

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

ANDRÉ COELHO

**MINOCICLINA NA PREVENÇÃO DO DESENVOLVIMENTO
DE DELIRIUM EM PACIENTES INTERNADOS EM
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

**CRICIÚMA
JULHO DE 2022**

ANDRÉ COELHO

**MINOCICLINA NA PREVENÇÃO DO DESENVOLVIMENTO
DE DELIRIUM EM PACIENTES INTERNADOS EM
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Tese de doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde para obtenção do
título de Doutor em Ciências da
Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Dal
Pizzol

**CRICIÚMA
JULHO DE 2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

C672m Coelho, André.

Minociclina na prevenção do desenvolvimento de delirium em pacientes internados em unidade de terapia intensiva / André Coelho. - 2022.

57 p. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2022.

Orientação: Felipe Dal Pizzol.

1. Minociclina - Uso terapêutico. 2. Minociclina - Efeito fisiológico. 3. Delírio - Tratamento. 4. Delírio - Prevenção. 5. Unidade de terapia intensiva - Pacientes. I. Título.

CDD 23. ed. 615.1



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA - PROACAD
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria N° 609 de 14.03.2019

PARECER

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado de Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado) reuniram-se para realizar a arguição da Tese de **DOCTORADO** apresentada pelo candidato **ANDRÉ COELHO**, sob o título **“MINOCICLINA NA PREVENÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DE DELIRIUM EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA”** do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

Após haver analisado o referido trabalho e arguido o candidato, os membros são de parecer pela **“APROVAÇÃO”** da Tese.

Criciúma, SC, 22 de julho de 2022.

Profa. Dra. JAQUELINE DA SILVA GENEROSO
Membro Relator – UNESC

Profa. Dra. CRISTIANE RITTER
Membro Interno – UNESC

Profa. Dra. CRISTIANE DAMIANI TOMASI
Membro Externo – UNESC

Prof. Dr. ROGER WALZ
Membro Externo – UFSC

Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol
Orientador

Prof. Dr. Emilio Luiz Streck
Coordenador do PPGCS

RESUMO

Delirium é um distúrbio de consciência caracterizado por um início agudo e curso flutuante de funcionamento cognitivo prejudicado, de modo que a capacidade do paciente de receber, processar e armazenar informações é comprometida. Este distúrbio está associado a desfechos desfavoráveis em pacientes hospitalizados, incluindo maior tempo de internação, necessidade de institucionalização subsequente e maiores taxas de mortalidade. Pacientes em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) sob ventilação mecânica e idade mais avançada apresentam alto risco para o desenvolvimento de delirium devido a doenças de múltiplos sistemas agudos, comorbidades prévias, uso de medicamentos antipsicóticos e inúmeros outros fatores de risco. A minociclina é um antibiótico da classe das tetraciclinas, que tem apresentado resultados positivos em múltiplos trabalhos devido ao seu efeito anti-inflamatório. Em modelo com animais foi capaz de prevenir disfunção neuronal por antagonizar estímulos glutamatérgicos, reduzindo o influxo de cálcio iônico (Ca^{+2}) N-metil-d-Aspartato (NMDA) induzível, prevenindo assim a apoptose neuronal por inibição do citocromo C (CytC) mitocondrial. Deste modo o presente estudo avaliou o efeito da minociclina na prevenção do desenvolvimento do delirium em pacientes internados em UTI. Para isso o estudo contou com dois grupos, selecionados aleatoriamente, o grupo intervenção que recebeu 100 miligramas (mg) de minociclina 2 vezes ao dia e o grupo placebo que recebeu comprimido de igual aparência no mesmo intervalo de doses. A medicação ou placebo continuariam por 28 dias ou até a alta da UTI. O *delirium* foi diagnosticado pelo *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU), instrumento de avaliação aplicado duas vezes por dia. Os níveis de consciência foram definidos com a Escala de Agitação-Sedação de Richmond (RASS). Este estudo encontrou resultados importantes no uso da minociclina na prevenção do delirium em ambiente de UTI. Demonstra-se aqui uma redução relativa de 42% na incidência do delirium no grupo tratamento em relação ao grupo controle. Bem como uma redução relativa de 41% de óbito hospitalar no grupo tratamento. Quanto à duração dos episódios de delirium, o grupo placebo apresentou duração maior, sendo duas ou mais vezes o tempo de duração em relação ao grupo minociclina. Em conclusão, este trabalho demonstrou significância ao efeito preventivo ao *delirium* usando minociclina em pacientes UTI.

PALAVRAS-CHAVE: *Delirium*; Estado Confusional Agudo; Método de Avaliação Confusional; Minociclina; Prevenção; Unidade de Terapia Intensiva;

ABSTRACT

Delirium is a disorder of consciousness characterized by an acute onset and fluctuating course of impaired cognitive functioning, so that the patient's ability to receive, process, and store information is compromised. This disorder is associated with poor outcomes in hospitalized patients, including longer hospital stays, need for subsequent institutionalization, and higher mortality rates. Patients in the Intensive Care Unit (ICU) under mechanical ventilation and older age are at high risk for the development of delirium due to acute multiple system diseases, previous comorbidities, use of antipsychotic drugs and numerous other risk factors. Minocycline is an antibiotic of the tetracycline class, which has shown positive results in multiple studies due to its anti-inflammatory effect. In an animal model, it was able to prevent neuronal dysfunction by antagonizing glutamatergic stimuli, reducing the inducible ionic calcium (Ca^{+2}) N-methyl-d-Aspartate (NMDA) influx, thus preventing neuronal apoptosis by inhibiting mitochondrial cytochrome C (CytC). Thus, the present study evaluated the effect of minocycline in preventing the development of delirium in ICU patients. For this, the study had two groups, selected at random, the intervention group that received 100 milligrams (mg) of minocycline twice a day and the placebo group that received a tablet of the same appearance in the same dose range. The medication or placebo would continue for 28 days or until discharge from the ICU. Delirium was diagnosed using the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU), an assessment tool applied twice a day. Levels of consciousness were defined using the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). This study found important results in the use of minocycline in the prevention of delirium in the ICU environment. Here we demonstrate a relative reduction of 42% in the incidence of delirium in the treatment group compared to the control group. As well as a relative reduction of 41% of in-hospital death in the treatment group. Regarding the duration of delirium episodes, the placebo group had a longer duration, being two or more times the duration in relation to the minocycline group. In conclusion, this work demonstrated the significance of the delirium preventive effect using minocycline in ICU patients.

KEYWORDS: Acute Confusional State; Confusional Assessment Method. *Delirium*; Intensive care unit; Minocycline; Prevention;

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Manual CAM-ICU.....	15
Figura 2 - Metabolismo do triptofano sob ação da enzima IDO	17
Figura 3 - Estrutura química do cloridrato de minociclina e sítio inibitório da PARP-1, quelante de íons metálicos e antioxidante direto.....	20
Figura 4 - Fluxograma de distribuição de participantes	27

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Escala de Richmond de Agitação e Sedação (RASS)..... 15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Característica gerais da população	28
Tabela 2 - Desfechos primário e secundários.....	29
Tabela 3 - Incidência de delirium em subgrupos pré-especificados	30

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A1	Fenótipos Neuroprotetores A1
A2	Fenótipos Neurotóxicos A2
AChE	Acetilcolinesterase
AP – 1	Proteína De Ativação-1
ATF-2	Ativação Do Fator De Transcrição 2
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
C1q	Componente Do Complemento 1q
Ca ⁺²	Cálcio Iônico
Covid-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
COX-2	Ciclooxigenase-2
CytC	Citocromo C
D1	Dia 1
D2	Receptor Dopaminérgico D2
DAMP	Padrões Moleculares Associados a Danos
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DVA	Drogas Vasoativas
EAO	Espécies Ativas de Oxigênio
EEG	Eletroencefalograma
FA	Fibrilação Atrial
G	Gramas
H1	Receptor Histaminérgicos H1
H2	Receptor Histaminérgico H2
HMGB1	<i>High Mobility Group Box-1</i>
IDO	Indoleamina 2,3-Dioxigenase
IL -1 β	Interleucina-1 β
IL-6	Interleucina-6
INF	Interferon
INOS	Óxido Nítrico-Sintase Induzida
IRA	Injúria Renal Aguda
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LPS	Lipopolissacarídeo
M1	Micróglia Em Seu Estado Ativado Pró-Inflamatório
M2	Micróglia Em Seu Estado Anti-Inflamatório
MAPK	Proteína Quinase Ativada Por Mitógeno
MCP-1	Proteína Quimiotática De Monócitos-1
MG	Miligramas

MPTP	Poros de Transição da Permeabilidade Mitocondrial
NAD+	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Oxidada
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato
NF-K β	Fator Nuclear Kappa Beta
NMDA	N-Metil D-Aspartato
NO	Óxido Nítrico
Nur77	Fator De Crescimento de Nervo
PAMPs	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PARP-1	Poli(ADP-Ribose) Polimerase-1
PEP	Prontuário Eletrônico Do Paciente
PI3K	Fosfoinositídeo 3-Quinase
PO	Pós-Operatório
SAPS III	<i>Simplified Acute Physiology Score III</i>
SARS-Cov-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SD	<i>Sprague-Dawley</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SPSS	<i>Statistical Package For The Social Sciences</i>
STNFR	Receptores Solúveis do Fator de Necrose Tumoral
TCE	Traumatismo Cranioencefálico
TCLE	Termo de Consentimento Livre E Esclarecido
TLR4	<i>Toll-Like 4</i>
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UTI	Unidades de Terapia Intensiva
VM	Ventilação Mecânica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 ASPECTOS GERAIS.....	13
1.2 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DO DELIRIUM.....	16
1.3 MICRÓGLIA	17
1.4 MINOCICLINA	19
2 OBJETIVOS	22
2.1 OBJETIVO GERAL.....	22
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
3.1 LOCAL DO ESTUDO	23
3.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO	23
3.2.1 Critérios de inclusão.....	24
3.2.2 Critérios de exclusão	24
3.3 AMOSTRA	24
3.3.1 Grupos Intervenção e Controle.....	24
3.4 COLETA DE DADOS	25
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
3.6 DESFECHO	25
3.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	26
4 RESULTADO	27
5 DISCUSSÃO	31
6 CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	37
APÊNDICES	42
APÊNDICE A – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE	43
APÊNDICE B – TCLE (TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO).....	45
APENDICE C - TERMO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O FAMILIAR.....	47
APÊNDICE D - FICHAS DE COLETA DE DADOS.....	49
ANEXOS	52
ANEXO 01 – ÍNDICE DE CHARLSON.....	53
ANEXO 02 – SOFA.....	55
ANEXO 03 – SAPS 3	56

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS GERAIS

Delirium é um quadro sindrômico neuropsiquiátrico grave (Maldonado 2017; Yang et al., 2017; Wassenaar et al., 2018; Wilson et al., 2020), manifestado por déficit de atenção e outras alterações da cognição que podem levar a sintomas psicóticos de delírios e alucinações nos pacientes. Este distúrbio é caracterizado por início agudo e um curso flutuante de sua apresentação e gravidade. Sua apresentação varia desde uma lentificação de respostas ou redução severa na responsividade, até hipervigilância ou agitação grave, por alterações excitatórias neuronais (Brown, 2014; Grover et al., 2018; Kotfis et al., 2018; Tilouche et al., 2018; Wilson et al., 2020).

O *delirium* do tipo subsíndrome, ou subsindrômico, é usado para pacientes com algumas características do delirium, mas não preenchem todos os critérios para o diagnóstico. Outros tipos atribuídos também estão descritos conforme sua manifestação: hipotivo, hiperativo, misto e persistente (Maldonado 2017; Wassenaar et al., 2018; Wilson et al., 2020).

O uso de vários termos para referir uma disfunção mental aguda com comprometimento global em um contexto de doença médica resultou em um consenso, objetivando uma nomenclatura consistente, endossado por sociedades profissionais, que preconizaram o uso de dois termos: *delirium* e encefalopatia aguda (Slooter et al, 2020). Esta, por sua vez, não é uma síndrome, e sim um distúrbio cerebral de evolução rápida, horas ou dias, subjacente ao *delirium*, podendo se manifestar como *delirium*, ou coma (Oldham e Holloway, 2020).

Pacientes com quadros mórbidos sob distúrbios da função mental devem ser caracterizados quanto à característica aguda ou crônica, pois o *delirium* como hipótese é descartado, e não confundido com doenças crônicas, como demência, com perda de memória e habilidades intelectuais progressivas por períodos de meses ou anos (Kotfis et al., 2018a).

O *delirium* apresenta um tempo de duração variável. A maioria dos pacientes apresenta episódios por alguns dias, mas em até 20% dos acometidos a doença persiste por semanas ou meses (Wilson et al., 2020). Sua presença prolonga o tempo de internação, aumenta a incidência de danos cognitivos e de mortalidade (Aparanji et al, 2018; Grover et al., 2018; Wassenaar et al., 2018; Yang et al., 2017), além de elevar os custos de saúde. Nos Estados Unidos a estimativa do custo anual relacionado ao

delirium foi de até 152 bilhões de dólares (Jalleh et al., 2012; Maldonado 2017). Os efeitos adversos por longo tempo tornam o *delirium* uma questão de saúde pública (Louis et al., 2018). Associa-se a importante sofrimento de pacientes e cuidadores (Wilson et al., 2020).

A incidência de *delirium*, nos pacientes hospitalizados, varia entre 16% e 89% (Louis et al., 2018), e é maior em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), com mortalidade aumentada em duas a quatro vezes (Jalleh et al., 2012). Nas UTIs, está presente em até 80% dos doentes sob ventilação mecânica (Aparanji et al., 2018), sendo considerado preditor independente de piora cognitiva (Maldonado 2017). Em idosos internados, a incidência média varia entre 25% a 33% (Jalleh et al., 2012). Em pós-operatório (PO) de cirurgias cardíacas, ocorre com variações de 26% a 52% (Kotfis et al., 2018b), com trabalhos que demonstram variações de 10% até 73% (Kotfis et al., 2018b; Ritter et al., 2014). O distúrbio mais frequente nos pacientes com câncer avançado, chegando até 85% (Hui et al., 2018). Um estudo de revisão sistemática de UTI com pacientes ventilados e não-ventilados mecanicamente, apresentou prevalência combinada de 31,8% (Krewulak et al., 2018).

Em termos gerais, a apresentação do *delirium* associa-se a processos inflamatórios e oxidativos, alterações de neurotransmissores, aumento sérico de cortisol, dentre outros (Bronw, 2014). Vários são os fatores de risco associados ao estado confusional agudo (Soenke et al., 2018): idade avançada (Kotfis et al., 2018a; Kotfis et al., 2018b; Louis et al., 2018; Tilouche et al., 2018), estimando-se aumento de 10% de *delirium* para cada ano acima de 50 anos de idade (Maldonado et al., 2017); tempo de uso de suporte ventilatório mecânico invasivo; doença neuropsíquica prévia; injúria renal aguda (IRA) em PO; fibrilação atrial (FA) em PO (Kotfis et al., 2018a; Kotfis et al., 2018b); hipoxemia PO; etilismo e/ou adicção pré-existente; transfusão de hemocomponentes (Kotfis et al., 2018b); doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Kotfis et al., 2018b; Tilouche et al., 2018); histórico de tabagismo; internação prolongada; internação em isolamento hospitalar (Louis et al., 2018); PO de cirurgias complexas; distúrbios eletrolíticos; alterações metabólicas; hipotensão; seps; dor; uso de opióides (Kotfis et al., 2018a), benzodiazepínicos (Louis et al., 2018), anticolinérgicos, esteroides e sedação (Tilouche et al., 2018; Kotfis et al., 2018a).

Medidas farmacológicas possíveis tem sido empregada para reduzir fatores de risco relacionados ao *delirium*, bem como estratégias não-medicamentosas que evidenciam possíveis resultados positivos na prevenção, o que as tornam aliadas importantes. À exemplo da abordagem não farmacológica, medidas que estimulam a mobilização precoce e a

fisioterapia respiratória demonstraram correlação significativa em reduzir a incidência do delirium (Hight et al., 2018). Das manifestações clínicas, a forma hipoativa alcança 44% dos casos (Aparanji et al, 2018), com prevalência pouco menor em sua forma hiperativa, sendo menos comum a apresentação do quadro confusional misto, que se caracteriza pela manifestação das formas hipoativa e hiperativa (Tilouche et al., 2018). UTIs que não utilizam um método diagnóstico do *delirium*, falham na identificação desta disfunção orgânica, ficando sem diagnóstico em torno de três-quartos dos pacientes (Grover et al., 2018).

Quadro 1 - Escala de Richmond de Agitação e Sedação (RASS)

Pontos	Classificação	Descrição
+4	Agressivo	Violento; perigoso.
+3	Muito agitado	Conduta agressiva; remoção de tubos ou cateteres.
+2	Agitado	Movimentos sem coordenação frequentes
+1	Inquieto	Ansioso, mas sem movimentos agressivos ou vigorosos.
0	Alerto, calmo	
-1	Sonolento	Não se encontra totalmente alerta, mas tem o despertar sustentado ao som da voz (> 10 seg).
-2	Sedação leve	Acorda rapidamente e faz contato visual com o som da voz (<10 seg).
-3	Sedação moderada	Movimento ou abertura dos olhos ao som da voz (mas sem contato visual).
-4	Sedação profunda	Não responde ao som da voz, mas movimenta ou abre os olhos com estimulação física.
-5	Incapaz de ser despertado	Não responde ao som da voz ou ao estímulo físico.

Fonte: Ely et al., (2001).

Figura 1 - Manual CAM-ICU

CAM-ICU – Características e Descrições	
Característica 1: Início agudo ou curso flutuante O paciente tem alguma mudança aguda no estado mental em relação ao que era antes? ou O paciente teve flutuação do estado mental nas últimas 24 horas?	Ausente Presente
Característica 2: Falta de atenção O paciente teve dificuldades em focar a atenção? Tal como evidenciado por teste de atenção: Leia em voz alta as seguintes letras: "S-A-V-E-A-H-A-R-T", e peça para o paciente apertar a sua mão apenas quando ouvir a letra "A". (3 ou + erros = Falta de atenção)	Ausente Presente
Característica 3: Pensamento desorganizado Existem sinais de pensamento desorganizado ou incoerente tal como evidenciado por respostas incorretas de A ou B? A. Questões (alternar conjunto A e conjunto B): (2 erros = pensamento desorganizado) Conjunto A 1. Uma pedra pode flutuar na água? 2. Existem peixes no mar? 3. Um quilo pesa mais do que dois quilos? 4. Pode-se usar um martelo para pesar uma agulha? ou B. Comandos - incapacidade de obedecer: (1 erro = pensamento desorganizado) Diga ao paciente: "Levante estes dedos" (o examinador levanta 2 dedos na frente do paciente); "Agora faça a mesma coisa com a outra mão" (o examinador não deve repetir o número de dedos); Se o paciente é incapaz de mover os dois braços, para a segunda parte peça para o paciente levantar um dedo a mais.	Ausente Presente
Característica 4: Nível de consciência alterado (RASS diferente de Zero = alteração de nível de consciência)	Ausente Presente
Presentes as características (1) + (2) +(3 ou 4) = delirium presente	

Fonte: Ely et al., 2001; Salluh and Vidal, (2007).

O método para diagnosticar *delirium* em ambientes de UTI mais utilizado, tanto em doentes ventilados, como não-ventilados mecanicamente, é o CAM-ICU (Boehm et al, 2016; Ely et al., 2003; Kotfis et al., 2018a). A aplicação prática deste método apresenta duas etapas. Primeira, gradação do nível de consciência (quadro 1). Segunda, determinação do conteúdo de consciência (Figura 2).

1.2 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DO DELIRIUM

A etiopatogênese do *delirium* ainda não está plenamente elucidada. Atualmente, a hipótese aceita da insuficiente integração dos sistemas neurotransmissores, estabelece como causa as alterações de um ou mais sistemas de atividade (hipo)colinérgica, (hiper)dopaminérgica, (hiper)noradrenérgica, (hiper)glutamatérgica e (hiper ou hipo) serotoninérgica (Maldonado et al., 2017; Ritter et al., 2014). O aumento da atividade glutamatérgica, por exemplo, levaria em aumento de entrada de cálcio na mitocôndria, causando a sua sobrecarga, com inativação dos complexos I e IV, e aumento da permeabilidade dos poros de transição, liberando citocromo-c da mitocôndria, incitando cascatas pró-apoptóticas das caspases (Rasola e Bernardi, 2011; Shultz e Zhong, 2017).

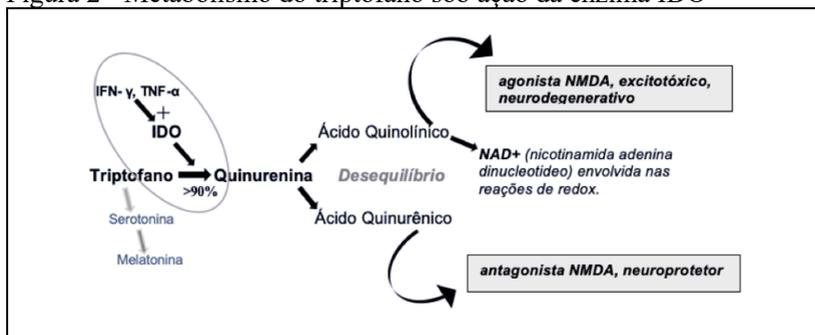
Durante uma enfermidade crítica, a ligação de mediadores inflamatórios com afinidades a receptores do endotélio vascular, afetam as funções orgânicas de forma diferencial a depender da gravidade da doença. As moléculas inflamatórias se ligam aos receptores de endotélio causando alterações nas moléculas de adesão endotelial, nas vias de sinalização e produção de óxido nítrico, provocando a morte das células endoteliais, estimulação inflamatória, perda das respostas vasomotoras, aumento da permeabilidade vascular, lesão microvascular e incapacidade de perfusão adequada de órgãos (Hughes et al., 2016).

Sugere-se, então, que a gênese do *delirium* está relacionada a um processo inflamatório sistêmico periférico provocado por mediadores pró-inflamatórios, como a interleucina-6 (IL-6), IL-1 β e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) (Linkaité et al., 2018), com consequente dano endotelial, levando à sua disfunção, bem como a quebra da barreira hematoencefálica, gerando assim sinais excitatórios para micróglia em nível de sistema nervoso central, que resultará em processos inflamatórios neurais por excitação microglial e podendo levar consequentemente à disfunção dos sistemas neurotransmissores (Ritter et al., 2014; Kotfis et al., 2018a; Danielski et al., 2018). Outra hipótese surgiu com a teoria da depleção do triptofano, um aminoácido essencial precursor da serotonina, que segue duas vias metabólicas, sendo uma delas a formação de

serotonina e melatonina, rota secundária, hipotetizada no desenvolvimento do *delirium* pela hipoatividade serotoninérgica, mas não sendo este processo reproduzido (Jonghe et al., 2012). E sim foi observado uma rota principal do metabolismo do triptofano, via quinurenina, sob ação da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) estimulada por citocinas pró-inflamatórias, como interferon gama (INF- γ) e TNF- α , levando à degradação aumentada do triptofano e desequilíbrio na formação dos metabólitos dos receptores N-Metil D-Aspartato (NMDA), terminando na formação de nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidada (NAD⁺), sugerindo este processo ter também importante papel na fisiopatologia do *delirium*, havendo correlação de acúmulo de agonistas NMDA, aumento da excitação neural e neurodegeneração (Jonghe et al., 2012; Dadvar et al., 2018) (Figura 3).

O uso de cortisol (hormônio do estresse) demonstrou associação com risco de delirium. A hipótese está na interferência do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que em idosos estaria sendo ativado. No estudo, a associação do nível do cortisol, IL-6 e uma família das proteínas ligantes de cálcio (S100B) sugere que as variáveis se correlacionem na patogênese do *delirium* (Colkesen et al, 2013; Munster et al., 2010).

Figura 2 - Metabolismo do triptofano sob ação da enzima IDO



Fonte: Jonghe et al., 2012; Dadvar et al., (2018).

1.3 MICRÓGLIA

Micróglia são células de defesa neural, de origem mesodérmica. Descritas como subgrupo de macrófagos específicas para o Sistema Nervoso Central (SNC) (Cobb e Cole, 2015), também chamadas de sentinelas do SNC (Taetzsch et al., 2015). Sob condições patológicas,

adquire estado ativado, gerando componentes de ação inflamatória, podendo ser responsável pela disfunção neuronal (Cobb e Cole, 2015).

Os receptores microglicais *toll-like 4* (TLR4), apresentam capacidade inata de reconhecimento dos padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) e padrões moleculares associados de danos (DAMPs) (Jalleh et al., 2012). Quando ativados promovem a expressão de ciclooxigenase-2 (COX-2), enzima indutora da produção de prostaglandinas, e de IL-1 β . Sugere-se que a IL-1 β tenha capacidade de inibir a transdução de sinais colinérgicos, predispondo ao surgimento dos sinais clínicos de *delirium*. Confirmando este mecanismo, pesquisadores encontraram melhora de padrão cognitivo em estudo com intervenção em ratos machos *Sprague-Dawley* (SD) pesando 210-250 gramas (g), ocorrendo a inibição dos receptores de IL-1 β (Nheikki et al., 1999).

Um estudo de coorte prospectivo, com pacientes criticamente doentes, correlacionou inflamação, dano endotelial central e *delirium*, mensurando a adiponectina, citocina anti-inflamatória e receptores solúveis do fator de necrose tumoral (STNFR) 1 e 2. Observou-se que a redução da adiponectina foi associada ao aumento do dano endotelial em nível de sistema nervoso central associado ao aumento dos STNFR 1 e 2, com piora do *delirium* (Ritter et al., 2014).

A micróglia em seu estado ativado pró-inflamatório (M1) produz mediadores inflamatórios, TNF α , IL-1 β , óxido nítrico-sintase induzida (iNOS), como também espécies ativas de oxigênio (EAO). A sequência de sinalização envolve de forma importante a família do fator nuclear Kappa B (NF- κ B) (Taetzsch et al., 2015). No estado anti-inflamatório (M2) ocorre a inibição da ativação pró-inflamatória (M1) e das funções citotóxicas. Esse estado M2 assume papel de neuroproteção e suporte trófico (Quick et al., 2017). Na micróglia em seu estado pró-inflamatório (M1), o tratamento com minociclina provocou diminuições específicas na expressão gênica pró-inflamatória e aumento concomitante na expressão gênica anti-inflamatória, dando credibilidade à teoria de diferentes fenótipos microglicais (M1 versus M2) (Quick et al., 2017).

Diversas vias inflamatórias intracelulares levam a ativação da micróglia (Tomasi et al., 2012), iniciando com o reconhecimento de PAMPs ou DAMPs, seguindo com a regulação das vias intracelulares realizada pela proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) p38 e pelo fosfoinosítideo 3-quinase (PI3K). A fosforilação da MAPK, resulta em ativação desta enzima quinase que fosforila fatores de transcrição nuclear pró-inflamatórios incluindo o NF- κ B, o TNF induzido por lipopolissacarídeo (LPS), o fator de crescimento de nervo (Nur77), a proteína de ativação-1 (AP-1), e ativação do fator de transcrição 2 (ATF-

2). Essa ativação induz o recrutamento, dentre outros, da proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), $\text{TNF}\alpha$, IL- 1β e IL-6. A ativação da MAPK p38 também leva ao aumento da expressão de iNOS e da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH), resultando na formação de NO e superóxidos capazes de danificar as membranas, proteínas e organelas celulares, finalizando com a morte celular (Shultz e Zhong, 2017).

1.4 MINOCICLINA

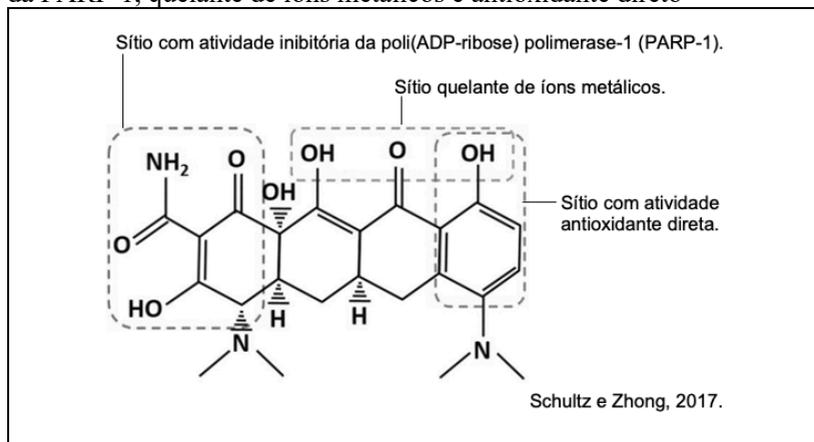
A minociclina é um antibiótico da classe das tetraciclinas, com ação anti-inflamatória (Nheikki et al., 1999; Zhang et al., 2014; Zhao et al., 2015). Estudos tem demonstrado vários mecanismos da minociclina a alteração dos processos inflamatórios, como na redução da expressão da COX-2 com consequente redução de prostaglandinas, redução também da enzima conversora de IL- 1β , reduzindo processos inflamatórios em nível de sistema nervoso. Capaz também de reduzir a iNOS, com redução da permeabilidade da barreira hematoencefálica. Prevenir a disfunção neuronal por antagonizar estímulos glutamatérgicos, reduzindo o influxo de Ca^{+2} NMDA induzível, com consequente queda do consumo de Ca^{+2} pelas mitocôndrias, prevenindo assim a apoptose neuronal por inibição do citocromo C mitocondrial (Shultz e Zhong, 2017).

Em estudo com ratos, modelo de sepse, foi observado que a minociclina interferiu na ativação das metaloproteinases encefálicas, correlacionando-se com menor dano endotelial da microcirculação do SNC, resposta observada na melhora funcional da barreira hematoencefálica. A inibição microglial foi demonstrada pelos achados de redução no dano oxidativo, menor inflamação e melhora cognitiva (Michels et al., 2015).

A minociclina usada em trabalho com camundongos submetidos a modelo estressor indutor de comportamento depressivo e ativação inflamatória, apresentou inibição da liberação pela micróglia e pelo neurônio de *high mobility group box-1* (HMGB1), uma proteína pró-inflamatória, o qual tem sido descrito ter papel importante no desenvolvimento de comportamento depressivo (Wang et al., 2020).

A minociclina, antimicrobiano originário da classe das tetraciclinas, tem sua apresentação como cloridrato, e sua estrutura química é apresentada abaixo (Figura 04).

Figura 3 - Estrutura química do cloridrato de minociclina e sítio inibitório da PARP-1, quelante de íons metálicos e antioxidante direto



Fonte: Schultz e Zhong, (2017).

A PARP-1 é uma enzima nuclear implicada no reparo de DNA em tecidos saudáveis, mas danos graves no DNA levam à ativação excessiva desta enzima, esgotando o NAD⁺, resultando em falha de energia pelo desacoplamento da transferência de elétrons na síntese de ATP. A inibição da atividade enzimática excessiva da PARP-1 pela minociclina, evidencia ação capaz de proteger a morte de células neuronais. O sítio quelante de Ca²⁺ podem reduzir a concentração de Ca²⁺ extracelular e, conseqüentemente reduzir o excesso de influxo de Ca²⁺ para dentro da mitocôndria. Este influxo excessivo de Ca²⁺ gera uma sobrecarga de Ca²⁺ leva ao desacoplamento da transferência de elétrons na síntese de ATP, e conseqüente falha de energia. Ocorre abertura do poro de transição da permeabilidade mitocondrial (mPTP) desencadeando a despolarização maciça das membranas. Resultando deficiência de ATP e liberação citosólica do CytC mitocondrial. Quando o CytC é liberado da mitocôndria, inicia cascatas de sinalização de caspases pró-apoptóticas, resultando em morte celular. O sítio antioxidante do cloridrato de minociclina apresenta uma estrutura em anel que pode atuar como um antioxidante fenólico para eliminar diretamente os radicais livres no microambiente pós-lesão celular (Shultz e Zhong, 2017).

Nas ações da minociclina, vem sendo evidenciado atividade neuroprotetora, anti-inflamatória, bem como efeito antidepressivo, além de inibitória na excitação microglial (Wang et al., 2020). Este fármaco surgiu em 1967, apresentava-se como antimicrobiano de longa ação, meia

vida de 16h. A dose para alcançar parâmetros séricos terapêuticos demonstrou-se ser de 100 miligramas (mg) a cada 12h, via de administração enteral, ou oral, com segurança para evitar efeitos indesejáveis com uso da dose em adultos. Demonstrou-se boa absorção gastrointestinal, em torno de 95%. Boa penetração e distribuição tecidual, sendo encontrado em vários tecidos, incluindo tecido nervoso (Schnappinger e Hillen, 1996).

Vários trabalhos vêm demonstrando consistência na segurança do uso da minociclina, que além de baixo custo e alta absorção gastrointestinal, descrevem as ações de inibição de mecanismos neuroinflamatórios que resultam em *delirium*. Comorbidade, esta, que está em alta incidência em ambientes de UTI, levando a aumento dos custos na saúde e comprometimento na qualidade de vida. Sugere-se assim, que a minociclina possa apresentar potencial de prevenção no desenvolvimento do delirium em pacientes internados em UTI. Dentre os pacientes estudados, em período de pandemia, encontra-se os portadores de *Coronavirus disease 2019* (Covid-19), grupo de pacientes classificados conforme critérios de inclusão, compondo um subgrupo de análise.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar o efeito da minociclina na prevenção do delirium em pacientes sob tratamento em Unidade de Terapia Intensiva.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito da minociclina na prevenção do desenvolvimento do delirium, bem como no tempo de duração e na mortalidade, em pacientes sob tratamento em Unidade de Terapia Intensiva, divididos em subgrupos específicos:
 - subgrupos com idade abaixo de 65 anos e igual ou acima de 65 anos;
 - subgrupo positivo e negativo para COVID-19;
 - gravidade dos subgrupos através do *Simplified Acute Physiology Score III* (SAPS III), com escores menor que 40, ou maior e igual a 40;
 - subgrupos ventilados e os não-ventilados mecanicamente.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 LOCAL DO ESTUDO

Este foi um estudo duplo-cego, placebo controlado, estratificado para maiores de 18 anos de idade, com randomização simples 1:1, realizado em ambientes de UTI de um hospital de alta complexidade do Extremo Sul Catarinense, da cidade de Criciúma. O estudo foi registrado na base *Clinical Trials* sob o número NCT 04219735.

3.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO

O recrutamento foi realizado em ambientes de UTI de um hospital de alta complexidade do Extremo Sul Catarinense, da cidade de Criciúma, por meio do Prontuário Eletrônico do Paciente (PEP). Diariamente os prontuários de cada UTI foram analisados através do sistema interno hospitalar (Sistema *Tasy*), para coletar possíveis participantes que preenchessem os critérios de inclusão. A análise do prontuário incluiu os seguintes critérios: motivo da admissão na UTI, histórico pessoal, comorbidades, medicações em uso, alergias reconhecidas, condições clínicas e subclínicas envolvidas. Dúvidas relacionadas à inclusão dos pacientes como tempo de internação, previsão de alta, interações medicamentosas e possíveis restrições foram retiradas com a equipe de UTI.

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar da pesquisa. Em caso de impossibilidade de tomada de decisão por parte do paciente, a equipe de pesquisa entrou em contato com o familiar registrado no prontuário do paciente (PEP). Tendo em vista a pandemia *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (Sars-CoV-2) que gerou mudanças no fluxo de visitas hospitalares, também foi prevista a coleta do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) por meio virtual. Esta se deu por meio de ligação telefônica para o familiar, conforme o contato registrado no PEP. No contato telefônico a pesquisa foi detalhada com ênfase em seus riscos e benefícios, e após foi solicitada a autorização do familiar. Em caso de aceite, o TCLE foi enviado para o familiar e solicitado que retornasse com o aceite por meio de mensagem de texto. Em situações em que houve possibilidade de visita familiar ao paciente, os pesquisadores abordaram o familiar pessoalmente.

3.2.1 Critérios de inclusão

Elegíveis para participação no estudo, todos os pacientes internados em ambiente de UTI de um hospital de alta complexidade do Extremo Sul Catarinense, da cidade de Criciúma, maiores de 18 anos, com previsão de permanência na UTI de pelo menos 2 dias estimada pelo intensivista atendente, e que aceitaram a participar do estudo mediante assinatura do TCLE pelo próprio paciente ou seu responsável.

3.2.2 Critérios de exclusão

Pacientes que apresentaram delirium ou condição neurológica aguda ou abuso de álcool por etilismo ativo previamente à inclusão; doença neuropsiquiatria crônica debilitante, como doença de *Parkinson*, demência; gestantes e nutrízes; pacientes com probabilidade de óbito incipiente (dois dias); pacientes com exclusiva abordagem paliativa; os que apresentaram (ou relataram) sinais alérgicos à minociclina; e pacientes com incapacidade do fornecimento do TCLE.

3.3 AMOSTRA

Pacientes elegíveis foram randomizados para receber minociclina ou placebo. A randomização foi realizada pela farmacêutica de pesquisa utilizando uma tabela de randomização simples e envelopes lacrados contendo o grupo do paciente. Pacientes foram alocados em cada um dos grupos numa proporção de 1:1. A farmacêutica não apresentou envolvimento no cuidado dos pacientes em ambiente de UTI, e ficou responsável por dispensar toda medicação necessária.

O tamanho de amostra foi baseado em uma incidência de delirium na população em estudo de 40% (placebo) e uma redução para uma incidência de 25% (minociclina), com poder de 80% e intervalo de confiança de 95%. Com estes parâmetros, a amostra calculada foi de 150 pacientes.

3.3.1 Grupos Intervenção e Controle

O grupo intervenção recebeu cloridrato de minociclina, na forma de cápsulas (cada cápsula apresentava 100mg do fármaco), na dose total de 200 mg ao dia, divididos em tomadas de 100 mg (01 cápsula) a cada 12 horas (h) pela via enteral, e o grupo placebo recebeu cápsula de igual aparência no mesmo intervalo de doses. A primeira dose foi feita dentro

das primeiras 24 horas de internação na UTI. Medicação ou placebo foi continuado por 28 dias ou até a alta da UTI.

3.4 COLETA DE DADOS

Dados demográficos, SAPS III, *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) no dia um da inclusão, índice de Charlson, se ventilado ou não mecanicamente, se usou drogas vaso ativas (DVA), tipo de internação clínica ou cirúrgica, doença psiquiátrica debilitante previa, informações relacionadas com o diagnóstico de admissão e diagnósticos prévios foram coletados em entrevista com paciente ou responsável legal ou através do prontuário do paciente.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados foi exportado para o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão =23.0, onde foram realizadas as análises estatísticas.

Após digitação dos dados, houve um procedimento de checagem em duplicata de uma amostra aleatória de 10% do total de pacientes incluídos. Comparações de variáveis categóricas foram feitas com os testes exato do *qui-quadrado*. As variáveis contínuas foram apresentadas na forma de média \pm desvio padrão ou de mediana (intervalo interquartil) e comparadas com o teste *t-Student* ou o teste *U de Mann-Whitney Rank-sum* conforme indicado pelo teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*. Para todas as análises, foi aceito como nível de significância estatística um p-valor $< 0,05$ bicaudado.

3.6 DESFECHO

O desfecho primário foi a incidência de delirium durante a internação na UTI. Desfechos secundários pré-especificados foram o número de dias com *delirium* durante a internação na UTI, duração da ventilação mecânica, tempo de internação na UTI e mortalidade hospitalar. A incidência de efeitos adversos foi monitorizada.

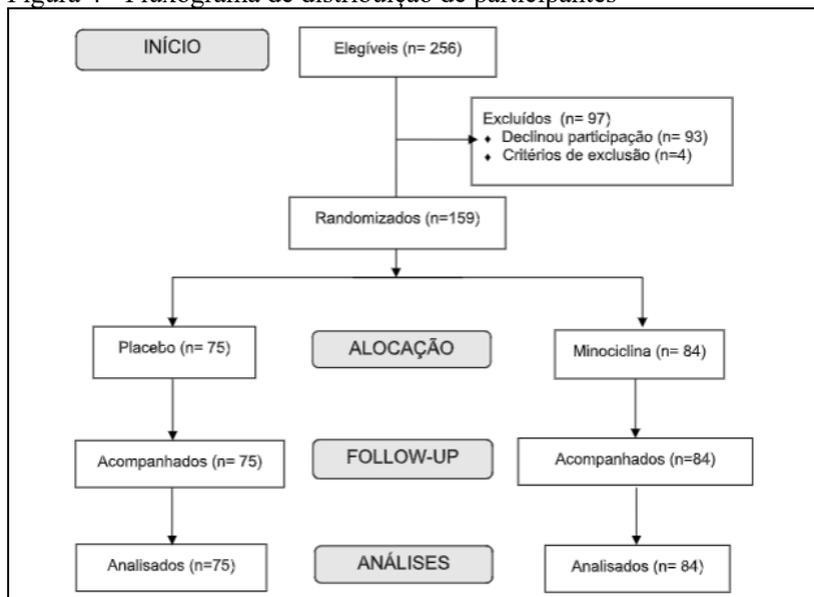
Delirium foi diagnosticado pelo método CAM-ICU aplicado três vezes por dia, uma vez cada turno, preferencialmente após despertar diário da sedação.

3.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi conduzido de acordo com protocolo embasado na ética e nos princípios morais, com origem na Declaração de Helsinki, revisão 2000 e todos os regulamentos locais cabíveis. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local sob o número **CAAE: 09144919.4.0000.0119**

4 RESULTADO

Figura 4 - Fluxograma de distribuição de participantes



Fonte: Elaborado pelo autor (2022) conforme recomendação CONSORT

A inclusão dos pacientes teve início dia 23 de abril de 2019, e término em 01 de novembro de 2021. Neste período, dos pacientes inicialmente triados, foram excluídos um total de 93 por motivos de recusa, impossibilidade de obtenção de TCLE, ou não completaram 2 dias na UTI. Ao final, o total de inclusos foi 159 participantes (Figura 05).

A Tabela 1 apresenta as características gerais dos dois grupos, o grupo que recebeu minociclina com 84 participantes, e o grupo que recebeu placebo com 75 participantes.

Em ambos os grupos a média de idade foi 61 anos; a internação médica foi de 65% e a cirúrgica 35%. No grupo placebo 46% eram masculinos, e no grupo minociclina, 59%. No grupo placebo 9% apresentavam doença psiquiátrica prévia não debilitante, no grupo minociclina 11%. No grupo placebo 29% apresentavam Covid-19, no grupo minociclina 30%. Ventilação Mecânica (VM) 43% no grupo placebo e 32% ventilados no grupo minociclina. Necessitaram de drogas vasoativas (DVA) 49% no grupo placebo, e 46% grupo minociclina. Necessitaram de sedação 45% no grupo placebo e 39% grupo minociclina.

De maneira geral as características dos grupos se assemelharam. Todos com presença quantitativamente semelhante de comorbidades, como observado pela média do índice de Charlson 4,3 e 3,7, respectivamente, para o grupo placebo e grupo minociclina (ANEXO 1) (Charlson et al, 1987).

Todos graves, com SAPS III acima de 40 (ANEXO 3). E no dia da admissão, observou-se semelhança da condição clínica, conforme pode ser visto no valor de SOFA total Dia 1 (D1) com médias de 3,5 e 3,2, respectivamente, para o grupo placebo e grupo minociclina (ANEXO 2).

Tabela 1 - Característica gerais da população

	Placebo (n=75)	Minociclina (n=84)
Idade, anos	61 (12)	61 (12)
Gênero, masculino	46 (61)	59 (70)
Doença psiquiátrica previa, sim	7 (9)	9 (11)
Tipo de internação		
Médica	49 (65)	55 (65)
Cirurgia eletiva	24 (32)	27 (32)
Cirurgia de urgência	2 (3)	2 (3)
Índice de Charlson	4.3 (2.2)	3.7 (2.4)
Ventilação mecânica, sim	32 (43)	27 (32)
COVID-19, sim	22 (29)	25 (30)
Necessidade de DVA, sim	37 (49)	39 (46)
Necessidade de sedação, sim	34 (45)	33 (39)
SAPS III	44 (18)	42 (13)
SOFA total D1	3.5 (3.3)	3.2 (2.8)

Fonte: elaborado pelo pesquisador, (2022).

*Variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio padrão.

*Variáveis categóricas são apresentadas como valores absolutos e percentagem.

A Tabela 2 apresenta os desfechos dos grupos placebo e minociclina.

A presença de delirium ocorreu em 35% do grupo placebo e 20% do grupo minociclina. A comparação entre estes grupos demonstrou que o

grupo que recebeu minociclina apresentou redução relativa da incidência de delirium de 42% em comparação ao grupo placebo ($p = 0,041$).

Em relação ao tempo do delirium, a mediana de duração para o grupo placebo foi de 1 dia, no grupo minociclina foi de zero dias, como observado. Houve uma diferença importante de tempo sob a condição de delirium, com significativa redução de duração para grupo minociclina em relação ao grupo placebo ($p = 0,032$).

O óbito hospitalar no grupo placebo foi de 39%, e no grupo minociclina 23%. Observa-se também aqui uma redução relativa da incidência de óbito hospitalar de 41% no grupo minociclina em relação ao placebo, com valor $p = 0,028$.

Em dias de internação, o grupo placebo apresentou uma mediana de 14,4 dias de duração, e o minociclina de 9 dias, não demonstrando diferença estatística. A mediana de dias sob ventilação mecânica foi de 6,5 para o grupo placebo e de 4 para o grupo minociclina, também sem demonstrar diferencial significante

Tabela 2 - Desfechos primário e secundários

	Placebo (n=75)	Minociclina (n=84)	Valor de p
Participante com delirium, sim	26 (35%)	17 (20%)	0.041
Dias em delirium	1 (0-2)	0 (0-0)	0.032
Dias em ventilação mecânica	6,5 (3-10)	4 (2-6)	0.15
Óbito hospitalar, sim	29 (39%)	19 (23%)	0.028
Dias de internação na UTI	14,4 (4-25)	9 (3-15)	0.62

Fonte: elaborado pelo pesquisador, (2022).

*Variáveis contínuas são apresentadas como mediana e intervalo interquartil

*Variáveis categóricas são apresentadas como valores absolutos e percentagem

A Tabela 3, apresenta a incidência de delirium em subgrupos da população estudada.

Observa-se que em idades menores que 65 anos, a incidência de delirium ocorreu em 26% grupo placebo e 14% no grupo tratamento, 47%

de incidência em idade de 65 anos ou mais no grupo placebo e 29% no grupo minociclina.

Em Covid-19 positivo, o grupo placebo apresentou 27% de incidência, enquanto o grupo minociclina foi de 4%, apresentando redução relativa da incidência de delirium de 85% para grupo minociclina em relação ao grupo placebo, valor $p = 0,02$.

Em Covid-19 negativo, a incidência no grupo placebo foi de 38%, e 27% no grupo minociclina.

Nos pacientes com SAPS III menor que 40, ou com escore 40 ou mais, não houve diferença entres os grupos placebo e minociclina. Também não houve diferença na incidência de delirium nos pacientes ventilados grupo placebo ou nos ventilados grupo minociclina; como nos não-ventilados mecanicamente do grupo placebo em relação grupo minociclina.

Tabela 3 - Incidência de delirium em subgrupos pré-especificados

	Placebo	Minociclina	Valor de p
Idade < 65	11 (26)	7 (14)	0.15
Idade >=65	15 (47)	10 (29)	0.14
COVID-19 positivo	6 (27)	1 (4)	0.02
COVID-19 negativo	20 (38)	16 (27)	0.23
SAPS III < 40	8 (24)	5 (12)	0.16
SAPS III >=40	18 (43)	12 (29)	0.17
Sem VM	9 (21)	7 (12)	0.24
Com VM	17 (53)	10 (37)	0.21

Fonte: elaborado pelo pesquisador, (2022).

*Dados apresentados como valores absolutos e percentagem

5 DISCUSSÃO

O *delirium* tem prevalência elevada em UTIs, com taxas de 50 a 70%, podendo chegar a 80% em pacientes que necessitam de ventilação mecânica (VM) (Aparanji et al, 2018; Krewulak et al., 2018). Os resultados encontrados aqui apontaram uma incidência geral de *delirium* de aproximadamente 35%, com efeito protetor significativo do uso preventivo de minociclina no paciente criticamente enfermo geral.

Delirium tem seu desenvolvimento por múltiplas causas, incluindo patologias agudas, uso ou retirada de drogas, cirurgias e trauma. A origem causal, em sua maioria, provém de alterações sistêmicas, mas causas neurológicas primárias, como acidente vascular cerebral, também são reconhecidas (Wilson et al., 2020). Desencadeado por estressores agudos como o traumatismo crânioencefálico (TCE), o acidente vascular cerebral (AVC) e o choque séptico, por exemplo, apresentando maior risco quando associados a fatores predisponentes como idade avançada, fragilidade e comprometimento cognitivo existente (Kotfis et al., 2018b; Louis et al., 2018; Persico et al., 2018; Tilouche et al., 2018).

A patogênese do *delirium* envolve mecanismos neurobiológicos distintos ou combinados e pesquisadores propuseram que uma via comum que pode estar envolvida com os vários fatores implicados na etiologia (Wilson et al., 2020). Os processos da falha da vulnerabilidade cerebral incluem os distúrbios na conectividade cerebral, alterações neuroinflamatórias e das células gliais, e disfunções vasculares (Tomasi et al., 2012; Wilson et al., 2020). A medida que a cognição basal diminui, o risco de *delirium* aumenta de forma linearmente (Wilson et al., 2020).

A demência e o envelhecimento, estão associados com a degeneração das conexões neurais colinérgicas e noradrenérgicas. Estas áreas específicas de neurodegeneração estão mais expostas ao dano quando micróglia e astrócitos, ativados por estímulo secundário, exacerbam suas respostas com conseqüente aumento da área inflamada (Hennessy et al., 2015). As micróglias, células do sistema imune inato do SNC, quando ativadas liberam moléculas pró-inflamatórias que incitam o processo de inflamação, que por sua vez pode levar ao dano do tecido cerebral, contribuindo assim na patogênese de vários distúrbios mentais (Zhang et al., 2021). Há um crescente conhecimento sobre o papel da neuroinflamação e sua ação moduladora em alguns processos neurodegenerativos tanto crônicos quanto agudos, e da ação protetora da minociclina nas células microgliais, por sua ação anti-inflamatória, antiapoptótica e antioxidante (Abraham et al, 2012; Zheng et al, 2019). Em estudo com animais, o uso precoce de minociclina em modelo

hipóxico-isquêmico encefálico mostrou redução na morte celular de oligodendrócitos e na perda de mielina. No entanto o uso após 3 a 10 dias do dano cerebral não trouxe este benefício (Celorrio et al., 2022).

As alterações vasculares por lesão endotelial da microcirculação neural, levam à má perfusão cerebral e à reatividade vascular, por interrupção do transporte de proteínas plasmáticas importantes para o cérebro, bem como a quebra de barreira hematoencefálica, com consequente potencial de interrupção no fornecimento de substrato necessário ao metabolismo neural (Ritter et al., 2014; Danielski et al., 2018). Estas alterações apresentam riscos potencializados na presença de má nutrição e desidratação, ou disfunção renal e/ou hepática pela alteração metabólica e de depuração às drogas e metabólitos neurotóxicos (Alagiakrishnan e Wiens, 2004).

O comprometimento da microcirculação ainda pode resultar em diminuição da perfusão cerebral e hipóxia tecidual, mesmo após a normalização da pressão arterial. Em alguns estudos o *delirium, per se*, pode levar à diminuição do fluxo sanguíneo cerebral em 30-50%. Os níveis de lactato no líquido cefalorraquidiano (LCR), relacionados à hipóxia tecidual, apresentaram-se elevados em pacientes com *delirium* (Taccone et al., 2010).

Estudo em modelo de sepse animal induzido por lipopolissacarídeo (LPS), disfunções microcirculatórias por dano endotelial, se apresentaram antes da ocorrência de hipoperfusão cerebral, com consequente neuroinflamação e disfunção dos sistemas neurotransmissores (Ritter et al., 2014; Wilson et al., 2020).

A inflamação periférica é um gatilho para desenvolvimento de delirium. Patologias sistêmicas compartilham vias inflamatórias, incluindo a ativação do receptor TLR4 em macrófagos teciduais por PAMPs, como LPS, ou por DAMPs, como HMGB1, e a liberação de mediadores inflamatórios podem se perpetuar interagindo diretamente com a vasculatura cerebral estimulando a secreção de mais mediadores do endotélio cerebral e células perivasculares (Wilson et al., 2020). A inflamação sistêmica grave, mediada e quantificada por citocinas circulantes (como IL-6, TNF e MCP1) ou proteínas de fase aguda (como proteína C reativa), está associada a um risco aumentado de delirium em adultos submetidos a cirurgias de grande porte ou que estão criticamente doentes (Linkaité et al., 2018; Ritter et al., 2014). Em pacientes menos graves, a persistência aumentada dos níveis de proteína C reativa foi associado a sintomas intensos de apatia (Avari et al., 2020; Eurelings, 2015).

O aumento dos níveis de proteína C reativa, ou aumento de receptores pró-inflamatórios do fator de necrose tumoral (TNF)- α foram associados a importantes sintomas negativos do humor (Avari et al., 2020; Eurelings, 2015; Ritter et al., 2014).

A ativação microglial foi associada ao delirium em estudo *post-mortem* incluindo pacientes que morreram de choque e insuficiência respiratória. Uma associação de IL-1 plasmática elevada com encefalopatia em pacientes com sepse e de IL-1 β elevada no LCR com delirium em pacientes com fratura de quadril fornece suporte para um possível efeito causador de IL-1 no delirium (Jalleh et al., 2012; Wilson et al., 2020).

A inflamação também pode contribuir para o delirium através da promoção da coagulação, comum na sepse. A hipercoagulação correlaciona-se com níveis reduzidos de proteína C-ativada ou aumentos no dímero-D e pode produzir efeitos que variam de autorregulação cerebral prejudicada, trombose e isquemia (Singer et al., 2016; Wilson et al., 2020).

Os astrócitos reativos estão envolvidos na doença inflamatória aguda e podem ser classificados nos fenótipos A1 e A2, que proporcionam efeitos neuroprotetores e neurotóxicos, respectivamente. A disfunção mitocondrial em astrócitos causou inflamação e morte neural, promovendo o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (Li et al., 2020). Quando ativada, a micróglia pode induzir esta transformação de fenótipo A1 para A2, pela liberação de IL-1 α , TNF e componente do complemento 1q (C1q) (Li et al., 2020; Ritter et al., 2014).

As drogas antipsicóticas, que funcionam em grande parte bloqueando os receptores de dopamina D2, têm sido usadas há muito tempo no tratamento do delirium. No entanto, os ensaios não mostraram benefício com vários agentes antipsicóticos, incluindo haloperidol, olanzapina ou ziprasidona, na prevenção ou tratamento do delirium (Agar et al., 2017; Girard et al., 2018). Os inibidores da acetilcolinesterase (AChE) não demonstraram reduzir a ocorrência, gravidade nem a duração do delirium em pacientes adultos criticamente enfermos (Carnahan et al., 2006). A clorpromazina, antagonista do receptor de dopamina D1 e D2, produziu uma inibição psicomotora marcante, e potencializou o padrão de lentificação do eletroencefalograma (EEG) (Itil e Fink, 1966). Anti-histamínicos de primeira geração (antagonistas dos receptores H1) têm efeitos sedativos bem descritos, diminuindo o estado de excitação cerebral, podendo levar ao delirium, documentado como efeito adverso dos antagonistas dos receptores H1 e H2 (Chazot et al., 2019).

Durante o estresse, a ativação da amígdala ativa o *locus ceruleus* que apresenta atividade noradrenérgica tônica, leva ao mau desempenho de

atenção, pois a função cognitiva e comportamental muda regulação, impulsionadas a partir do córtex pré-frontal, para respostas emocionais mais reflexivas (como medo e ameaça) impulsionadas pela amígdala. Os benzodiazepínicos produzem comprometimento cognitivo agudo, aumentando o risco do desenvolvimento do delirium, causando aumento do tônus gabaérgico na rede corticotalâmica, um dos principais fatores da perda da consciência, sendo este mecanismo a base de um modelo da patogênese do delirium (Wilson et al., 2020).

Anormalidades neuroquímicas particulares, como transmissão dopaminérgica excessiva ou transmissão colinérgica reduzida, são consideradas presentes no delirium e, portanto, a síndrome responde a drogas que atuam nessas anormalidades. Mas em relação à prevenção do delirium as evidências não apoiam o uso de haloperidol ou antipsicóticos de segunda geração (Wilson et al., 2020). As diretrizes (que ainda apresentam déficits de evidências) recomendam usar dexmedetomidina para delirium em adultos ventilados mecanicamente onde a agitação está impedindo o desmame/extubação (Devlin et al., 2018).

A minociclina inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias atenuando o TNF- α (Avari et al, 2020; Gong, 2015). Exerce efeitos neuroprotetores em vários modelos de doenças experimentais, incluindo isquemia cerebral, lesão cerebral traumática, esclerose lateral amiotrófica, doença de Parkinson, doença de Huntington e esclerose múltipla (Avari et al, 2020).

A minociclina apresentou remissão em 31% de sintomas depressivos em idosos que se apresentavam sintomáticos após tratamento com antidepressivos por 8 semanas ou mais. A minociclina apresentou também, a melhora na ativação sensorial e motora, e aumento da interação social em um modelo de camundongo (Inta et al., 2017). Foi bem tolerada sem eventos adversos relatados ou descontinuação devido à intolerância (Avari et al., 2020).

Estudos de conectividade estrutural mostram que a perda de integridade do corpo caloso inter-hemisférico está associada ao aumento da duração do delirium, bem como as alterações de conexão neural no hipocampo, tálamo, prosencéfalo basal, cerebelo e os tratos de substância branca aumentaram a incidência e a gravidade do delirium. Estes distúrbios de conexão têm sido apresentados como um fator final disfuncional do delirium. As predisposições e os estressores sobrepostos podem se combinar para causar a disfunção das redes de conexão neural resultando em importante disfunção cerebral (Wilson et al., 2020).

A abordagem multidisciplinar é preconizada como pacotes de intervenção que incluem fisioterapia, reorientação, estimulação cognitiva,

mobilização precoce, promoção não farmacológica do sono, correção de deficiências sensoriais, identificação e tratamento de causas subjacentes ou complicações pós-operatórias, controle da dor, prevenção da constipação, hidratação, nutrição e fornecimento de oxigênio. UTIs são ambientes particularmente estimuladores do *delirium*, expondo os pacientes a vários fatores de risco, dentre os quais, os que podem ser modificados como a deficiência visual e auditiva, mobilidade precoce, hipovolemia, anormalidades eletrolíticas, infecção e sedativos como os benzodiazepínicos (Wilson et al., 2020).

A mobilização precoce em pós-operatórios em ambientes de UTI com *delirium*, resultou em melhora do estado funcional e menos dias de permanência na UTI (Schaller et al., 2016).

O *delirium* é uma parte importante agregada ao tratamento e parte importante da carga de trabalho de um hospital (Maldonado 2017; Wilson et al., 2020).

Este estudo randomizou aleatoriamente pacientes para serem tratados com minociclina em ambiente de UTI nas primeiras 24h de internação. Assim, não obtendo-se o efeito do uso da minociclina mais tardiamente, ou em pacientes apresentando *delirium*.

Este trabalho demonstrou uma estatística significativamente favorável na redução da incidência do *delirium*, redução da mortalidade e redução da duração do *delirium* em favor ao grupo de tratamento em relação ao controle. A redução do risco relativo no desenvolvimento do *delirium* neste estudo foi de 42% para o grupo tratamento. Este resultado deve ser interpretado com precaução, pois o cálculo da fragilidade estatística deste resultado demonstrou um valor que significou que se um paciente a mais no grupo minociclina tivesse *delirium* o efeito estatístico não seria mais significativo.

6 CONCLUSÃO

Este trabalho, demonstrou efeito neuroprotetor do delirium pela minociclina. Houve redução significativa no desenvolvimento do delirium, do tempo de duração e da mortalidade hospitalar. Não apresentou evidências estatisticamente significantes na incidência de *delirium* com análise de subgrupos, provável por reduzir consideravelmente o número amostral para cada subgrupo.

Os achados deste estudo trazem plausibilidade do potencial efeito neuroprotetor da minociclina no *delirium*. Demonstrou-se também a segurança do uso do fármaco em adultos, já que não foi observado efeitos adversos, nenhum paciente teve seu tratamento interrompido. Estes resultados trouxeram consistência na necessidade de novas pesquisas para definir a efetividade terapêutica em subgrupos específicos, bem como definir a efetividade do efeito preventivo encontrado aqui.

REFERÊNCIAS

- Abraham J, Fox PD, Condello C, Bartolini A, Koh S. Minocycline attenuates microglia activation and blocks the long-term epileptogenic effects of early-life seizures. *Neurobiol Dis.* 2012 May; 46(2): 425–430.
- Agar M R et al. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2017; 177, p.34–42.
- Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad. Med. J.* 2004; 80, 388–393.
- Aparanji K, Kulkarni S, Metzke M, et al. Quality improvement of delirium status communication and documentation for intensive care unit patients during daily multidisciplinary rounds. *BMJ Open Quality* 2018; 7: p.039.
- Avari JN, Kanellopoulos D, Solomonov N, Oberlin L, Alexopoulos GS. Minocycline augmentation in older adults with persistent depression: an open label proof of concept study. *Int Psychogeriatr.* 2020; 32(7): 881–884.
- Boehm L, Pun BT, Stollings J. Confusion Assesment Method for the ICU (CAM-ICU). The Complete Training Manual. The 2014 and 2016 CAM-ICU Training Manual Redesign Teams. Revised Edition, 2016, Aug. Disponível:<https://www.icudelirium.org/medical-professionals/downloads/resources-by-category>. Acessado 19.01.2019.
- Bronw CH. Delirium in the Cardiac Surgical Intensive Care Unit. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014; 27(2): 117–122.
- Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp K R. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J. Clin. Pharmacol.* 2006; 46, 1481–1486.
- Celorrio M, Shumilov K, Payne C, Vadivelu S, Friess SH. Acute minocycline administration reduces brain injury and improves long-term functional outcomes after delayed hypoxemia following traumatic brain injury. *Acta Neuropathologica Communications.* 2022.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation. *Journal of Chronic Diseases.* 1987; 40: 373-383.
- Chazot PL, Johnston L, McAuley E, Bonner S. Histamine and delirium: current opinion. *Front. Pharmacol.* 2019; 10, 299.
- Cobb CA, Cole MP. Oxidative and Nitrate Stress in Neurodegeneration. *Neurobiol Dis.* 2015; 84: 4–21.

- Colkesen Y, Giray S, Ozenli Y, Sezgin N, Coskun I. Relation of serum cortisol to delirium occurring after acute coronary syndromes. *American Journal of Emergency Medicine*. 2013; 31, 161–165.
- Dadvar S, Ferreira DMS, Cervenka I, Ruas JL. The weight of nutrients: kynurenine metabolites in obesity and exercise. *J Intern Med* 2018; 284(5): 519-533.
- Danielski LG, Giustina AD, Badawy M, Barichello T, Quevedo J, Dal-Pizzol F, Petronilho F. Brain Barrier Breakdown as a Cause and Consequence of Neuroinflammation in Sepsis. *Molecular Neurobiol*. 2018; 55(2):1045–1053.
- Devlin J et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/ sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit. Care Med*. 2018; 46: 825 - 873.
- Ely EW, Inouye SK, Bernard GR et al. Delirium in Mechanically Ventilated Patients Validity and Reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Jama*. 2001; 286(21): 2703-2710.
- Ely EW, Truman B, Shintani A. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients. Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003; 289(22): 2983-2991.
- Girard, T. D. et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N. Engl. J. Med*. 2018; 379: 2506–2516.
- Grover S, Ghosh A, Sarkar S, Desouza A, Yaddanapudi LN, Basu D. Delirium in intensive care unit: Phenomenology, subtypes, and factor structure of symptoms. 2018; 40(2): 169-177.
- Hennessy E, Griffin EW, Cunningham C. Astrocytes are primed by chronic neurodegeneration to produce exaggerated chemokine and cell infiltration responses to acute stimulation with the cytokines IL-1beta and TNF-alpha. *J. Neurosci*. 2015; 35: 8411–8422.
- Hight DF, Sleigh J, Winders JD, Voss LJ, Gaskell AL, Rodriguez AD, García PS. Inattentive Delirium vs. Disorganized Thinking: A New Axis to Subcategorize PACU Delirium. *Front. Syst. Neurosci*. 2018.
- Hughes CG, Pandharriripande PP, Thompson JL, Chandrasekhar R, Ware LB, Ely EW, Girard TD. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Injury as Risk Factors for Delirium in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2016; 44(9): 809-817.
- Hui D, Bush SH, Gallo LE, Palmer JL, Yennurajalingam S, Bruera E. Neuroleptic Dose in the Management of Delirium in Patients with Advanced Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2010; 39(2).

- Inta D, Lang UE, Borgwardt S, Meyer-Lindenberg A, Gass P. Microglia Activation and Schizophrenia: Lessons From the Effects of Minocycline on Postnatal Neurogenesis, Neuronal Survival and Synaptic Pruning. *Schizophrenia Bulletin*. 2017; 43(3): 493–496.
- Itil T, Fink M. Anticholinergic drug-induced delirium: experimental modification, quantitative EEG and behavioral correlations. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1966; 143:492–507.
- Jonghe A, Munster BC, Fekkes D, Oosten HE, Rooij SE. The Tryptophan Depletion Theory in Delirium: Not Confirmed in Elderly Hip Fracture Patients. *Psychosomatics*. 2012; 53: 236–243.
- Jalleh R, Koh K, Cho B, Ebony Liu BC, Maddison J, Mark R, Hutchinson MR. Role of microglia and toll-like receptor 4 in the pathophysiology of delirium. *Medical Hypotheses*. 2012; 79: 735–739.
- Kotfis K, Marra A, Ely EW. ICU delirium: a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2018a; 50(2): 128–140.
- Kotfis K, Szylińska A, Listewnik M, Strzelbicka M, Brykczyński M, Rotter I, Żukowski M. Early delirium after cardiac surgery: an analysis of incidence and risk factors in elderly (≥ 65 years) and very elderly (≥ 80 years) patients. *Clinical Interventions in Aging*. 2018b; 13 1061–1070.
- Krewulak KD, Stelfox HT, Leigh J P, Ely EW, Fiest K M. Incidence and prevalence of delirium subtypes in an adult ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med*. 2018.
- Li T, Liu T, Chen X, Li L, Feng M, Zhang Y, Wan L, Chuanhan Zhang C, Yao W. Microglia induce the transformation of A1/A2 reactive astrocytes via the CXCR7/PI3K/ Akt pathway in chronic post-surgical pain. *Journal of Neuroinflammation*. 2020.
- Linkaitė G, Riauka M, Bunevičiūtė I, Vosylius S. Evaluation of pre-deliric (prediction of delirium in icu patients) delirium prediction model for the patients in the intensive care unit. *Acta Medica Lituanica*. 2018; 25(1): 14–22.
- Louis C, Godet T, Chanques G, Bourguignon N, Morand D, Pereira B, Constantin JM. Effects of dexmedetomidine on delirium duration of non-intubated ICU patients (4D trial): study protocol for a randomized trial. *Louis et al. Trials*. 2018.
- Maldonado JR. Acute Brain Failure Pathophysiology, Diagnosis, Management, and Sequelae of Delirium. *Crit Care Clin*. 2017; 33: 461–519.
- Michels M, Andriele S, Vieira AS, Vuolo F, Zapelini ZH, Bruna Mendonça B, Francielle Mina F, Domingui D, Steckert A, Schuck PF, Quevedo J, Petronilho F, Dal-Pizzol F. The role of microglia activation in

- the development of sepsis-induced long-term cognitive impairment. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2015; 43: 54–59.
- Munster BC, Bisschop PH, Aeilko H, Zwinderman AH, Korevaar JC, Endert E, Wiersinga WJ, Oosten HE, Goslings JC, Rooij SEJA. Cortisol, interleukins and S100B in delirium in the elderly. *Brain and Cognition*. 2010; 74: 18–23.
- Nheikki JY, Tiina T, Keina R, Goldsteins G, Pak H, Chan PH, Koistinaho J. A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window. *PNAS*. 1999; 96, 23.
- Oldham MA, Holloway RG. Delirium disorder: Integrating delirium and acute encephalopathy. *Neurology*. 2020 Jul; 95(4):173-178.
- Persico I. et al. Frailty and delirium in older adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2018.
- Quick ED, Seitz S, Clarke P, Tyler KL. Minocycline has anti-inflammatory effects and reduces cytotoxicity in an ex vivo spinal cord slice culture model of West Nile virus infection. *J Virol*. 2017; 91: 00569-17.
- Rasola A, Bernardi P. Mitochondrial permeability transition in Ca-dependent apoptosis and necrosis. *Cell Calcium*. 2011; 50: 222–233.
- Ritter C, Tomasi CD, Dal-Pizzol F, Pinto BB, Dyson A, Miranda AS, Comim CM, Soares M, Teixeira AL, Quevedo J, Singer M. Inflammation biomarkers and delirium in critically ill patients. *Critical Care*. 2014; 18: 106.
- Schaller SJ et al. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388: 1377–1388.
- Schnappinger D, Hillen W. Tetracyclines: Antibiotic action, uptake, and resistance mechanisms. *Arch. Microbial*. 1996.
- Shultz RB, Zhong Y. Minocycline targets multiple secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury. *Neural Regen Res*. 2017 May; 12(5): 702–713.
- Singer M, Deutschman CS et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), *JAMA*. 2016 February; 315(8): 801–810.
- Slooter AJC, Otte WM et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Med*. 2020; 46:1020–1022.
- Soenke B, Garcia ND, Rafael M, André R, Rudiger Alain R, Maria S, Josef J. Screening for delirium with the Intensive Care Delirium

- Screening Checklist (ICDSC): a re-evaluation of the threshold for delirium. *Swiss Med Wkly*. 2018; 148: w14597.
- Taccone FS et al. Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: an experimental study. *Crit. Care*. 2010; 14: R140.
- Taetzsch T, Levesque S, McGraw C, Brookins S, Luqa R, Bonini MG, Mason RP, Oh U, Block ML. Redox Regulation of NF- κ B p50 and M1 Polarization in Microglia. *Glia*. 2015 March; 63(3): 423–440.
- Tilouche N, Hassen MF, Ali HBS, Jaoued O, Gharbi R, Atrous SE. Delirium in the Intensive Care Unit: Incidence, Risk Factors, and Impact on Outcome. *Indian J Crit Care Med*. 2018 Mar; 22(3): 144–149.
- Tomasi CD, Grandi C, et al. Comparison of CAM-ICU and ICDSC for the detection of delirium in critically ill patients focusing on relevant clinical outcomes. *J. of Critical Care*. 2012; 27, 212–217.
- Wang B, Huang X, Pan X, Zhang T, Hou C, Su WJ, Liu LL, Li JM, Wang YX. Minocycline prevents the depressive-like behavior through inhibiting the release of HMGB1 from microglia and neurons. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020.
- Wassenaar A, Schoonhoven L, Devlin JW et al. Delirium prediction in the intensive care unit: comparison of two delirium prediction models. *Critical Care*. 2018; 22: 114.
- Wilson JE, Matthew F, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Timothy D, Girard TD, MacLulich AMJ, Slooter AJC, Ely EW. Delirium. *Nature Reviews*. 2020.
- Yang J, Zhou Y, Kang Y, Xu B, Wang P, Lu Y, Wang Z. Risk Factors of Delirium in Sequential Sedation Patients in Intensive Care Units. *BioMed Research International*. 2017.
- Zhang J, Boska M, Zheng Y, Liu J, Fox HS, Xiong H. Minocycline attenuation of rat corpus callosum abnormality mediated by low-dose lipopolysaccharide-induced microglia activation. *Journal of Neuroinflammation*. 2021.
- Zhang Z, Pan L, Deng H, Ni H, Xu X. Prediction of delirium in critically ill patients with elevated C-reactive protein. *Journal of Critical Care*. 2014; 29: 88–92.
- Zhao Y, Xiao M, He W, Cai Z. Minocycline upregulates cyclic AMP response element binding protein and brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus of cerebral ischemia rats and improves behavioral deficits. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2015; 11: 507–516.
- Zheng W, Zhu XM, Zhang QE, Cheng G, Cai DB, He J, Ng CH, Ungvari GS, Peng XJ, Yu-Ping Ning YP, Xiang YT. Adjunctive minocycline for major mental disorders: A systematic review. *Journal of Psychopharmacology*. 2019.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE



Termo de Confidencialidade

Título da Pesquisa: Efeito da minociclina no desenvolvimento do delírium em pacientes sob cuidados críticos.

Objetivo: Avaliar o efeito da minociclina no desenvolvimento do delírium em pacientes criticamente enfermos.

Período da coleta de dados: 25/03/2019 a 31/03/2022

Local da coleta: Hospital São José – Criciúma (SC)

Pesquisador/Orientador: Felipe Dal Pizzol

Telefone: (48) 3431-1780

Pesquisador/Acadêmico: André Coelho

Telefone: (48) 99191-4412

Curso de Pós Graduação em Ciências da Saúde, nível doutorado, da UNESC.

Os pesquisadores (abaixo assinados) se comprometem a preservar a privacidade e o anonimato dos sujeitos com relação a toda documentação e toda informação obtidas nas atividades e pesquisas a serem coletados em prontuários e bases de dados do local informado a cima.

Concordam, igualmente, em:

- Manter o sigilo das informações de qualquer pessoa física ou jurídica vinculada de alguma forma a este projeto;
- Não divulgar a terceiros a natureza e o conteúdo de qualquer informação que componha ou tenha resultado de atividades técnicas do projeto de pesquisa;
- Não permitir a terceiros o manuseio de qualquer documentação que componha ou tenha resultado de atividades do projeto de pesquisa;
- Não explorar, em benefício próprio, informações e documentos adquiridos através da participação em atividades do projeto de pesquisa;
- Não permitir o uso por outrem de informações e documentos adquiridos através da participação em atividades do projeto de pesquisa.
- Manter as informações em poder do pesquisador André Coelho por um período de 5 anos. Após este período, os dados serão destruídos.

Por fim, declaram ter conhecimento de que as informações e os documentos pertinentes às atividades técnicas da execução da pesquisa somente podem ser acessados por aqueles que

Termo de Confidencialidade CEP/UNESC – versão 2018 | Página 1 de 2

Av. Universitária, 1.105 – Bairro Universitário – CEP: 88.806-000 – Criciúma / SC
 Bloco Administrativo – Sala 31 | Fone (48) 3431 2606 | etica@unesc.net | www.unesc.net/ced



Termo de Confidencialidade

assinaram o Termo de Confidencialidade, excetuando-se os casos em que a quebra de confidencialidade é inerente à atividade ou em que a informação e/ou documentação já for de domínio público.

ASSINATURAS	
Orientador 	Pesquisador 
<hr/> Assinatura Nome: Felipe Dal Pizzol CPF: 709.771.350 - 04	<hr/> Assinatura Nome: André Coelho CPF: 765.813.819 - 34

Criciúma (SC), 24 de janeiro de 2019.

APÊNDICE B – TCLE (TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO)

TERMO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O PACIENTE

Termo de Consentimento Pós-Infirmação (modelo 1 – para paciente).

Estudo: “Efeito da minociclina no desenvolvimento do delirium em pacientes sob cuidados críticos”.

Responsáveis: Dr Felipe Dal Pizzol, Dr André Coelho – Serviço de Medicina Intensiva....

Está sendo realizado no Serviço de Medicina Intensiva do Hospital São José um estudo cujo objetivo é verificar o efeito da minociclina no desenvolvimento do delirium em pacientes sob cuidados críticos. Minociclina por vez é um antibiótico da classe das tetraciclina, com ação anti-inflamatória e exibe potente atividade neuroprotetora. Múltiplos trabalhos trazem resultados positivos com a minociclina através de seu efeito anti-inflamatório.

Sugerimos que pacientes criticamente enfermos possam se beneficiar com uso de minociclina na prevenção de delirium. Consideramos ainda que possa haver subgrupos de pacientes que apresentem vantagens significativas realizando profilaxia com minociclina, como por exemplo os sépticos

Este trabalho irá contar com dois grupos, o grupo intervenção, que receberá 100mg de minociclina 2 vezes ao dia e o grupo placebo que receberá comprimido de igual aparência no mesmo intervalo de doses. A primeira dose deverá preferencialmente ser feita dentro das primeiras 24 horas de internação na UTI. Medicação ou placebo será continuado por 28 dias, até a alta da UTI (qual ocorrer primeiro) ou até a ocorrência de delirium.

Desconhecemos qualquer risco ou prejuízos por participar dele. Os dados referentes ao Sr(a) serão sigilosos e privados, preceitos estes assegurados pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, sendo que o (a) Sr(a) poderá solicitar informações durante todas as fases do projeto, inclusive após a publicação dos dados obtidos a partir desta.

Embora o (a) Sr(a) venha a aceitar a participar deste projeto, estará garantido que o (a) Sr(a) poderá desistir a qualquer momento bastando para isso informar sua decisão. Foi esclarecido ainda que, por ser uma

participação voluntária e sem interesse financeiro o(a) Sr(a) não terá direito a nenhuma remuneração. Caso o (a) senhor (a) decida não participar do estudo sobre o efeito da minociclina no desenvolvimento do delirium em pacientes sob cuidados críticos, não haverá nenhum prejuízo no seu atendimento no hospital.

Declaro ter lido as informações sobre o estudo acima e concordo em participar do mesmo. Estou de acordo que os resultados do estudo sejam publicados de forma anônima numa revista científica.

Criciúma, ____ de _____ de 20__

Paciente _____

Responsável pelo
paciente _____

APENDICE C - TERMO CONSENTIMENTO LIVRE E
ESCLARECIDO PARA O FAMILIAR

**Termo de Consentimento Pós-Informação (modelo 2 – para o
familiar).**

**Estudo: “Efeito da minociclina no desenvolvimento do delirium em
pacientes sob cuidados críticos”.**

**Responsáveis: Dr Felipe Dal Pizzol, Dr André Coelho – Serviço de
Medicina Intensiva....**

Está sendo realizado no Serviço de Medicina Intensiva do Hospital São José um estudo cujo objetivo é verificar o efeito da minociclina no desenvolvimento do delirium em pacientes sob cuidados críticos. Minociclina por vez é um antibiótico da classe das tetraciclinas, com ação anti-inflamatória e exibe potente atividade neuroprotetora. Múltiplos trabalhos trazem resultados positivos com a minociclina através de seu efeito anti-inflamatório.

Sugerimos que pacientes criticamente enfermos possam se beneficiar com uso de minociclina na prevenção de delirium. Consideramos ainda que possa haver subgrupos de pacientes que apresentem vantagens significativas realizando profilaxia com minociclina, como por exemplo os sépticos

Este trabalho irá contar com dois grupos, o grupo intervenção, que receberá 100mg de minociclina 2 vezes ao dia e o grupo placebo que receberá comprimido de igual aparência no mesmo intervalo de doses. A primeira dose deverá preferencialmente ser feita dentro das primeiras 24 horas de internação na UTI. Medicação ou placebo será continuado por 28 dias, até a alta da UTI (qual ocorrer primeiro) ou até a ocorrência de delirium.

Desconhecemos qualquer risco ou prejuízos por participar dele. Os dados referentes ao seu familiar serão sigilosos e privados, preceitos estes assegurados pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, sendo que o (a) Sr(a) poderá solicitar informações durante todas as fases do projeto, inclusive após a publicação dos dados obtidos a partir desta.

Embora o (a) Sr(a) venha a autorizar a participação de seu familiar neste estudo, estará garantido que o (a) Sr(a) poderá desistir a qualquer momento, bastando para isso informar sua decisão. Foi esclarecido ainda que, por ser uma participação voluntária e sem interesse financeiro seu familiar não terá direito a nenhuma remuneração. Caso o (a) senhor (a)

decida não autorizar a participação de seu familiar no estudo sobre o efeito da minociclina no desenvolvimento do delirium em pacientes sob cuidados críticos, não haverá nenhum prejuízo no atendimento de seu familiar no hospital.

Declaro ter lido e compreendido as informações sobre o estudo acima. Como _____ responsável _____ autorizo _____ meu familiar _____ a participar deste estudo. Estou de acordo que os resultados do estudo sejam publicados de forma anônima numa revista científica.

Criciúma, ____ de _____ de 20__

Responsável _____ pelo
paciente _____

APÊNDICE D - FICHAS DE COLETA DE DADOS

FICHA CLÍNICA

Efeito da minociclina no desenvolvimento do delirium
em pacientes criticamente enfermos

DEMOGRAFIA

NOME DO

PACIENTE: _____

Sexo: M F Raça: Branca Preta Amarela Parda Indígena

Peso: _____ kg

Altura: _____ m

INFORMAÇÕES DE CONTATO

Telefone 1: () _____ - _____ Nome do contato 1: _____

Telefone 2: () _____ - _____ Nome do contato 2: _____

Endereço: _____ CEP: - Cidade: _____ Estado:

FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO GERAL

Data de admissão no hospital: Hora de admissão no hospital: : Data de admissão na UTI: Hora de admissão na UTI: :

PROCEDÊNCIA

- Centro cirúrgico (cirurgia eletiva)
- Centro cirúrgico (cirurgia de emergência/urgência)
- Pronto atendimento/Pronto socorro

- Enfermaria
 Outro hospital (excluindo outra UTI)
 Outra UTI
-

MOTIVO DA ADMISSÃO HOSPITALAR

- PO Cirúrgico
 Neurológico Qual? _____
 Choque
 Sepsis
 Traumatismo cranioencefálico

Informe valor preditivo do **SAPS III**

HÁ HISTÓRICO DE ALGUMA DOENÇA NEUROLÓGICA?

- SIM NÃO

Qual? _____

HÁ HISTÓRICO DE ALGUMA DOENÇA PSIQUIÁTRICA?

- SIM NÃO

Qual? _____

DIA 1 (D1)... D2, D3...Data da visita: **NEUROLÓGICO**Sedação: SIM Qual? _____ NÃOInforme valor da Escala de RASS: Informe valor da Escala de Coma de Glasgow: (considerar o último Glasgow antes do início da sedação) CAM – ICU: POSITIVO NEGATIVO **HEMODYNÂMICO**Uso de droga vasoativa? Sim, início hoje Sim, mantém anterior Não

Qual droga vasoativa utilizada?

Hora de início da droga vasoativa: h Dose da droga vasoativa: ml/h**INFECIOSO**Temperatura: , °cLeucócitos totais: unidades/mm³PCR: , mg/dL**RESPIRATÓRIO**Em ventilação mecânica invasiva? SIM NÃORelação PaO₂/FiO₂: PaCO₂: mmHg PEEP: HCO₃:Frequênci ória: rpm Saturação de oxigênio: %Volume corrente: **HEMATOLÓGICO**Plaquetas: unidades/mm³Coagulopatia (INR): , Não disponível**ABDOMINAL**Bilirrubina total: , mg/dL Não disponível**RENAL**Creatinina: , mg/dLVolume urina 24h: ml

ANEXOS

ANEXO 01 – ÍNDICE DE CHARLSON.

Variável	Definição	Pontos
Infarto do miocárdio	História de infarto miocárdico definitivo ou provável	1
Insuficiência cardíaca congestiva	Dispneia de esforço ou paroxística noturna e respondeu a digitálicos, diuréticos ou agentes redutores de pós-carga	1
Doença vascular periférica	Claudicação intermitente ou bypass anterior para insuficiência arterial crônica, história de gangrena ou insuficiência arterial aguda ou aneurisma torácico ou abdominal não tratado (≥ 6 cm)	1
Acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório	História de um acidente vascular cerebral com menor ou nenhum resíduo e ataques isquêmicos transitórios	1
Demência	Déficit cognitivo crônico	1
Doença de obstrução pulmonar crônica	-	1
Doença do tecido conjuntivo	-	1
Doença ulcerosa péptica	Qualquer história de tratamento para doença ulcerosa ou história de sangramento de úlcera	1
Doença hepática leve	Leve = hepatite crônica (ou cirrose sem hipertensão portal)	1
Diabetes não complicado	-	1
Hemiplegia	-	2
Doença renal crônica moderada a grave	Grave = em diálise, status pós-transplante renal, uremia, moderado = creatinina >3 mg/dL (0,27 mmol/L)	2

Diabetes com lesão de órgão-alvo	-	2
Tumor sólido localizado	-	2
Leucemia	-	2
Linfoma	-	2
Doença hepática moderada a grave	Grave = cirrose e hipertensão portal com histórico de sangramento por varizes, moderado = cirrose e hipertensão portal, mas sem histórico de sangramento por varizes	3
Tumor sólido metastático	-	6
AIDS*	-	6

Mais 1 ponto para cada década com 50 anos ou mais, máximo de 4 pontos.

Charlson et al, 1987.

Vicent et al, 1996.

ANEXO 02 – SOFA.

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

^bCatecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^cGlasgow Coma Scale scores range from 3–15; higher score indicates better neurological function.

ANEXO 03 – SAPS 3

SAPS 3 Admission Score	
Box I	
Age, years	< 40 (default)
Length of stay before ICU admission, days	< 14 (default)
Intra-hospital location before ICU admission	Operative room (default)
Co-Morbidities	
Cancer therapy	no (default)
Cancer	no (default)
Haematological cancer	no (default)
Chron. HF (NYHA IV)	no (default)
Cirrhosis	no (default)
AIDS	no (default)
Use of major therapeutic options before ICU admission: Vasoactive drugs	no (default)
Box II	
ICU admission: Planned or Unplanned	planned (default)
Reason(s) for ICU admission	
Cardiovascular:	All others (default)
Hepatic:	All others (default)
Digestive:	All others (default)
Neurologic:	All others (default)
Surgical status at ICU admission	scheduled surgery (default)
Anatomical site of surgery	All others (default)
Acute infection at ICU admission	
Nosocomial	no (default)
Respiratory	no (default)
Box III	
Estimated GCS (lowest), points	>= 13 (default)
Total bilirubin (highest) mg/dL ($\mu\text{mol/L}$)	< 2 mg/dL (< 34.2 $\mu\text{mol/L}$) (default)
Body temperature (highest), Degrees Celsius	>= 35 (default)
Creatinine (highest), mg/dL ($\mu\text{mol/L}$)	< 1.2 mg/dL (< 106.1 $\mu\text{mol/L}$) (default)
Heart rate (highest), beats/minute	< 120 (default)
Leukocytes (lowest), G/L	< 15 (default)
Hydrogen ion concentration (lowest), pH	> 7.25 (default)
Plateletes (lowest), G/L	>= 100 (default)
Systolic blood pressure (lowest), mmHg	>= 120 (default)
Oxygenation	PaO ₂ >= 60 and no MV (default)
SAPS 3 points	
Probability of death (%)	

Disponível em: <https://www.saps3.org/archive/downloads/user-agreement/downloads/>. Acesso em 12/06/2022.