et al., 2013; YUAN; LIN, 2019). No entanto, sua especificidade como marcador de disfunção cognitiva ainda é debatida, pois seus níveis podem ser influenciados por outros processos inflamatórios. Já a NSE também é utilizada na detecção de lesões neuronais, mas sua eficácia como biomarcador tem mostrado resultados inconsistentes, indicando a necessidade de pesquisas adicionais para confirmação clínica (ZALEŚKA-KOCIEŃKA et al., 2017; STAFFORD et al., 2024).

Além desses, biomarcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (CRP), interleucinas (IL-2 e TNF- α) e a proteína glial fibrilar ácida (GFAP), têm sido amplamente investigados devido à sua associação com processos inflamatórios perioperatórios e ao desenvolvimento de delirium pós-operatório, fator de risco relevante para a DCPO cardíaca (KAZMIERSKI et al., 2014; RABERI et al., 2023). A GFAP, em particular, tem sido reconhecida como um marcador significativo de neuroinflamação e lesão neuronal, contribuindo para a compreensão da fisiopatologia da DCPO (WIBERG et al., 2022). Outros biomarcadores de interesse incluem o neurofilamento leve (NfL) e a tau fosforilada (p-tau181), ambos associados a processos neurodegenerativos desencadeados por procedimentos cirúrgicos cardíacos (SADLONOVA et al., 2022; WIBERG et al., 2022).

Ainda, biomarcadores emergentes, como a β 2-microglobulina (β 2M) e o fator neurotrófico derivado de células gliais (GDNF), vêm sendo investigados. O aumento nos níveis de β 2M tem sido correlacionado ao declínio cognitivo, enquanto concentrações reduzidas de GDNF estão associadas a uma maior incidência

de DCPO cardíaca (DUAN et al., 2018; ZAŁĘSKA-KOCIEŹKA et al., 2017).

Mecanismos fisiopatológicos e relevância clínica

Os biomarcadores estudados refletem os principais mecanismos fisiopatológicos subjacentes à DCPO cardíaca, incluindo neuroinflamação, estresse oxidativo e disfunção da barreira hematoencefálica. A neuroinflamação desempenha um papel central na progressão da DCPO, sendo impulsionada pela liberação de mediadores inflamatórios, como IL-2 e TNF- α . Estudos indicam que níveis elevados desses biomarcadores estão associados a uma maior incidência de delirium e DCPO cardíaca, especialmente em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (KAZMIERSKI et al., 2014). O aumento na resposta inflamatória pode comprometer a homeostase neuronal, levando à ativação glial e à neurotoxicidade.

Além disso, o estresse oxidativo, resultante do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e os mecanismos antioxidantes, contribui para danos celulares e processos neurodegenerativos. Biomarcadores como β 2M e BFABP têm sido associados a esses mecanismos patológicos (ZAŁĘSKA-KOCIEŹKA et al., 2017; KOK et al., 2016).

Outro fator crítico na fisiopatologia da DCPO é a disfunção da barreira hematoencefálica, que facilita a entrada de substâncias tóxicas e mediadores inflamatórios no sistema nervoso central, agravando a lesão neuronal. Biomarcadores como p-tau181 e NfL podem auxiliar na identificação de pacientes com maior risco de desenvolver a DCPO, uma vez que estão diretamente relacionados à neurodegeneração e ao comprometimento da integridade da barreira hematoencefálica (SADLONOVA et al., 2022).

Uma síntese dos principais biomarcadores investigados e seus mecanismos fisiopatológicos na DCPO cardíaca está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 - Principais biomarcadores e seus mecanismos fisiopatológicos na DCPO Cardíaca

| Biomarcador | Mecanismo Relacionado |
|---------------------|---|
| S100B | Dano neuronal, inflamação. |
| NSE | Lesão neuronal. |
| IL-2, TNF- α | Neuroinflamação. |
| GFAP | Ativação astrocitária, neuroinflamação. |
| β 2M | Estresse oxidativo. |
| BFABP | Estresse oxidativo, dano neuronal. |
| PfHb | Lise celular, ativação inflamatória. |
| p-tau181, NfL | Neurodegeneração. |

Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

Aplicabilidade clínica e desafios

A introdução de biomarcadores na prática clínica enfrenta diversos obstáculos, incluindo custos elevados, limitações operacionais e a ausência de diretrizes padronizadas. A necessidade de equipamentos específicos e protocolos laboratoriais complexos pode dificultar a aplicação em larga escala. No entanto, alguns biomarcadores, como S100B e CRP, apresentam potencial para rápida integração clínica, oferecendo alternativas viáveis para a detecção precoce e o monitoramento da DCPO cardíaca (WIBERG et al., 2022; STAFFORD et al., 2024).

Limitações dos estudos e perspectivas futuras

Apesar dos avanços na pesquisa sobre biomarcadores, ainda existem desafios metodológicos

significativos. A variabilidade nos métodos de coleta e análise, bem como a falta de uniformidade nos critérios diagnósticos da DCPO, são limitações frequentes nos estudos analisados (WESTABY et al., 2001). Além disso, fatores perioperatórios, como o tempo de circulação extracorpórea e o uso de determinados anestésicos, têm sido estudados, mas ainda carecem de evidências consistentes para comprovar sua influência direta na DCPO cardíaca (KAZMIERSKI et al., 2014). Por fim, outro aspecto que demanda mais investigação é a interação entre polifarmácia e biomarcadores, pois a influência dos medicamentos nas vias fisiopatológicas da DCPO ainda não está totalmente esclarecida (SCHLAKE et al., 2024).

Para avançar nesse campo, há uma necessidade urgente de estudos longitudinais com amostras mais amplas, que permitam uma compreensão mais detalhada da progressão da DCPO e a padronização do uso de biomarcadores na prática clínica. Além disso, o desenvolvimento de novas técnicas de neuroimagem, aliadas a biomarcadores baseados em proteômica e metabolômica, pode abrir caminhos promissores para o diagnóstico precoce e a implementação de estratégias terapêuticas mais eficazes, como intervenções anti-inflamatórias e antioxidantes. Tais abordagens podem contribuir para a redução da incidência de DCPO, especialmente em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos cardíacos (SADLONOVA et al., 2022; SCHLAKE et al., 2024).

CONCLUSÃO

A disfunção cognitiva pós-cirurgia cardíaca (DCPO cardíaca) continua sendo um desafio importante no contexto da medicina perioperatória, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes e os resultados clínicos. A identificação de biomarcadores confiáveis tem se mostrado uma estratégia promissora na predição e monitoramento dessa condição, permitindo uma estratificação de risco mais precisa e potencialmente facilitando intervenções terapêuticas mais precoces (LO et al., 2024; YUAN e LIN, 2019).

Dentre os biomarcadores mais investigados, destacam-se a proteína S100B, a enolase específica de neurônios (NSE) e marcadores inflamatórios como IL-2 e TNF- α , que estão fortemente associados ao desenvolvimento da DCPO cardíaca. Além disso, biomarcadores emergentes como o neurofilamento leve (NfL) e a tau fosforilada (p-tau181) apresentam um grande potencial diagnóstico, especialmente no que diz respeito à neurodegeneração pós-operatória. Outros biomarcadores, como a proteína glial fibrilar ácida (GFAP) e a β 2-microglobulina (β 2M), também têm mostrado associações significativas com processos neuroinflamatórios e estresse oxidativo, destacando a importância dessas moléculas na avaliação da DCPO cardíaca (GREAVES et al., 2020; WIBERG et al., 2022).

O progresso nas pesquisas sobre biomarcadores indica que esses compostos têm um potencial não apenas para o monitoramento da função cognitiva no pós-operatório, mas também para a identificação de pacientes mais suscetíveis à DCPO. O diagnóstico precoce poderia possibilitar intervenções específicas, como o uso de estratégias neuroprotetoras, controle mais rigoroso dos fatores perioperatórios e a criação de abordagens personalizadas para a reabilitação cognitiva (RITO, 2024).

Apesar dos avanços na identificação de biomarcadores, ainda existem desafios para a sua aplicação clínica, como a necessidade de padronizar as técnicas de análise, ampliar as amostras populacionais estudadas e integrar esses achados em protocolos clínicos. A variação metodológica entre os estudos e a falta de diretrizes bem estabelecidas dificultam a transição desses biomarcadores da pesquisa para a prática clínica. Fatores como polifarmácia, tempo de circulação extracorpórea e tipo de anestesia ainda precisam

ser investigados com mais profundidade para esclarecer seu impacto na DCPO cardíaca (SOUZA et al., 2023; SCHLAKE et al., 2024).

Estudos futuros devem focar em novas abordagens, como o desenvolvimento de painéis combinados de biomarcadores e a utilização de ferramentas de inteligência artificial para melhorar a precisão na predição da DCPO cardíaca. Além disso, a integração de biomarcadores com técnicas avançadas de neuroimagem e abordagens ômicas, como proteômica e metabolômica, pode proporcionar uma compreensão mais completa dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na DCPO cardíaca, ajudando no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes (KAZMIERSKI et al., 2014; SADLONOVA et al., 2022).

Portanto, o entendimento dos biomarcadores e seus mecanismos fisiopatológicos é fundamental para aprimorar o cuidado perioperatório, reduzir a incidência de DCPO e promover melhores resultados para os pacientes submetidos a cirurgias cardíacas (KAZMIERSKI et al., 2014; SADLONOVA et al., 2022). A continuidade das pesquisas nesta área será essencial para consolidar o uso de biomarcadores na prática clínica, permitindo um manejo mais eficaz e personalizado para esses pacientes.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- ARROWSMITH, J. E.; GROCCOTT, H. P.; REVES, J. G.; NEWMAN, M. F. Central nervous system complications of cardiac surgery. **British journal of anaesthesia**, v. 84, n. 3, p. 378–393, 2000. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bja.a013444.
- DUAN, X.; ZHU, T.; CHEN, C.; ZHANG, G.; ZHANG, J.; WANG, L.; ZHANG, L.; WANG, M.; WANG, X. Serum glial cell line-derived neurotrophic factor levels and postoperative cognitive dysfunction after surgery for rheumatic heart disease. **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v. 155, n. 3, p. 958–965.e1, 2018. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.07.073.
- GREAVES, D.; PSALTIS, P. J.; DAVIS, D. H. J.; ROSS, T. J.; GHEZZI, E. S.; LAMPIT, A.; SMITH, A. E.; KEAGE, H. A. D. Risk factors for delirium and cognitive decline following coronary artery bypass grafting surgery: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 22, p. e017275, 2020. DOI: 10.1161/JAHA.120.017275.
- KAZMIERSKI, J.; BANYS, A.; LATEK, J.; BOURKE, J.; JASZEWSKI, R. Raised IL-2 and TNF- α concentrations are associated with postoperative delirium in patients undergoing coronary-artery bypass graft surgery. **International psychogeriatrics**, v. 26, n. 5, p. 845–855, 2014. DOI: 10.1017/S1041610213002378.
- KOK, W. F.; KOERTS, J.; TUCHA, O.; SCHEEREN, T. W.; ABSALOM, A. R. Neuronal damage biomarkers in the identification of patients at risk of long-term postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. **Anaesthesia**, v. 72, n. 3, p. 359–369, 2017. DOI: 10.1111/anae.13712.
- LO, H. Z. et al. Contemporary incidence of cognitive impairment or dementia in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 54, n. 1, p. 52–66, 2025. DOI: 10.1159/000540450.
- MARTIN, J. F. V. et al. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, São José do Rio Preto, v. 23, n. 2, p. 245-255, 2008.

PLASCHKE, K. et al. The influence of preoperative serum anticholinergic activity and other risk factors for the development of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v. 145, n. 3, p. 805–811, 2013. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.043.

SADLONOVA, M. et al. Identification of risk factors for delirium, cognitive decline, and dementia after cardiac surgery (FINDERI-find delirium risk factors): a study protocol of a prospective observational study. **BMC cardiovascular disorders**, v. 22, n. 1, p. 299, 2022. DOI: 10.1186/s12872-022-02732-4.

SANTOS, C. M. da C.; PIMENTA, C. A. de M.; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508–511, 2007. DOI: 10.1590/S0104-11692007000300023.

SCHLAKE, K. et al. Butyrylcholinesterase activity in patients with postoperative delirium after cardiothoracic surgery or percutaneous valve replacement – an observational interdisciplinary cohort study. **BMC neurology**, v. 24, n. 1, p. 80, 2024. DOI: 10.1186/s12883-024-03580-9.

SILBERT, B. et al. Homocysteine and C-reactive protein are not markers of cognitive impairment in patients with major cardiovascular disease. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 25, n. 4, p. 309–316, 2008. DOI: 10.1159/000119105.

SOUZA, A. R.; LIMA, R. A.; LOPES-JÚNIOR, L. C. Biomarcadores associados à desfechos clínicos pós-cirurgia cardíaca em terapia intensiva pediátrica. **Acta Paul Enferm**, v. 34, p. eAPE00171, 2021.

WESTABY, S. et al. Is there a relationship between cognitive dysfunction and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass? **The Annals of thoracic surgery**, v. 71, n. 2, p. 667–672, 2001. DOI: 10.1016/s0003-4975(00)02405-x.

WIBERG, S. et al. Biomarkers of cerebral injury for prediction of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v. 36, n. 1, p. 125–132, 2022. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.05.016.

YAMAGUTI, T. et al. Marcadores de perfusão tecidual como preditores de desfechos adversos em pacientes com disfunção ventricular esquerda submetidos à revascularização miocárdica (bypass coronário). **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 121, n. 2, e20230247, mar. 2024.

ZAŁĘSKA-KOCIEĆKA, M. et al. Role of β 2-microglobulin in postoperative cognitive decline. **Biomarkers in medicine**, v. 11, n. 3, p. 245–253, 2017. DOI: 10.2217/bmm-2016-0274.

ZHOU, T. et al. Effects of isolated impaired fasting glucose on brain injury during cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. **Journal of Investigative Surgery**, v. 33, n. 4, p. 350–358, 2018. DOI: 10.1080/08941939.2018.1519049.