

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

RENATA CASAGRANDE GONÇALVES

**PREDITORES DE ALTERAÇÕES A LONGO PRAZO EM PACIENTES PÓS-ALTA DA UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA E SUA RELAÇÃO COM BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS**

CRICIÚMA

2021

RENATA CASAGRANDE GONÇALVES

**PREDITORES DE ALTERAÇÕES A LONGO PRAZO EM PACIENTES PÓS-ALTA DA UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA E SUA RELAÇÃO COM BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS**

Tese de Doutorado apresentado 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

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

G635p Gonçalves, Renata Casagrande.

Preditores de alterações a longo prazo em pacientes pós-alta da Unidade de Terapia Intensiva e sua relação com biomarcadores inflamatórios / Renata Casagrande Gonçalves. - 2021.

68 p. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2021.

Orientação: Felipe Dal-Pizzol.

1. Disfunção cognitiva. 2. Doença crítica. 3. Qualidade de vida. 4. Unidade de Terapia Intensiva. 5. Cuidados críticos. 6. Transtorno de estresse pós-traumático. 7. Biomarcadores inflamatórios. I. Título.

CDD 23. ed. 616.028

Bibliotecária Elisângela Just Steiner - CRB 14/1576

Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC

FOLHA APROVAÇÃO



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 **DOUTORADO** apresentada pela candidata **Renata Casagrande Gonçalves**, sob o título **“PREDITORES DE ALTERAÇÕES A LONGO PRAZO EM PACIENTES PÓS-ALTA DA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA E SUA RELAÇÃO COM BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS”** do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

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

Criciúma, SC, 12 de novembro de 2021.

Prof. Dr. EDUARDO PACHECO RICO
Membro Relator – UNESC

Prof. Dr. PAULO CESAR LOCK SILVEIRA
Membro Interno – UNESC

Profa. Dra. CRISTIANE DAMIANI TOMASI
Membro Externo – UNESC

Profa. Dra. FABRICIA PETRONILHO
Membro Externo – UNISUL

Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol
Orientador

Prof. Dr. Emilio Luiz Streck
Coordenador do PPGCS

FOLHA INFORMATIVA

Esta tese foi elaborada seguindo o estilo Vancouver e será apresentada no formato tradicional. Este trabalho foi realizado nas instalações de um hospital do extremo Sul Catarinense e no Laboratório de Fisiopatologia Experimental do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – PPGCS da Universidade do Extremo Sul Catarinense- UNESC.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Dedico esta tese aos meus pais,
Claudia e Luiz Roberto!

AGRADECIMENTOS

Ao meu esposo Tiago, por ser tão importante na minha vida e sempre estar ao meu lado. Amo você.

Ao Professor Dr. Felipe Dal Pizzol, pelas orientações, ensinamentos e dedicação incomparável.

À Monique, pela imensa ajuda. Sem você certamente a tarefa teria sido mais árdua.

RESUMO

Os avanços na medicina intensiva propiciaram melhorias no cuidado e desfecho dos pacientes críticos, consequentemente, aumentando a taxa de sobrevivência destes nos últimos anos. Porém, apesar da melhora dos prognósticos, é crescente a preocupação com as consequências a longo prazo decorrentes de uma doença crítica e do período de permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Neste contexto, o presente estudo avaliou biomarcadores inflamatórios e sua relação com sequelas físicas e neuropsiquiátricas a longo prazo em pacientes admitidos em UTI, após a alta hospitalar, no período de abril de 2017 a dezembro de 2019. Trata-se de um estudo de coorte, prospectivo, desenvolvido com pacientes sobreviventes de cuidados intensivos em três UTIs de um Hospital do extremo Sul Catarinense. Foram elegíveis para participação no estudo, pacientes clínicos e/ou cirúrgicos, maiores de 18 anos de idade que receberam alta da UTI com: um período de internação superior a 72 horas se admitidos por urgência clínica ou cirúrgica, ou um período de internação superior a 120 horas se admitidos por cirurgia eletiva, que permanecerem internados nas enfermarias entre 24 à 120 horas pós-alta da UTI. A coleta de dados ocorreu em tempos distintos, sendo, dados sociodemográficos, dados clínicos (correspondentes ao período de internação na UTI) e a coleta de sangue, realizados após alta imediata da UTI. Foi avaliado citocinas fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), Interleucina (IL) -4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-33 em soro, por método ELISA. Aos 6 meses foi avaliado, estresse pós-traumático, independência funcional, qualidade de vida relacionado à saúde e mortalidade. Aos 12 meses foi avaliado, independência funcional, qualidade de vida relacionado à saúde, disfunção cognitiva e mortalidade, ambos seguimentos ocorrem via telefone. Os resultados apresentaram o perfil dos pacientes incluídos no estudo logo após alta da UTI, bem como do seguimento de 6 e 12 meses. De modo geral, pacientes relataram necessidade de cuidadores e/ou de cuidados profissionais como nutricionista, fisioterapia e fonoaudiólogo, sendo que a maior parte dos pacientes não conseguiu retornar ao seu trabalho anterior, em ambos os tempos do acompanhamento. Biomarcadores inflamatórios como IL-6 e IL-4, apresentaram-se elevados em pacientes que apresentaram quadro de dependência funcional moderada a grave e que relataram qualidade de vida relacionada a saúde, prejudicada, respectivamente. Por fim, baseado nos achados desse estudo, foi possível traçar o perfil dos pacientes que foram hospitalizados em UTIs e como essa experiência impactou na qualidade de vida de amplo aspecto (funcional e emocional) relacionada a saúde a longo prazo, assim, ressalta-se a importância e a necessidade de maior cuidado e acompanhamento do paciente crítico agudo.

PALAVRAS-CHAVE: dano cognitivo tardio; doença crítica; qualidade de vida; unidade de terapia intensiva;

ABSTRACT

Advances in intensive care medicine have been provided improvements in the care and outcome of critically ill patients, consequently increasing their survival rate in recent years. However, despite the improvement in prognosis, there is growing concern about the long-term consequences of a critical illness and length of stay in the Intensive Care Unit (ICU). In this context, this study evaluated inflammatory biomarkers and their relationship with long-term physical and neuropsychiatric sequelae in patients admitted to the ICU, after hospital discharge, from April 2017 to December 2019. This is a prospective cohort study, developed in three ICUs of a tertiary care Hospital. Clinical and/or surgical patients over 18 years of age who were discharged from the ICU with a hospital stay longer than 72 hours if admitted for clinical or surgical urgency, or a hospital stay longer than 120 hours if admitted for elective surgery, who remain hospitalized in the wards between 24 and 120 hours after discharge from the ICU were included. Data collection took place at different times, with sociodemographic data, clinical data (corresponding to the period of stay in the ICU) and blood collection, performed after immediate discharge from the ICU. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), Interleukin (IL)-4, IL-5, IL-6, IL-10 and IL-33 cytokines were evaluated in serum by ELISA method. At 6 months, post-traumatic stress, functional independence, health-related quality of life and mortality were evaluated. At 12 months, functional independence, health-related quality of life, cognitive dysfunction and mortality were assessed, both follow-ups taking place via telephone. The results presented in the profile of the patients included in the study right after the ICU discharge, as well as the follow-up at 6 and 12 months. In general, patients reported the need for caregivers and/or professional care such as a nutritionist, physiotherapy and speech therapist, and most patients were unable to return to their previous work, in both periods of follow-up. Inflammatory biomarkers such as IL-6 and IL-4 were elevated in patients with moderate to severe functional dependence and who reported impaired health-related quality of life, respectively. Finally, based on the findings of this study, it was possible to trace the profile of patients who were hospitalized in ICUs and how this experience impacted the long-term quality of life (functional and emotional) related to health. the importance and need for greater care and monitoring of the acutely critical patient.

KEY WORDS: late cognitive impairment; critical illness; quality of life; intensive care unit

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Etapas do acompanhamento da coorte.....	21
Figura 2 - Fluxograma dos participantes da pesquisa.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Perfil da população do estudo durante internação hospitalar.....	26
Tabela 2 - Perfil da população do estudo no acompanhamento de 6 meses após alta hospitalar.....	27
Tabela 3 - Perfil da população do estudo no acompanhamento de 12 meses após alta hospitalar.....	28
Tabela 4 - Fatores relacionados com a presença de maior carga de sintomas de Transtorno de Estresse Pós-traumático Tardio avaliados pela IES-6, 6 meses após a alta hospitalar.....	29
Tabela 5 - Fatores relacionados com a presença de Dependência Moderada a Grave avaliados pelo <i>BARTHEL</i> , 6 e 12 meses após a alta hospitalar.....	32
Tabela 6 - Fatores relacionados com a Qualidade de Vida Prejudicada avaliados pelo SF12, 6 e 12 meses após a alta hospitalar.....	36
Tabela 7 - Fatores relacionados com a presença de Disfunção Cognitiva a longo prazo avaliados pelo MoCA, 12 meses após a alta hospitalar.....	39

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 DOENÇA CRÍTICA	13
1.2 DISFUNÇÃO COGNITIVA.....	14
1.3 TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO.....	15
1.4 CONSEQUÊNCIAS PÓS-ALTA HOSPITALAR.....	16
1.5 BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS.....	18
1.6 JUSTIFICATIVA.....	19
2 OBJETIVO	20
2.1 OBJETIVO GERAL	20
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
3 METODOLOGIA	21
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	21
3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO	21
3.2.1 Critérios de inclusão	21
3.2.2 Critérios de exclusão	21
3.3 PROCEDIMENTOS	22
3.3.1 Rastreamento durante internação na UTI	22
3.3.2 Coleta de dados após alta imediata da UTI	22
3.3.3 Seguimento Telefônico	23
3.3.4 Quantificação de citocinas	24
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
3.5 ASPECTOS ÉTICOS	25
4 RESULTADOS	26
5 DISCUSSÃO	43
6 CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS	49
APÊNDICE	57
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	58
ANEXO(S)	60
ANEXO A – VERSÃO BRASILEIRA DA <i>IMPACT OF EVENT SCALE-6</i> (IES-6).....	61
ANEXO B – VERSÃO BRASILEIRA DO ÍNDICE <i>BARTHEL</i>	63
ANEXO C – VERSÃO BRASILEIRA DO INSTRUMENTO <i>SHORT-FORM HEALTH SURVEY VERSION 2</i> (SF12V2).....	66
ANEXO D – VERSÃO BRASILEIRA E VALIDADA PARA USO TELEFÔNICO DO <i>MONTREAL COGNITIVE ASSESSTENT</i> (MOCA-TEST).....	67
ANEXO E – PARECER DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA	68

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA CRÍTICA

Existem diversos fatores de risco para a admissão em UTI tendo destaque as seguintes condições de saúde: sepse, insuficiência respiratória, distúrbios metabólicos, traumas, desordens neurológicas, cardíacas além de casos de recuperação pós-cirúrgica (Vincent, 2019). Pacientes internados em UTI são comumente definidos na literatura como pacientes críticos (Loss et al., 2013; Bolton, 2016). A doença crítica compõe um grupo heterogêneo de disfunções múltiplas que são capazes de gerar alterações nos indivíduos a curto, médio e longo prazo. Esta condição de saúde pode evoluir de aspectos agudos para crônicos (Kahn et al., 2015; Madrid et al., 2018). No entanto, o aprimoramento das tecnologias e do cuidado em UTI diminui as chances de mortalidade destes pacientes (Kahn et al., 2015). O paciente crítico necessita de cuidados especializados, uma vez que seu estado de saúde passa a apresentar significativas alterações fisiológicas.

A epidemiologia do paciente crítico ainda não está claramente descrita. Um estudo desenvolvido por Kahn e colaboradores (2015) nos Estados Unidos investigou aspectos epidemiológicos da doença crítica por meio de um estudo de coorte. Das 3.235.741 internações na UTI durante o período do estudo, um total de 246.151 (7,6%) atendeu o consenso para doença crítica crônica. O estudo destacou que as internações em UTI foram mais prolongadas em pacientes que necessitaram de ventilação mecânica (72,0% dos casos) e pacientes sépticos (63,7% dos casos). Além disso, os pesquisadores colocam que a maioria dos pacientes incluídos no estudo, apresentaram ao menos três condições de comorbidades (55,5% dos casos). Já um estudo desenvolvido por Madrid e colaboradores (2018), destacou que a prevalência da doença crítica crônica é estimada entre 100.000 e 250.000 casos anuais. Aproximadamente 5% a 10% dos pacientes de UTI desenvolvem a doença crítica crônica, tendo permanência acima de 21 dias (Madrid et al., 2018). Existem diversos fatores relacionados a doença crítica, sendo os mais elucidados na literatura, as condições de sepse e *delirium* (Salomão et al., 2019; Poulsen et al., 2021).

Sepse é elencada como um dos motivos mais comuns de admissão em uma unidade de terapia intensiva, relacionada ao aumento de risco de mortalidade do indivíduo e a doença crítica (Salomão et al., 2019). Por vez, sepse pode ser definida como disfunção orgânica decorrente a uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, associada a uma interação complexa entre citocinas, mediadores e receptores de superfície celular (Vincent, 2014; Singer et al., 2016). Desta forma, a fisiopatologia da sepse envolve diversos sistemas (Michels, 2014).

Estima-se que a sepse esteja presente em pelo menos 52% das internações em UTI (Rhee et al., 2019). Um estudo transversal conduzido por Xie e colaboradores (2020) na China, avaliou a presença de sepse em pacientes de UTI. Os pesquisadores avaliaram 2.322 pacientes sépticos, destacando como local infeccioso mais comum o pulmão (68,2% dos casos), seguido de abdome (26,6% dos casos). O estudo ainda destacou que a frequência de sepse na UTI foi de 20,6 casos por 100 admissões na UTI (IC 95%, 15,8-25,4), com mortalidade em 90 dias de 35,5%. A proporção de sepse, sepse grave e choque séptico foi de 3,10%, 43,6% e 53,3%, com mortalidade em 90 dias de 2,78%, 17,69% e 51,94%, respectivamente. Já um estudo conduzido por Vucelić e colaboradores (2020) avaliou 116 pacientes sépticos, com idade média de 73,5 anos. A análise destacou como focos sépticos principais da amostra o trato geniturinário (56,9%), seguido do trato respiratório (22,4%). Um total de 35,3% dos pacientes apresentaram choque séptico. A mortalidade total na UTI por sepse foi de 37,9%: 63,4% em pacientes com choque séptico e 24,0% em pacientes que não apresentaram episódio de choque. No Brasil, um estudo transversal conduzido

por Machado e colaboradores (2017) incluiu 2.632 pacientes, dos quais 794 tiveram sepse. Os pesquisadores destacaram que a incidência de sepse na UTI foi de 36,3 por 1000 pacientes-dia (IC95% 29,8-44,0) e mortalidade foi observada em 439 (55,7%) de 788 pacientes (IC95% 52,2-59,2). O estudo associou os fatores de baixa disponibilidade de recursos e adequação ao tratamento com a mortalidade (Machado et al., 2017).

Os fatores de risco elencados na literatura para a sepse destacam sexo masculino, idade superior a 30 anos e comorbidades (Tillmann e Wunsch, 2018). Também podem ser destacados como fatores de risco o baixo peso corporal, maior pontuação de avaliação de falência de órgão sequencial (SOFA), número de critérios de síndrome de resposta inflamatória sistêmica, insuficiência cardíaca, câncer hematológico, imunossupressão e níveis elevados de lactato (Xie et al., 2020; Vucelić et al., 2020).

É destacável o aumento de casos de pacientes sépticos submetidos aos cuidados críticos e contribuem para esta tendência de aumento da sepse, o crescimento populacional, seguido da expectativa de vida, que saltou de 65,3 anos, em 1990, para 71,5 anos, em 2013, ampliando assim a população vulnerável a esta doença, especialmente por também apresentarem doenças crônicas (Lobo et al., 2019). A sepse apresenta com capacidade de romper a barreira hematoencefálica, causando a encefalopatia séptica que pode estar relacionada ao *delirium* em UTIs (Atterton et al., 2020).

O *delirium* pode ser caracterizado como um fator de permanência em UTIs, sendo considerado um problema de saúde pública, e fator de risco para danos a longo prazo (Poulsen et al., 2021). A fisiopatologia do *delirium* ainda não foi completamente elucidada. Todavia, sabe-se que pode estar relacionado com a ativação da micróglia (Jalleh et al., 2012). *Delirium*, foi previamente associado com atrofia cerebral (Gunther et al., 2012) e redução da integridade da substância branca (Morandi et al., 2012). Tanto a atrofia quanto os danos à substância branca, são associados a alterações cognitivas (Gunther et al., 2012; Morandi et al., 2012). Existem também casos de *delirium* associado à sepse, onde a principal descrição da fisiopatologia elucidada a combinação de neuroinflamação e distúrbios na perfusão cerebral, na barreira hematoencefálica e na neurotransmissão (Atterton et al., 2020). Desta forma, é plausível que pacientes que estiveram vulneráveis ao *delirium* durante a doença aguda grave, também estejam vulneráveis a danos cognitivos em longo prazo.

A interação entre o motivo de admissão em UTI, a integralidade do cuidado, alterações inflamatórias, respiratórias e cognitivas proporcionam uma gama de possibilidades de alteração nos pacientes críticos. Por este motivo, os cuidados críticos vem sendo alvo de pesquisas de acompanhamento, com vistas a analisar, minimizar e prevenir possíveis disfunções que podem se manifestar a curto, médio e longo prazo.

1.2 DISFUNÇÃO COGNITIVA

A cognição pode ser descrita como a capacidade de organizar comandos e realizar as atividades da vida diária. É composta pelas funções cognitivas: memória, atenção, linguagem, orientação e função executiva (Morley, 2018). As habilidades cognitivas são consideradas fundamentais para o alcance de outros aspectos do desenvolvimento, como os motores e os nutricionais (Luria, 1981). A disfunção cognitiva, por sua vez, caracteriza-se por falha em uma ou mais função cognitiva, reduzindo a produtividade ocupacional (Knight e Baune, 2017) e gerando prejuízo na qualidade de vida do sujeito, podendo acontecer por motivos diversos como idade ou mesmo de dano gerado a estrutura cerebral. É ainda um domínio sintomático identificado em muitos transtornos mentais (Pan et al., 2019).

Existem diversas manifestações da disfunção cognitiva, que podem compreender desde o comprometimento cognitivo leve até a demência. Sabe-se que mudanças cognitivas, especialmente em aspectos de qualidade de cognição são observadas no processo de envelhecimento. Com o envelhecimento, ocorre uma diminuição da funcionalidade do sistema de fosforilação oxidativa (OXPHOS) na mitocôndria, levando à diminuição da produção de ATP (Tonnie e Trushina, 2017). Danos ocasionados ao sistema OXPHOS, podem levar ao aumento de espécies reativas de oxigênio e dano oxidativo, à mitocôndria e aos neurônios (McCarrey et al., 2016). E finalmente, alterações na micróglia resultam em aumento da inflamação e das citocinas inflamatórias, qual podem acarretar na diminuição direta da memória (Banks et al., 2001).

Cada vez mais são registradas evidências de que algumas formas de comprometimento cognitivo podem apontar manifestação precoce de neurodegeneração que levará à demência (Petersen et al., 2016). Ainda discorrendo sobre diagnóstico, evidências destacam que grande parte dos pacientes com algum nível de disfunção cognitiva não apresenta queixa própria de perda de memória, sendo geralmente o cônjuge ou outro informante que traz o problema à atenção do médico (Carr et al., 2000). A perda de memória auto-relatada não parece ser correlacionada com o desenvolvimento subsequente de demência, enquanto que a perda de memória relatada pelo informante, é um preditor muito melhor da presença atual e do desenvolvimento futuro de demência (Petersen, 1999).

A epidemiologia da disfunção cognitiva é variável de acordo com a população a ser avaliada e com os critérios de diagnóstico. A prevalência de disfunção cognitiva é entre 15% e 20% em pessoas com 60 anos ou mais. Já a progressão da disfunção para demência varia entre 8% e 15% ao ano (Petersen, 2016). Uma metanálise realizada por Baiano e colaboradores investigou a prevalência de disfunção cognitiva em indivíduos com doença de Parkinson, encontrando uma prevalência de 43%. Diversas patologias podem apresentar relação com a disfunção cognitiva. Na Diabetes Mellitus, déficits cognitivos podem ocorrer nos estágios iniciais do diabetes e são ainda exacerbados pela síndrome metabólica (Zilliox et al., 2016). Além disso, a deficiência cognitiva pode interagir com vulnerabilidade emocional e social, aumentando o risco de episódios depressivos recorrentes. Neste sentido, sugere-se que a disfunção cognitiva é ampla e afeta negativamente vários domínios psicossociais (Weightman et al., 2014; Cha et al., 2017).

1.3 TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é caracterizado pela presença de pensamentos intrusivos relacionados a eventos traumáticos passados, bem como a manifestação comportamental de evitação, hipervigilância e distúrbios do sono os quais levam a uma considerável disfunção social, ocupacional e interpessoal, sendo biologicamente relacionado ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Van der Kolk et al., 1996; Kessler et al., 2014). Está associado a respostas intensificadas a estímulos ameaçadores (Dunkley et al., 2018). Além disso, muitos estudos têm destacado a relação entre o TEPT e a redução da qualidade do sono, especialmente a presença de pesadelos ou episódios de insônia o que pode ser um fator desencadeante para outros transtornos mentais (Lewis et al., 2019).

TEPT apresenta prevalência mundial de 5 a 10% na população, sendo as mulheres o grupo com maior ocorrência de sintomas e diagnóstico. Um estudo de coorte realizado na Inglaterra e conduzido por Lewis e colaboradores (2019) incluiu 2064 pacientes, investigou a prevalência de TEPT e fatores associados. O estudo destacou que 31,1% dos participantes apresentou exposição ao trauma, e que 7,8% experimentaram sintomas de

TEPT na infância ou adolescência. Além disso, participantes expostos ao trauma tiveram maiores índices de apresentação de psicopatologias (29,2% episódio depressivo maior, 22,9% transtorno de conduta e 15,9% para dependência de álcool). Já um estudo conduzido por Lassemo e colaboradores (2017), realizado na Noruega analisou a incidência de TEPT entre as populações, encontrando incidência de 466 casos de trauma por 100.000 casos para mulheres e 641 casos de trauma por 100.000 casos para homens. Porém ao levar em consideração o diagnóstico de TEPT, o estudo encontrou uma relação de 88 casos para 100,000 para mulheres e 31 casos por 100.000 para a população masculina.

A exposição a um evento traumático costumeiramente é descrita como o fator desencadeante do TEPT. Todavia, fatores de risco biológicos e psicossociais podem ser descritos como preditores de início, gravidade e cronicidade dos sintomas descritos (Yehuda et al., 2015; Lassemo et al., 2017). O TEPT está associado a taxas significativamente aumentadas de comorbidades físicas (Hori e Kim, 2019; Yehuda, 2015). Nestas condições existe o envolvimento de fatores imunológicos, síndrome metabólica, doença cardiovascular aterosclerótica e doenças autoimunes (Hori e Kim, 2019).

Os mecanismos fisiopatológicos do TEPT vem sendo ampliados na literatura. Diversos estudos evidenciam que indivíduos com TEPT apresentam níveis de marcadores inflamatórios sanguíneos elevados quando comparados com controles, sendo destaque os seguintes biomarcadores: IL-1 β , IL-6, TNF- α e Proteína-C Reativa (Passos et al., 2015; Imai, 2019; Fonkoue et al., 2020). Estas evidências sugerem a relação da inflamação com o TEPT, embora o completo mecanismo fisiopatológico não esteja totalmente descrito (Hori e Kim, 2019). O estresse vem sendo associado a inflamação. O estado pró-inflamatório relacionado ao estresse representa inflamação na ausência de patogênese, desencadeada pela ativação de receptores de reconhecimento de padrões que detectam ligantes endógenos (DAMP's) (Hori e Kim, 2019). A neurobiologia do TEPT foi recentemente descrita por Allene e colaboradores (2021), e envolve a amígdala, superativação do circuito cognitivo e do circuito defensivo. Inicialmente há o estágio de resposta ao estresse com ativação do circuito de defesa, seguido da ativação do circuito cognitivo. Após há a consolidação da memória traumática e por último o mecanismo de dissociação (relacionado aos pensamentos intrusivos e hipervigilância) (Allene et al., 2021).

Existem diversos estudos investigando a prevalência ou mesmo associação de traços ou do próprio TEPT com condições de saúde. Conforme destaca Auxéméry (2018), o TEPT geralmente não é apenas um diagnóstico, visto que afeta diversas dimensões a vida do sujeito. De acordo com Conversano e colaboradores (2019) o evento desencadeante de sintomas do TEPT pode ser a descoberta da doença ou mesmo lidar com as limitações que possam ser decorrentes desta.

1.4 CONSEQUÊNCIAS PÓS-ALTA HOSPITALAR

A evolução dos cuidados em UTI permite aos pacientes melhores prognósticos no que se refere a sobrevivência. Contudo, a literatura internacional vem apresentando graves sequelas dos pacientes sobreviventes a internação (Vincent et al., 2019). Apesar da melhora dos prognósticos destes pacientes, é crescente a preocupação com a qualidade de vida destes após a alta hospitalar (Herridge e Cox, 2012; Hough e Herridge, 2012). Este olhar se estende de maneira multifatorial pois além do comprometimento físico, os danos neuropsicológicos são cada vez mais reconhecidos como importantemente prevalentes e desfechos potencialmente modificáveis entre os sobreviventes de doenças críticas (Ehlenbach et al., 2010; Iwashyna et al., 2010; Jackson et al., 2010; Girard et al., 2010).

As disfunções que vem sendo relatadas pós internação em UTI são altamente sugestivas de alterações na qualidade de vida como um todo. Por qualidade de vida entende-se um conceito amplo, que vai além da ausência de doenças e que deve ser analisado sempre no contexto geral do sujeito analisado. O comprometimento cognitivo está associado a um resultado funcional geral insatisfatório e, portanto, é uma característica importante da doença a ser otimizada durante o tratamento, para os resultados ocupacionais e acadêmicos dos pacientes (Solé et al., 2017).

Recentemente estas alterações frequentemente descritas no processo pós-hospitalar de indivíduos que receberam cuidados críticos passou a ser denominada Síndrome Pós-Cuidados Intensivos, do nome original *Post Intensive Care Síndrome* (PICS). Pode ser definida como um grupo de alterações que o sujeito pode apresentar após sobreviver a uma doença ou condição que apresentou risco de vida (Kosinski et al., 2020) e está relacionada a dificuldades cognitivas, funcionais, sinais e sintomas pós-traumáticos o que reflete na realização das atividades diárias de uma maneira não satisfatória. Saluta mencionar que estes declínios não serão descritos por outras causas, como lesão cerebral traumática ou acidente vascular cerebral. Esta síndrome pode também ser estendida aos membros da família. Desta forma, tem-se o termo Post Intensive Care Síndrome - Family (PICS-F), designado aos familiares próximos de pacientes de UTI que apresentam resultados adversos de saúde mental subsequentes, os mais comuns dos quais são privação de sono, ansiedade, depressão e luto (Kosinski et al., 2020).

O diagnóstico da síndrome deve ser realizado de maneira multifatorial. A síndrome é frequentemente não reconhecida porque nem escalas de triagem nem o teste formal têm sido tradicionalmente usados nesta população (Marra, 2018). Os critérios de diagnóstico envolvem avaliações dos domínios físicos, psicológicos e psiquiátricos. A presença e a gravidade de deficiências cognitivas, mentais ou físicas existentes devem ser avaliadas para identificar os sintomas inalterados, novos ou agravantes após uma doença crítica, todos os quais podem impedir uma recuperação significativa e sustentada.

Uma das alterações oriundas das PICS na dimensão física relaciona-se a baixa funcionalidade e/ou alterações musculares. Costuma ser descrito como fraqueza muscular adquirida em UTI, e definido como o quadro agudo fraqueza muscular das extremidades em um padrão simétrico, que é causada por uma doença crítica (Inoue, 2019). Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos prejuízos físicos pós UTI são multifatoriais e incluem: isquemia microvascular, catabolismo e imobilidade (prejuízos nos músculos esqueléticos), lesão microvascular, disfunção dos canais de sódio e lesão de mitocôndrias (podem contribuir para neuropatia relacionada a doença crítica, miopatia ou ambos) (Kress et al., 2014).

Sintomas de ansiedade, depressão e TEPT são os principais componentes da PICS na dimensão psicológica. As deficiências do estado mental que podem surgir em situações críticas sobreviventes de doenças incluem depressão em aproximadamente 30% de sobreviventes, ansiedade em 70% e TEPT atinge de 10 a 50% dos sobreviventes. As PICS também vem sendo relacionadas a um aumento da inflamação durante o período de UTI. Um estudo desenvolvido por Maciel e colaboradores (2019) investigou os níveis de citocinas inflamatórias de pacientes de UTI e relacionou com desfechos a longo prazo, encontrando aumento de IL-6 e correlacionando com piores escores na avaliação da cognição a longo prazo. Todas as alterações vivenciadas após UTI, sendo elas isoladas ou associadas a outras comorbidades geram alto impacto na vida do sujeito, especialmente em aspectos relacionados a qualidade de vida, abrangem: relacionamento, autoeficácia, funcionalidade, desempenho no trabalho, resiliência, cognição, formando os aspectos multifatoriais.

1.5 BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS

A inflamação pode ser conceituada como um processo natural de defesa do organismo frente a um estímulo considerado agressor, que pode ser um agente físico, químico e biológico (Doty et al., 2015). As funções principais da inflamação no organismo são defesa e reparo do organismo, podendo ser classificadas como aguda ou crônica (Rang et al., 2012). A inflamação aguda caracteriza-se como um fenômeno transitório com duração de horas ou dias tendo como resultado a resolução, cicatrização da área, ou ainda a cronicidade (Kumar et al., 2013). Na inflamação crônica, o processo se mantém estendido durante semanas, meses ou anos. É caracterizada por inflamação ativa, que resulta em destruição tecidual e tentativa de reparo de danos. O processo inflamatório prolongado ou desregulado levará a danos diversos ao organismo (Rang et al., 2012).

Dentro da função de estímulo e resposta inflamatória e de outras diversas ações do organismo, estão as citocinas. As citocinas podem ser classificadas como peptídeos produzidos e liberados por células imunes que apresentam potencial para interferir no metabolismo de sistemas neurotransmissores, atividades neuroendócrinas e neuronais, na regulação do crescimento e proliferação de células gliais (Silverman et al., 2005). São capazes de desempenhar um papel fundamental na coordenação de células efetoras antimicrobianas e no fornecimento de sinais regulatórios que direcionam, amplificam e resolve a resposta imunológica do organismo (Fajgenbaum e June, 2020). Algumas citocinas podem amplificar a inflamação ao induzir a formação de outros mediadores inflamatórios. De maneira geral as citocinas podem ser divididas em 4 principais grupos sendo: as interleucinas, quimiocinas, interferonas e fatores estimuladores de colônias (Rang et al., 2012).

Os processos biológicos quando possíveis de serem mensurados podem ser avaliados por meio dos biomarcadores. Estes são caracterizados como uma variável capaz de ser mensurada que pode ser encontrada por meio de amostra (sangue, urina, tecidual), com a capacidade de fornecer dados acerca do estado fisiopatológico de uma doença, avaliar sua evolução clínica ou mesmo o progresso do tratamento. Dentre os principais biomarcadores descritos nas pesquisas médicas encontram-se produtos celulares denominados citocinas (Califf, 2018).

As citocinas descritas como marcadores inflamatórios mais comuns são IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Estas citocinas são multifuncionais, envolvidas na regulação da resposta imune, hematopoiese e inflamação (Akira et al., 1990). A IL-6 foi originalmente identificada como um fator de diferenciação de células B e, portanto, uma das principais funções da IL-6 é a indução de anticorpos. O TNF- α , é uma citocina inflamatória produzida por macrófagos e monócitos durante a inflamação aguda, responsável por diversos eventos de sinalização dentro das células, levando à necrose ou apoptose. Está associada a ativação da microglia e a liberação de citocinas no tecido cerebral (Idriss e Naismith, 2000).

Também estão envolvidos no processo inflamatório as IL-33, IL-5, e IL-4. A IL-33 estimula diversos tipos celulares, incluindo células linfoides inatas do grupo 2 (ILC2s), para produzir citocinas do tipo 2, como a IL-5 e IL-13. Basófilos estimulados por IL-33 ativam ILC2s via IL-4 (Imai, 2019). A IL-4 é uma citocina multifuncional que desempenha um papel crítico na regulação das respostas imunológicas. Seus efeitos dependem da ligação e da sinalização por meio de um complexo receptor que consiste na cadeia alfa do IL-4R e na cadeia gama comum, resultando em uma série de eventos de fosforilação mediados por quinases associadas ao receptor (Nelms et al., 1999). Como proteína anti-inflamatória pode-se destacar a IL-10. A IL-10 é considerada uma citocina com propriedades anti-inflamatórias, com um papel central na infecção por limitar a resposta imune aos patógenos e, assim, prevenir danos ao hospedeiro (Saraiva e O'Garra, 2010).

Os biomarcadores são considerados potenciais para a etiologia da doença, podem refletir todo o espectro desta, desde as primeiras manifestações até os estágios terminais, o que conseqüentemente pode levar ao desenvolvimento de estratégias de prevenção, tratamento e prognóstico (Mayeux, 2004).

1.6 JUSTIFICATIVA

O aumento das tecnologias de cuidados intensivos representou queda na taxa de mortalidade hospitalar, o que reverbera em maior número de sobreviventes aos cuidados críticos. Embora a taxa de sobreviventes tenha sido aumentada, a literatura destaca que esta população apresenta disfunções físicas e neuropsiquiátricas que geram prejuízos na vida diária, interferindo na qualidade de vida destes sujeitos. Recentemente esta série de disfunções passou a ser denominada PICS.

Ainda não existem evidências sólidas da relação entre a inflamação celular e a magnitude dos danos a longo prazo nestes pacientes críticos. Por esta razão, desenvolve-se a presente pesquisa com vistas a avaliar biomarcadores inflamatórios e níveis de dano cognitivo e transtorno de estresse pós-traumático em sobreviventes dos cuidados críticos.

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar biomarcadores inflamatórios e sua relação com sequelas físicas e neuropsiquiátricas a longo prazo em pacientes admitidos em UTI, após alta hospitalar.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Quantificar as citocinas séricas (TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-33) coletadas na inclusão no estudo e correlacionar com a presença de alterações sustentadas;
- 2) Verificar as variáveis associadas ao desfecho transtorno do estresse pós-traumático e correlacionar com a presença de alterações sustentadas seis meses após alta da UTI;
- 3) Verificar as variáveis associadas ao desfecho grau de dependência funcional e correlacionar com a presença de alterações sustentadas seis e doze meses após alta da UTI;
- 4) Verificar as variáveis associadas ao desfecho qualidade de vida relacionada à saúde e correlacionar com a presença de alterações sustentadas seis e doze meses após alta da UTI;
- 5) Verificar as variáveis associadas ao desfecho disfunção cognitiva e correlacionar com a presença de alterações sustentadas doze meses após alta da UTI;
- 6) Verificar a taxa de mortalidade de pacientes sobreviventes em UTI seis e doze meses após alta da UTI.

3 METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte, prospectivo, desenvolvido nas UTIs de do extremo Sul Catarinense, no período de abril de 2017 a dezembro de 2019.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram rastreados todos os pacientes internados em uma das 3 UTIs (cardiológica, cirúrgica e geral) de um hospital do extremo Sul Catarinense, e incluídos inicialmente 162 pacientes.

Para esta pesquisa não foi realizado cálculo amostral por se tratar de um estudo censitário, no qual todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão, foram inclusos no estudo.

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram elegíveis para participação no estudo, pacientes clínicos e/ou cirúrgicos, internados nas UTI de um hospital do sul de Santa Catarina, que apresentaram os seguintes critérios:

Pacientes maiores de 18 anos de idade que receberam alta da UTI com:

- Um período de internação na UTI superior a 72 horas se admitidos por urgência clínica ou cirúrgica;
- Um período de internação na UTI superior a 120 horas se admitidos por cirurgia eletiva (cirurgia programada e sem complicações clínicas);
- Sobreviventes da UTI que permaneceram internados nas enfermarias entre 24 a 120 horas pós-alta da UTI;
- Que aceitaram participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

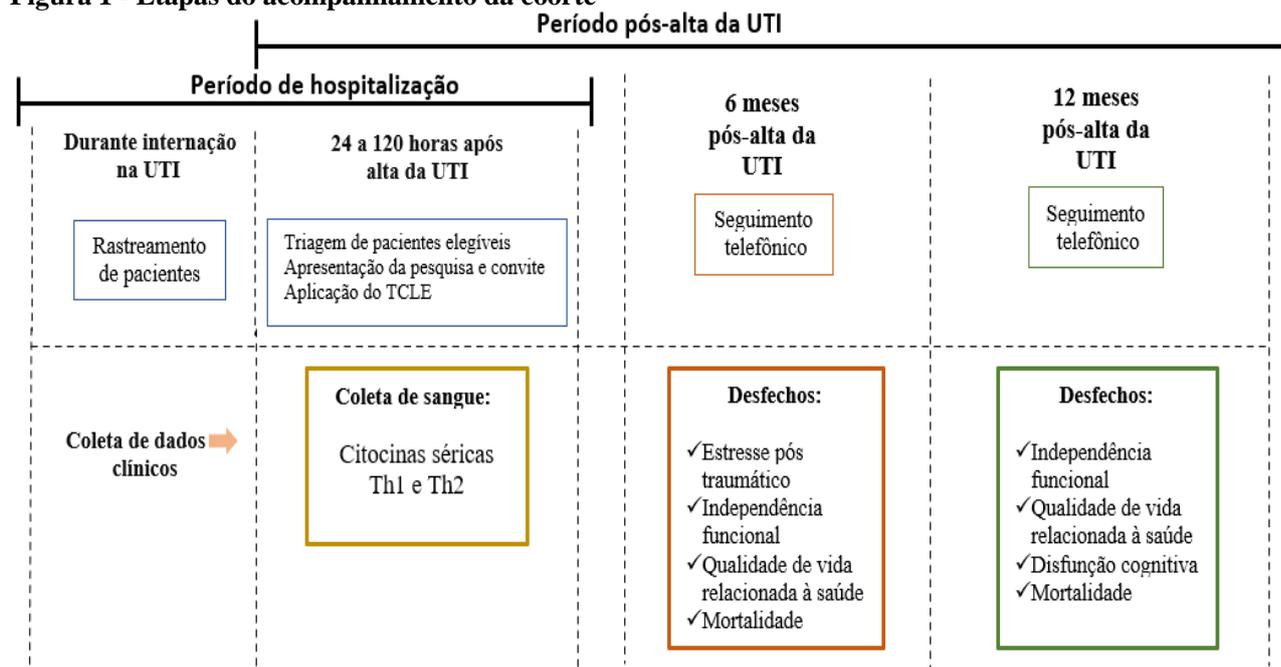
3.2.2 Critérios de exclusão

- Pacientes transferidos diretamente de outra UTI;
- Transferência hospitalar, alta para domicílio ou reinternação na UTI até 24 horas pós-alta da UTI;
- Que estivessem em isolamento na unidade de internação;
- Inabilidade de fornecer consentimento livre e esclarecido;
- Consentimento declinado (recusa do paciente);
- Inexistência de telefone/celular, para contato;
- Nenhum compromisso com tratamento agressivo (cuidados paliativos exclusivos);
- Qualquer histórico de comprometimento crônico neurodegenerativo prévio;
- Internação primária tenha sido por causa neurológica.

3.3 PROCEDIMENTOS

As etapas do acompanhamento da coorte foram baseadas no artigo do protocolo: “Qualidade de vida pós-unidades de terapia intensiva: protocolo de estudo de coorte multicêntrico para avaliação de desfechos em longo prazo em sobreviventes de internação em unidades de terapia intensivas brasileiras” (Robinson et.al., 2018), conforme Figura 1.

Figura 1 - Etapas do acompanhamento da coorte



Fonte: Adaptado de Robinson et al., (2018). UTI: Unidade de Terapia Intensiva; TCLE: Termo de Consentimento Livre e esclarecido; Th1: TNF- α ; Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-33.

3.3.1 Rastreamento durante internação na UTI

Pacientes internados em uma das 3 UTIs, foram rastreados diariamente através do Sistema de Informação do Hospital: TASY, para verificar a sua elegibilidade inicial ao estudo.

3.3.2 Coleta de dados após alta imediata da UTI

Esta etapa de acompanhamento correspondeu ao período de hospitalização dos pacientes que permaneceram internados nas enfermarias entre 24 a 120 horas pós-alta da UTI.

Pacientes considerados elegíveis inicialmente foram triados para uma nova verificação de elegibilidade e, se elegíveis, foram convidados a participar do estudo. Posterior a aceitação e assinatura do TCLE pelo próprio paciente ou por um responsável, preferencialmente um familiar, deu-se seguimento ao protocolo do estudo onde coletou-se dados sociodemográficos como: sexo, idade, estado civil, escolaridade, raça e contatos telefônicos, para posterior acompanhamento telefônico. Foi realizada também coleta de dados clínicos correspondentes ao período de internação na UTI, como: motivo da internação, peso, altura, uso de vasopressor, sedação contínua, hemodiálise convencional, ventilação mecânica invasiva, traqueostomia, *delirium*, sepse,

infecção nosocomial, Índice de Charlson e SAPS 3 (*Simplified Acute Physiology Score III*), instrumento este que visa estabelecer valor preditivo de mortalidade, onde, maiores valores são associados com maior mortalidade. Para fins deste estudo, dicotomizamos pelo valor mediano dos pacientes incluídos em ≤ 39 pontos e ≥ 40 pontos.

Ainda nesta segunda etapa, foi realizada coleta de sangue venoso para posterior quantificação das citocinas séricas Th1 e Th2. Após coletadas, as amostras foram centrifugadas, e o soro armazenado em freezer -80°C até a realização das dosagens.

3.3.3 Seguimento Telefônico

Esta etapa correspondeu ao período de 6 e 12 meses após a alta da UTI, através de acompanhamento telefônico que foi realizado por meio de uma central telefônica única. A data de referência para agendamento das entrevistas telefônicas foi o dia da alta da UTI, podendo ter o pesquisador uma janela de 15 dias (para mais ou para menos) para efetivar a entrevista, tanto para o seguimento de 6 meses, quanto para o de 12 meses. O seguimento foi considerado perdido quando as linhas telefônicas fornecidas pelo participante estivessem desativadas ou inexistentes, ou após a falha de 10 tentativas de contato realizadas em dias e horários diferentes, dentro da janela de tempo programada. Nesta etapa foram preenchidas informações relacionadas a alta hospitalar, se houve reinternação na UTI após a inclusão do estudo e o motivo da reinternação, realização de fisioterapia, acompanhamento com psicólogo, com fonoaudiólogo, com nutricionista, o destino do paciente (domicílio, transferência ou óbito), entre outras variáveis, além da aplicação de escalas para avaliação dos desfechos, como: estresse pós-traumático, independência funcional, qualidade de vida relacionado à saúde e disfunção cognitiva e mortalidade. Um pesquisador treinado realizou a entrevista seguindo um roteiro estruturado contendo a apresentação, os instrumentos e o encerramento.

Aos 6 meses após a alta da UTI foram aplicadas as seguintes escalas:

- Versão brasileira da *Impact of Event Scale-6* (IES-6) (ANEXO A) para rastreamento dos sintomas de Transtorno do Estresse Pós-Traumático tardios (TEPT), no qual o indivíduo responde às questões baseando-se nos 7 dias anteriores à aplicação da escala e desenvolvida para autoaplicação, neste sentido, esse instrumento só poderia ser respondido pelo paciente. O escore total da IES-6 varia entre zero e 24, onde, para este estudo utilizou-se: (zero-8) menor carga de sintomas de TEPT e (9-24) maior carga de sintomas de TEPT (Thoresen et al., 2010).
- Versão brasileira do Índice *Barthel* (ANEXO B) para avaliação do grau de independência funcional. Esse instrumento poderia ser respondido por um responsável pelo paciente. O índice de *Barthel* pertence ao campo de avaliação de Atividades de Vida Diária (AVD) e mede a independência funcional no cuidado pessoal, mobilidade, locomoção e eliminações (Minosso et al., 2010). A pontuação dada é de acordo com o desempenho do paciente em realizar tarefas de forma independente, com alguma ajuda ou de forma dependente. A pontuação varia de zero a 100, em intervalos de 5 pontos, e as pontuações mais elevadas indicam maior independência (Minosso et al., 2010). O grau de dependência foi estabelecido em 2 categorias, de acordo com o escore total alcançado: dependência moderada a grave (zero-60) e dependência mínima a independência (61-100) (Graciani et al., 2010).
- Versão brasileira do instrumento *Short-Form Health Survey version 2* (SF12v2) (ANEXO C), para avaliação

da qualidade de vida relacionada à saúde. Este instrumento poderia ser respondido apenas pelo paciente. O instrumento SF12v2 é uma escala utilizada na avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde, considerando a percepção do indivíduo em relação aos aspectos de sua saúde nas 4 últimas semanas, onde são avaliados: função física, aspecto físico, dor, saúde geral, vitalidade, função social, aspecto emocional e saúde mental, com resultando em escores que vão de zero a 100, sendo utilizado neste estudo, as pontuações: (zero-40) relacionado a percepção de qualidade de vida significativamente prejudicada e (41-100) relacionado a percepção de qualidade de vida significativamente melhorada. Este instrumento possibilita a avaliação separada para o componente mental e para o componente físico da qualidade de vida (Ware et al., 1996).

Aos 12 meses após a alta da UTI foram aplicadas as seguintes escalas:

- Versão brasileira do Índice *Barthel* para avaliação do grau de independência funcional (aplicação idêntica ao descrito acima).
- Versão brasileira do instrumento *Short-Form Health Survey version 2* (SF12v2), para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (aplicação idêntica ao descrito acima).
- Versão brasileira e validada para uso telefônico do *Montreal Cognitive Assesstent* (MoCA-test) (ANEXO D), para avaliação de disfunção cognitiva a longo prazo, contando com questões relacionadas aos seguintes domínios: memória, atenção, linguagem, abstração, evocação tardia e orientação, sendo excluídos os domínios de função executiva e visões espaciais e nomeação. Esse instrumento só poderia ser respondido pelo paciente. O escore do MoCA-test varia de zero a 22, onde, neste estudo, utilizou-se as pontuações (zero-17) indicam comprometimento cognitivo moderado a grave e (18-22) indicam comprometimento cognitivo leve ou inexistente (Pendlebury et al., 2013; Katz et al., 2021).

3.3.4 Quantificação de citocinas

Citocinas pró e anti-inflamatórias foram determinadas com o uso de kits comerciais (R & D System) por meio de amostras séricas diluídas 10 vezes em tampão fosfato salina (PBS). Anticorpos de captura (13 mL, contendo 0,1% de azida sódica) foram diluídos em PBS, adicionados em cada poço da placa e incubados *overnight*, na temperatura de 4°C. Após este período, os poços foram lavados por três vezes com tampão de lavagem (0,05% Tween 20 (Sigma, St Louis, MO, USA) em PBS, pH 7,2). Posteriormente, as placas foram bloqueadas com 200 µL de solução de bloqueio (1% de albumina bovina sérica (BSA) em PBS, pH 7,2) e incubadas por quatro horas em temperatura ambiente. Após o término da incubação, os poços foram novamente lavados, conforme descrito anteriormente.

Após as lavagens, 100 µL de amostras e/ou padrões diluídos previamente em solução padrão de diluição (0,05% de Tween 20; 0,1% de BSA em PBS, pH 7,2) foram adicionados aos poços. As placas foram cobertas e novamente incubadas *overnight* (a 4°C). Após este período, os poços foram lavados e adicionados 100 µL dos anticorpos de detecção Th1 (TNF- α), Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-33), previamente diluídos em solução padrão de diluição. As placas foram incubadas por duas horas em temperatura ambiente. Os poços foram lavados e após o processo de lavagem, 100 µL do polímero esptreptavidinaperoxidase (1:250, Sigma, St Louis, MO, USA)

foram adicionados aos poços, sendo as placas cobertas por papel alumínio e incubadas durante 30 minutos, em temperatura ambiente.

Após a incubação 100 µL da solução substrato TMB (3,3',5,5'-tetrametilbenzidina, Sigma, St Louis, MO, USA) foram adicionados seguido de incubação por mais 30 minutos em temperatura ambiente, evitando contato direto com a luz. A reação foi interrompida com a adição de 50 µL de solução de ácido clorídrico 2N (HCl, Vetec) sobre os poços, reação esta, caracterizada por mudança de coloração azulada para amarelada imediatamente após as placas foram lidas em espectrofotômetro, utilizando filtro de 450 nm.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram analisados com auxílio do software *IBM Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 22.0. As variáveis quantitativas foram expressas por meio de mediana e amplitude interquartil (com correção de Tukey) quando não apresentaram distribuição Normal e por média e desvio padrão quando seguiram esse tipo de distribuição. As variáveis qualitativas foram expressas por meio de frequência e porcentagem. Os testes estatísticos foram realizados com um nível de significância $\alpha = 0,05$ e, portanto, confiança de 95%. A distribuição dos dados quanto à normalidade foi avaliada por meio da aplicação do teste de Shapiro-Wilk. A comparação da média das variáveis quantitativas entre as categorias das variáveis qualitativas dicotômicas foi realizada por meio da aplicação do teste U de Mann-Whitney. A comparação das variáveis qualitativas foi realizada por meio da aplicação do teste Qui-Quadrado de Pearson, Exato de Fisher e Razão de Verossimilhança, seguidos de análise de resíduo caso observado significância estatística.

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

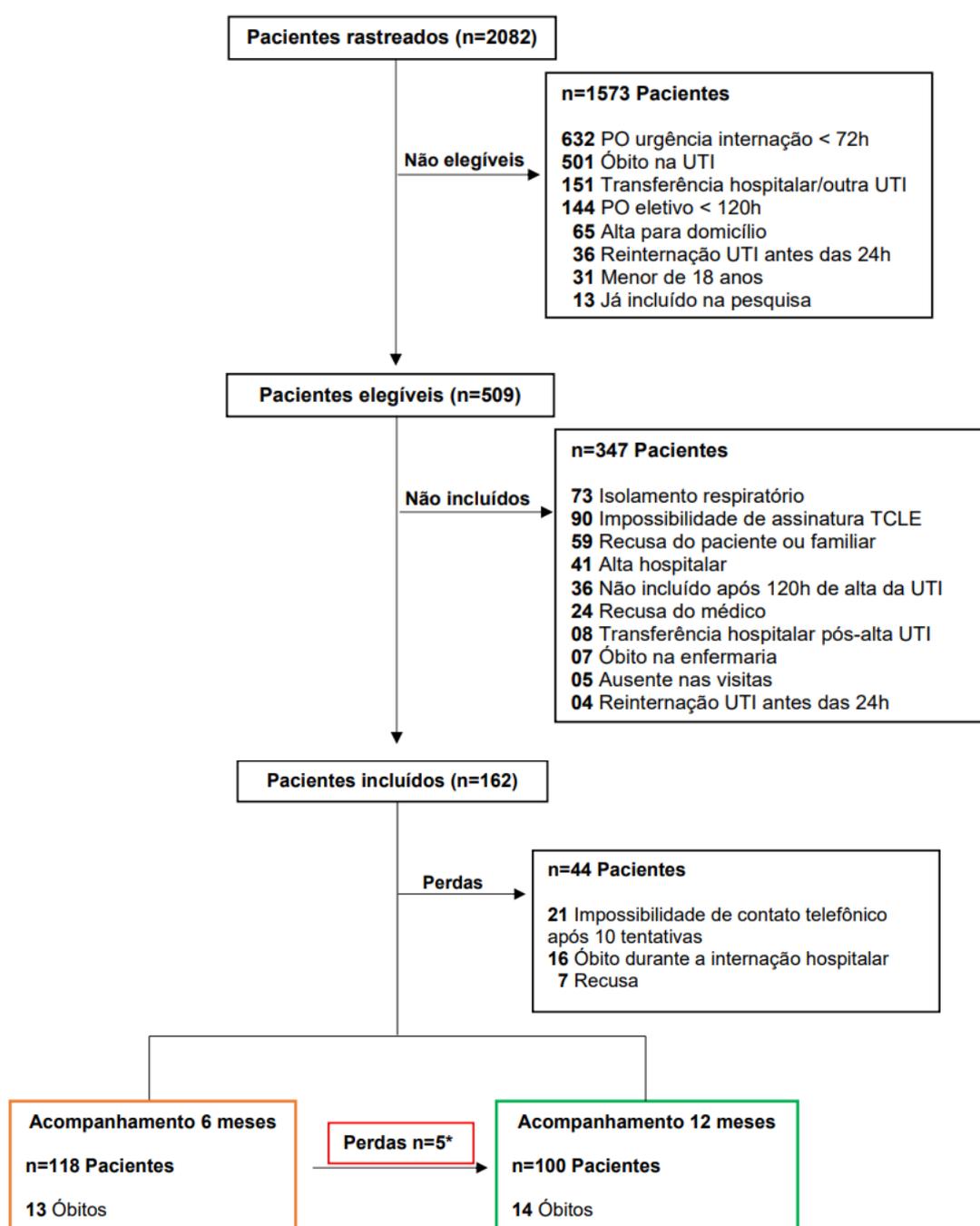
O estudo foi conduzido de acordo com o protocolo de Boas Práticas Clínicas e princípios éticos com origem na Declaração de Helsinkí, revisão 2000 e todos os regulamentos locais cabíveis. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNESC (ANEXO E). Foi elaborado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi apresentado aos participantes da pesquisa (APÊNDICE A). O termo garante aos participantes informações acerca dos objetivos da pesquisa, da metodologia do processo de coleta e registro das informações, assegurando-lhes o sigilo e o anonimato. O consentimento livre e esclarecido foi obtido do próprio participante ou do seu responsável direto quando o mesmo não apresentou condições clínicas para decidir, sendo que uma via foi entregue ao participante ou ao responsável direto, e a outra ficou em posse do pesquisador responsável. Foi garantido ao participante o direito de recusar-se a participar do estudo ou de retirar-se a qualquer momento e por qualquer razão.

O investigador ou seu representante se comprometeram a explicar a natureza do estudo ao indivíduo e responderam todas as suas perguntas relativas a este estudo.

4. RESULTADOS

Inicialmente foram rastreados 2082 pacientes oriundos das UTI cardiológica, geral e cirúrgica. Destes, 1573 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão/exclusão do estudo. Neste contexto, foram considerados elegíveis 509 pacientes, contudo, 347 não foram incluídos devido a diferentes justificativas, sendo incluído, 162 pacientes. Após a alta da UTI, ainda durante a internação hospitalar, houve a incidência de 16 óbitos. No acompanhamento de 6 meses, não foi possível contato telefônico com 21 pacientes, 13 foram a óbito, e outros 7 recusaram-se a continuar no estudo. Aos 12 meses, ocorreram 14 óbitos, e não foi possível contato telefônico com 5 pacientes, conforme Figura 2.

Figura 2 – Fluxograma dos participantes da pesquisa



Fonte: Adaptado de Rocha (2019). *: Impossibilidade de contato telefônico após 10 tentativas.

A tabela 1 apresenta o perfil dos pacientes incluídos no estudo (n=118), no período de internação hospitalar. A idade média dos pacientes incluídos é de $55,78 \pm 16,75$ anos. Destes, 66,1% eram do gênero masculino. O tempo médio de ventilação mecânica foi de $3,73 \pm 3,54$ dias. O tempo médio de internação na UTI foi de $6,08 \pm 3,61$ dias e o Índice de Charlson resultou em 33 pacientes com índice de comorbidade elevado. Outras variáveis como: SAPS 3, sepse, uso de vasopressor, sedação contínua, hemodiálise (HD), presença de *delirium*, infecção adquirida e traqueostomia também foram avaliadas.

Tabela 1. Perfil da população do estudo durante internação hospitalar

	n=118
Idade (anos), média \pm DP	55,78 \pm 16,75
Peso (kg), média \pm DP	76,20 \pm 15,48
Altura (m), média \pm DP	1,88 \pm 0,09
Tempo total de ventilação mecânica (dias), média \pm DP	3,73 \pm 3,54
Gênero, n (%)	
Masculino	78 (66,1)
Feminino	40 (33,9)
Classificação, n (%)	
Clínico	55 (46,6)
Cirúrgico de urgência	42 (35,6)
Cirúrgico eletivo	21 (17,8)
Índice de Charlson, n (%)	33 (28,0)
SAPS 3, n (%)	49 (41,5)
Sepse, n (%)	3 (2,5)
Vasopressor, n (%)	60 (50,8)
Sedação contínua, n (%)	22 (18,6)
Hemodiálise convencional, n (%)	13 (11,0)
Ventilação invasiva, n (%)	39 (33,1)
<i>Delirium</i> , n (%)	10 (8,5)
Infecção nosocomial adquirida na UTI, n (%)	8 (6,8)
Internação na UTI (dias), média \pm DP	6,08 \pm 3,61
< 5	79 (66,9)
\geq 5	39 (33,1)
Traqueostomia enquanto estava na UTI, n (%)	8 (7,2)
Hemodiálise enquanto estava na UTI, n (%)	5 (4,5)

Tabela elaborada pelo autor (2021).

A tabela 2 apresenta o perfil dos pacientes que deram seguimento no estudo no período de 6 meses (n=118). Foi realizado acompanhamento telefônico e destes, 13 evoluíram a óbito (11%) por diferentes motivos.

Dos sobreviventes, 97,1% estavam em suas casas, os demais encontravam-se no hospital. Ainda, 78,1% dos pacientes não haviam retornado para seus trabalhos após o período da internação, 32,4% necessitaram retornar para atendimento de emergência e 5,7% necessitaram de reinternação na UTI nesse período. A alimentação de 96,2% dos pacientes era via oral e 3,8% via sonda, 23,8% realizavam fisioterapia e 2,9% necessitavam de cuidados fonoaudiológicos.

Tabela 2. Perfil da população do estudo no acompanhamento de 6 meses após alta da UTI

	n(%)
Óbito	n=118
Sim	13 (11,0)
Não	105 (89,0)
Motivo do óbito	n=13
Neoplasias	4 (30,8)
Insuficiência respiratória	2 (15,4)
Problemas cardíacos	2 (15,4)
Infecção generalizada	2 (15,4)
Parada cardiorrespiratória	1 (7,7)
Complicação pulmonar	2 (15,4)
Local do paciente durante o acompanhamento	n=105
Casa	102 (97,1)
Hospital	3 (2,9)
Permanece com Traqueostomia	n=105
Sim	3 (2,9)
Não	102 (97,1)
Permanece em Hemodiálise	n=105
Sim	3 (2,9)
Não	102 (97,1)
Paciente trabalhando no acompanhamento	n=105
Sim	23 (21,9)
Não	82 (78,1)
Trabalhava anteriormente e voltou a trabalhar	n=105
Sim	9 (7,6)
Não	96 (81,4)
Procurou serviço de emergência	n=105
Sim	34 (32,4)
Não	70 (66,7)
Continua internado desde inclusão	1 (1,0)
Número de visitas a emergência	n=33
Uma vez	19 (57,6)
2 a 3 vezes	12 (36,4)
4 a 6 vezes	2 (6,1)
Hospitalizado no acompanhamento	n=105
Sim	22 (21,0)
Não	83 (79,0)
Número de vezes que foi hospitalizado	n=21
Uma vez	13 (61,9)
2 a 3 vezes	8 (38,1)
Reinternou na UTI	n=105
Sim	6 (5,7)
Não	99 (94,3)
Vezes de reinternação na UTI	n=6
Uma vez	6 (100,0)
Alimentação	n=105
Via oral	101 (96,2)
Sonda	4 (3,8)
Fisioterapia	n=105
Sim	25 (23,8)

Não	80 (76,2)
Fonoaudiólogo	n=105
Sim	3 (2,9)
Não	102 (97,1)

Tabela elaborada pelo autor (2021).

A tabela 3 apresenta o perfil dos pacientes que deram seguimento no estudo no período de 12 meses (n=100). Aqui, a perda de 5 pacientes foi resultado da impossibilidade de contato telefônico. Foi realizado acompanhamento por telefone e destes, 14% evoluíram a óbito por diferentes motivos. Dos sobreviventes, 98,8% dos pacientes estavam em suas casas e 1,2% hospitalizado. Ainda, 88,4% dos pacientes não haviam retornado a seus respectivos trabalhos desde o período da internação, 26,7% necessitaram de atendimento de emergência nesse período, 17,4% necessitaram ser hospitalizados e 7,1% reinternaram na UTI. Sobre cuidados, 13,3% faziam acompanhamento com fisioterapeuta e 1,2% com fonoaudiólogo.

Tabela 3. Perfil da população do estudo no acompanhamento de 12 meses após alta da UTI

	n(%)
Óbito	n=100
Sim	14 (14,0)
Não	86 (86,0)
Motivo do óbito	n=14
Neoplasias	4 (28,6)
Problemas cardíacos	4 (28,6)
Parada cardiorrespiratória	3 (21,5)
Infecção generalizada	1 (7,1)
AVC	1 (7,1)
Suicídio	1 (7,1)
Local do paciente durante o acompanhamento	n=86
Casa	85 (98,8)
Hospital	1 (1,2)
Permanece com Traqueostomia	n=86
Sim	2 (2,3)
Não	84 (97,7)
Permanece em Hemodiálise	n=86
Sim	1 (1,2)
Não	85 (98,8)
Paciente trabalhando no acompanhamento	n=86
Sim	10 (11,6)
Não	76 (88,4)
Trabalhava anteriormente e voltou a trabalhar	n=86
Sim	4 (4,7)
Não	82 (95,3)
Procurou serviço de emergência	n=86
Sim	23 (26,7)
Não	63 (73,3)
Número de visitas a emergência	n=23
Uma vez	11 (47,8)
2 a 3 vezes	8 (34,8)
4 a 6 vezes	4 (17,4)
Hospitalizado no acompanhamento	n=86
Sim	15 (17,4)
Não	71 (82,6)
Número de vezes que foi hospitalizado	n=15
Uma vez	9 (60,0)
2 a 3 vezes	6 (40,0)
Reinternou na UTI	n=84
Sim	6 (7,1)

Não	78 (92,9)
Veze de reinternação na UTI	n=6
Uma vez	6 (100,0)
Alimentação	n=84
Via oral	82 (97,6)
Sonda	2 (2,4)
Fisioterapia	n=83
Sim	11 (13,3)
Não	72 (86,7)
Fonoaudiólogo	n=83
Sim	1 (1,2)
Não	82 (98,8)

Tabela elaborada pelo autor (2021).

Durante o acompanhamento dos pacientes incluídos no estudo, no período de 6 e 12 meses, diferentes variáveis e escalas foram aplicadas a fim de compreender diferentes desfechos relacionados a qualidade de vida, Transtorno do Estresse Pós-Traumático, dependência funcional e danos cognitivos após alta da UTI.

A escala IES-6 foi aplicada no acompanhamento de 6 meses para avaliar Transtorno do Estresse Pós-Traumático Tardio e foi dividida em duas categorias: menor carga de sintomas (n=49) ou maior carga de sintomas (n=13) de sintomas e correlacionada com demais variáveis conforme tabela 4. Este instrumento só poderia ser respondido pelo paciente, nos casos de indisponibilidade do mesmo e, o seguimento fosse respondido por um familiar ou cuidador, o teste não foi aplicado. Dos pacientes incluídos (n=62), 49 pontuaram menor carga de sintomas e apenas 13 pontuaram maior carga de sintomas. Dentre as variáveis correlacionadas, pacientes que foram submetidos a hemodiálise convencional (30,8%) apresentaram maior carga de sintomas de Transtorno de Estresse Pós-traumático Tardio. As demais correlações realizadas, não apresentaram diferenças significativas.

Tabela 4. Fatores relacionados com a presença de maior carga de sintomas de Transtorno de Estresse Pós-traumático Tardio avaliados pela IES-6, 6 meses após alta da UTI

	Transtorno de Estresse Pós-traumático Tardio, n(%)		Valor-p
	Menor carga de sintomas n=49	Maior carga de sintomas n=13	
Motivo da Internação			
Clínico	19 (38,8)	5 (38,5)	0,628‡
Cir. eletivo	13 (26,5)	2 (15,4)	
Cir. De urgência	17 (34,7)	6 (15,4)	
Índice de Charlson			
Sim	10 (20,4)	3 (23,1)	0,999†
Não	39 (79,6)	10 (76,9)	
SAPS 3			
≥ 40 pontos	14 (28,6)	4 (30,8)	0,999†
≤ 39 pontos	35 (71,4)	9 (69,2)	
Uso de vasopressor			
Sim	26 (53,1)	5 (38,5)	0,349¥
Não	23 (46,9)	8 (61,5)	
Sedação contínua			
Sim	10 (20,4)	1 (7,7)	0,431†
Não	39 (79,6)	12 (92,3)	
HD Convencional durante internação na UTI			
Sim	2 (4,1)	4 (30,8) ^b	0,015†
Não	47 (95,9) ^b	9 (69,2)	
Ventilação invasiva			
Sim	20 (40,8)	2 (15,4)	0,112†
Não	29 (59,2)	11 (84,6)	

Delirium durante internação na UTI				
Sim	3 (6,1)	0 (0,0)	0,999 [†]	
Não	46 (93,9)	13 (100,0)		
Infecção nosocomial				
Sim	2 (4,1)	0 (0,0)	0,999 [†]	
Não	47 (95,9)	13 (100,0)		
Tempo de Internação na UTI				
< 5 dias	40 (81,6)	8 (61,5)	0,146 [†]	
≥ 5 dias	9 (18,4)	5 (38,5)		
Sepse durante internação na UTI				
Sim	-	-	-	
Não	49 (100,0)	13 (100,0)		
Local do paciente durante o acompanhamento				
Casa	49 (100,0)	13 (100,0)	-	
Hospital	-	-		
Permanece com traqueostomia				
Sim	1 (2,0)	0 (0,0)	0,999 [†]	
Não	48 (98,0)	13 (100,0)		
Permanece em HD				
Sim	1 (2,0)	0 (0,0)	0,999 [†]	
Não	48 (98,0)	13 (100,0)		
Trabalhando durante o acompanhamento				
Sim	8 (16,3)	5 (38,5)	0,122 [†]	
Não	41 (83,7)	8 (61,5)		
Procurou serviço de emergência				
Sim	13 (26,5)	6 (46,2)	0,343 [‡]	
Não	35 (71,4)	7 (53,8)		
Continua internado	1 (2,0)	0 (0,0)		
Hospitalizado				
Sim	6 (12,2)	4 (30,8)	0,196 [†]	
Não	43 (87,8)	9 (69,2)		
Reinternou na UTI				
Sim	3 (6,1)	0 (0,0)	0,999 [†]	
Não	46 (93,9)	13 (100,0)		
Possui cuidador				
Sim	12 (24,5)	3 (23,1)	0,999 [†]	
Não	37 (75,5)	10 (76,9)		
Alimentação				
Sonda	-	-	-	
Via oral	49 (100,0)	13 (100,0)		
Acompanhamento com nutricionista				
Sim	7 (14,3)	4 (30,8)	0,221 [†]	
Não	42 (85,7)	9 (69,2)		
Fisioterapia				
Sim	4 (8,2)	2 (15,4)	0,597 [†]	
Não	45 (91,8)	11 (84,6)		
Acompanhamento com Fonoaudiólogo				
Sim	0 (0,0)	1 (7,7)	0,210 [†]	
Não	49 (100,0)	12 (92,3)		
Acompanhamento com Psicólogo				

Sim	6 (12,2)	4 (30,8)	0,196 [†]
Não	43 (87,8)	9 (69,2)	
Faz uso de medicamento psicotrópico			
Sim	5 (10,2)	4 (30,8)	0,082 [†]
Não	44 (89,8)	9 (69,2)	
IL-10 pg/ml	24,8 (22,0 – 29,6)	27,1 (21,7 – 29,1)	0,647
IL- 6 pg/ml	1044,4 (850,8 – 1975,5)	1254,9 (992,9 – 2101,5)	0,192
IL-33 pg/ml	83,1 (81,5 – 85,1)	85,3 (83,3 – 92,5)	0,075
TNF-α pg/ml	7,02 (5,8 – 8,8)	7,9 (5,9 – 10,1)	0,610
IL- 4 pg/ml	61,6 (31,6 – 86,8)	47,1 (33,6 – 126,1)	0,775
IL-5 pg/ml	10,1 (6,3 – 12,7)	9,8 (8,5 – 11,7)	0,723

[‡]Valor obtido após aplicação do teste razão de verossimilhança. [†]Valor obtido após aplicação do teste Exato de Fisher. [‡]Valor obtido após aplicação do teste qui-quadrado de Pearson. ^bLetra indicando valor estatisticamente significativo após análise de resíduo. Cir.: Cirúrgico. ^{*}Valor obtido após aplicação do teste U de Mann-Whitney. Para Interleucinas foi utilizado mediana (AIQ). Tabela elaborada pelo autor (2021).

A escala de *Barthel* é uma escala ordinal utilizada para medir o desempenho nas atividades da vida diária do paciente. Para as análises comparativas, a escala de *Barthel* foi categorizada em: dependência moderada a grave e dependência mínima a independente e foi aplicada em 6 e 12 meses com os pacientes incluídos.

Em 6 meses (n=105), 79 pacientes pontuaram dependência mínima a independente e 26 pontuaram dependência moderada a grave. Em 12 meses (n=86), 68 pacientes pontuaram dependência mínima a independente e 18 pontuaram dependência moderada a grave. Em ambos os acompanhamentos de 6 e 12 meses, conforme tabela 5, observou-se que 65,4% (6 meses) e 61,1% (12 meses) dos pacientes incluídos que apresentaram dependência moderada a grave, internaram na UTI inicialmente por motivos clínicos. Sendo que 44,4% destes pacientes acompanhados em 12 meses, que apresentaram dependência moderada a grave, foram submetidos a sedação contínua durante a internação na UTI. Analisou-se que em 6 meses, pacientes que relataram dependência moderada a grave, apresentaram IL-6 aumentada. 76,5% dos pacientes (12 meses) que apresentaram dependência leve a inexistente, permaneceram menos do que 5 dias internado na UTI.

Ainda no acompanhamento de 6 e 12 meses, 80,8% dos pacientes em cuidados moderados a grave (6 meses) necessitavam de cuidadores bem como 81,3% no período de 12 meses, onde destes, 100% (12 meses) não haviam conseguido retornar aos seus trabalhos e, mesmo entre os pacientes em cuidados mínimos, que não dependiam de cuidadores, 88,5% (6 meses) relataram que não haviam conseguido retornar aos seus trabalhos. Familiares de pacientes em cuidados moderados a grave (6 meses) ainda relataram a necessidade de alimentação via sonda (15,2%). Dos pacientes em cuidados mínimos, 100% encontravam-se em suas casas em ambos os períodos de acompanhamento, e dos pacientes em cuidados moderados a graves, 11,5% encontravam-se hospitalizados nos 6 meses e 5,6% no período de 12 meses.

Dos pacientes em cuidados mínimos, no seguimento de 6 meses, 21,5% tinham acompanhamento nutricional e 12,7% com fisioterapeuta, já os pacientes em cuidados moderados, 53,8% tinham acompanhamento com nutricionista, 57,7% com fisioterapia e 11,5% com fonoaudiólogo 6 meses após alta da UTI.

Tabela 5. Fatores relacionados com a presença de Dependência Moderada a Grave avaliados pelo *BARTHEL*, 6 e 12 meses após alta da UTI

	<i>BARTHEL</i> – Avaliação de atividades da vida diária, n(%)					
	6 meses		Valor-p	12 meses		
	Dependência moderada a grave n=26	Dependência mínima a independente n=79		Dependência moderada a grave n=18	Dependência mínima a independente n=68	Valor-p
Motivo da Internação						
Clínico	17 (65,4) ^b	33 (41,8)	0,029 [‡]	11 (61,1)	24 (35,3)	0,059 [‡]
Cirúrgico eletivo	1 (3,8)	17 (21,5) ^b		1 (5,6)	17 (25,0)	
Cirúrgico urgência	8 (30,8)	29 (36,7)		6 (37,5)	27 (39,7)	
Índice de Charlson						
Sim	9 (34,6)	18 (22,8)	0,231 [¥]	6 (33,3)	16 (23,5)	0,383 [†]
Não	17 (65,4)	61 (77,2)		12 (66,7)	52 (76,5)	
SAPS 3						
≥ 40 pontos	11 (42,3)	30 (38,0)	0,694 [¥]	9 (50,0)	21 (30,9)	0,167 [†]
≤ 39 pontos	15 (57,7)	49 (62,0)		9 (50,0)	47 (69,1)	
Uso de vasopressor						
Sim	11 (42,3)	44 (55,7)	0,236 [¥]	9 (50,0)	34 (50,0)	0,999 [†]
Não	15 (57,7)	35 (44,3)		9 (50,0)	34 (50,0)	
Sedação contínua						
Sim	7 (26,9)	13 (16,5)	0,258 [†]	8 (44,4) ^b	10 (14,7)	0,010 [†]
Não	19 (73,1)	66 (83,5)		10 (55,6)	58 (85,3) ^b	
HD Convencional durante internação na UTI						
Sim	3 (11,5)	7 (8,9)	0,706 [†]	2 (11,1)	5 (7,4)	0,633 [†]
Não	23 (88,5)	72 (91,1)		16 (88,9)	63 (92,6)	
Ventilação Invasiva						
Sim	7 (26,9)	29 (36,7)	0,362 [¥]	7 (38,9)	22 (32,4)	0,589 [†]
Não	19 (73,1)	50 (63,3)		11 (61,1)	46 (67,6)	
Delirium durante internação na UTI						
Sim	2 (7,7)	6 (7,6)	0,999 [†]	2 (11,1)	4 (5,9)	0,601 [†]
Não	24 (92,3)	73 (92,4)		16 (88,9)	64 (94,1)	
Infecção nosocomial						
Sim	3 (11,5)	4 (5,1)	0,361 [†]	1 (5,6)	3 (4,4)	0,999 [†]
Não	23 (88,5)	75 (94,9)		17 (94,4)	65 (95,6)	

Tempo de Internação na UTI						
< 5 dias	14 (53,8)	56 (70,9)	0,110 [¥]	9 (50,0)	52 (76,5) ^b	0,041 [†]
≥ 5 dias	12 (46,2)	23 (29,1)		9 (50,0) ^b	16 (23,5)	
Sepse durante internação na UTI						
Sim	2 (7,7)	0 (0,0)	0,060 [†]	2 (11,1) ^b	0 (0,0)	0,062 [†]
Não	24 (92,3)	79 (100,0)		16 (88,9)	68 (100,0) ^b	
Local do paciente durante o acompanhamento						
Em casa	23 (88,5)	79 (100,0) ^b	0,014 [†]	17 (100,0)	68 (100,0)	0,209 [†]
Hospital	3 (11,5) ^b	0 (0,0)		1 (5,6)	0 (0,0)	
Permanece com traqueostomia						
Sim	2 (7,7)	1 (1,3)	0,151 [†]	1 (5,6)	1 (1,5)	0,331 [†]
Não	24 (92,3)	78 (98,7)		17 (94,4)	67 (98,5)	
Permanece em HD						
Sim	2 (7,7)	1 (1,3)	0,151 [†]	1 (5,6)	0 (0,0)	0,209 [†]
Não	24 (92,3)	78 (98,7)		17 (94,4)	68 (100,0)	
Trabalhando durante o acompanhamento						
Sim	3 (11,5)	20 (25,3)	0,141 [¥]	0 (0,0)	10 (14,7)	0,112 [†]
Não	23 (88,5)	59 (74,7)		18 (100,0)	58 (85,3)	
Procurou serviço de emergência						
Sim	9 (34,6)	25 (31,6)	0,730 [‡]	9 (50,0) ^b	14 (20,6)	0,018 [†]
Não	17 (65,4)	53 (67,1)		9 (50,0)	54 (79,4) ^b	
Continua internado	0 (0,0)	1 (1,3)		-	-	
Hospitalizado						
Sim	7 (26,9)	15 (19,0)	0,388 [†]	8 (43,4) ^b	7 (10,3)	0,002 [†]
Não	19 (73,1)	64 (81,0)		10 (55,6)	61 (89,7) ^b	
Reinternou na UTI						
Sim	3 (11,5)	3 (3,8)	0,160 [†]	3 (16,7)	3 (4,5)	0,103 [†]
Não	23 (88,5)	76 (96,2)		15 (83,3)	64 (95,5)	
Possui cuidador						
Sim	21 (80,8) ^b	19 (24,1)	<0,001 [¥]	13 (81,3) ^b	15 (22,1)	<0,001 [†]

Não	5 (19,2)	60 (75,9) ^b		3 (18,8)	53 (77,9) ^b	
Alimentação						
Sonda	4 (15,2) ^b	0 (0,0)	0,003 [†]	2 (11,1)	0 (0,0)	0,053 [†]
Via oral	22 (84,6)	79 (100,0) ^b		16 (88,9)	68 (100,0)	
Acompanhamento com nutricionista						
Sim	14 (53,8) ^b	17 (21,5)	0,003 [†]	4 (22,2)	7 (10,3)	0,231 [†]
Não	12 (46,2)	62 (78,5) ^b		14 (77,8)	61 (89,7)	
Fisioterapia						
Sim	15 (57,7) ^b	10 (12,7)	<0,001 [¥]	7 (38,9) ^b	4 (5,9)	0,001 [†]
Não	11 (42,3)	69 (87,3) ^b		11 (61,1)	64 (94,1) ^b	
Acompanhamento com Fonoaudiólogo						
Sim	3 (11,5) ^b	0 (0,0)	0,014 [†]	1 (5,6)	0 (0,0)	0,209 [†]
Não	23 (88,5)	79 (100,0) ^b		17 (94,4)	68 (100,0)	
Acompanhamento com Psicólogo						
Sim	3 (11,5)	11 (13,9)	0,999 [†]	4 (22,2)	8 (11,8)	0,449 [†]
Não	23 (88,5)	68 (86,1)		14 (77,8)	60 (88,3)	
Faz uso de medicamento psicotrópico						
Sim	2 (7,7)	10 (12,7)	0,726 [†]	4 (22,2)	9 (13,2)	0,458 [†]
Não	24 (92,3)	69 (87,3)		14 (77,8)	59 (86,8)	
IL-10 pg/ml	25,9 (21,6-29,0)	25,5 (22,1-30,1)	0,864 [¥]	25,9 (19,7-28,2)	26,1 (22,5-30,1)	0,274 [¥]
IL- 6 pg/ml	1640,1 (1100,4-2745,5)	1163,4 (850,8-2137,7)	0,051 [¥]	1583,1 (1135,5-2513,3)	1246,9 (906,6-2131,5)	0,175 [¥]
IL-33 pg/ml	83,2 (80,8-86,5)	83,2 (82,0-86,7)	0,528 [¥]	83,6 (80,0-85,7)	83,1 (82,3-86,3)	0,776 [¥]
TNF-α pg/ml	6,9 (6,0-8,8)	7,2 (5,8-8,9)	0,675 [¥]	6,5 (5,9-9,9)	7,1 (5,8-8,6)	0,955 [¥]
IL- 4 pg/ml	68,9 (43,8-84,9)	63,2 (33,8-92,7)	0,667 [¥]	69,0 (48,1-83,6)	63,5 (31,3-88,1)	0,665 [¥]
IL-5 pg/ml	11,0 (6,3-17,1)	9,7 (6,2-12,7)	0,495 [¥]	11,0 (6,0-15,3)	9,9 (6,8-15,1)	0,946 [¥]

[‡]Valor obtido após aplicação do teste razão de verossimilhança. [†]Valor obtido após aplicação do teste Exato de Fisher. [¥]Valor obtido após aplicação do teste qui-quadrado de Pearson.

^bLetra indicando valor estatisticamente significativo após análise de resíduo. Para Interleucinas foi utilizado mediana (AIQ). Tabela elaborada pelo autor (2021).

A escala SF12 é uma ferramenta curta e de rápida aplicação para avaliar qualidade de vida. Esta escala foi aplicada no acompanhamento dos pacientes em 6 e 12 meses, foi categorizada em qualidade de vida prejudicada ou qualidade de vida melhorada e foi comparada com demais variáveis conforme tabela 6. Bem como, o teste MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*), foi aplicado para avaliar o comprometimento cognitivo leve, 12 meses após alta da UTI e foi categorizado em moderado a grave ou leve a inexistente e foi comparado com demais variáveis conforme tabela 7.

Na escala SF12 do acompanhamento de 6 meses (n=62), 61 pacientes pontuaram melhor qualidade de vida e apenas 1 pontuou qualidade de vida prejudicada. No seguimento de 12 meses (n=64), 63 pacientes pontuaram melhor qualidade de vida e apenas 1 pontuou qualidade de vida prejudicada. Na pontuação MoCa, 61 pacientes apresentaram pontuação de moderada a grave e apenas 7 de leve a inexistente. Quando realizadas as correlações, o teste SF12 apresentou IL-4 elevada (82,3) em pacientes que relataram qualidade de vida relacionada a saúde, prejudicada, já no teste MoCA, observou-se aumento do Fator de Necrose Tumoral (10,7) em pacientes que apresentaram disfunção cognitiva a longo prazo, caracterizada como leve a inexistente. Ressalvo, que ambos os instrumentos só poderiam ser respondidos pelo paciente, nos casos de indisponibilidade do mesmo e, o seguimento fosse respondido por um familiar ou cuidador, estes testes não foram aplicados.

Tabela 6. Fatores relacionados com a Qualidade de Vida Prejudicada avaliados pelo SF12, 6 e 12 meses após alta da UTI

	SF12 – Qualidade de vida relacionada a saúde, n(%)					
	6 meses			12 meses		
	Qualidade de vida prejudicada n=1	Qualidade de vida melhorada n=61	Valor-p	Qualidade de vida prejudicada n=1	Qualidade de vida melhorada n=63	Valor-p
Motivo da Internação						
Clínico	0 (0,0)	24 (39,3)	0,366‡	0 (0,0)	22 (34,9)	0,402‡
Cirúrgico eletivo	0 (0,0)	15 (24,6)		0 (0,0)	16 (25,4)	
Cirúrgico urgência	1 (100,0)	22 (36,1)		1 (100,0)	25 (39,7)	
Índice de Charlson						
Sim	0 (0,0)	13 (21,3)	0,999†	0 (0,0)	13 (20,6)	0,999†
Não	1 (100,0)	48 (78,7)		1 (100,0)	50 (79,4)	
SAPS 3						
≥ 40 pontos	0 (0,0)	18 (29,5)	0,999†	0 (0,0)	19 (30,2)	0,999†
≤ 39 pontos	1 (100,0)	43 (70,5)		1 (100,0)	44 (69,8)	
Vasopressor						
Sim	0 (0,0)	31 (50,8)	0,999†	0 (0,0)	29 (46,0)	0,999†
Não	1 (100,0)	30 (49,2)		1 (100,0)	34 (54,0)	
Sedação contínua						
Sim	0 (0,0)	11 (18,0)	0,999†	0 (0,0)	11 (17,5)	0,999†
Não	1 (100,0)	50 (82,0)		1 (100,0)	52 (82,5)	
HD Convencional durante internação na UTI						
Sim	0 (0,0)	6 (9,8)	0,999†	0 (0,0)	5 (7,9)	0,999†
Não	1 (100,0)	55 (90,2)		1 (100,0)	58 (92,1)	
Ventilação Invasiva						
Sim	0 (0,0)	22 (36,1)	0,999	0 (0,0)	22 (34,9)	0,359
Não	1 (100,0)	39 (63,9)		1 (100,0)	41 (65,1)	
Delirium durante internação na UTI						
Sim	0 (0,0)	3 (4,9)	0,999	0 (0,0)	5 (7,9)	0,999
Não	1 (100,0)	58 (95,1)		1 (100,0)	58 (92,1)	
Infecção nosocomial						
Sim	0 (0,0)	2 (3,3)	0,999	0 (0,0)	2 (3,2)	0,999
Não	1 (100,0)	59 (96,7)		1 (100,0)	61 (96,8)	
Tempo de Internação na UTI						

< 5 dias	0 (0,0)	48 (78,7)	0,226	0 (0,0)	16 (25,4)	0,999
≥ 5 dias	1 (100,0)	13 (21,3)		1 (100,0)	47 (74,6)	
Sepse durante internação na UTI						
Sim	-	-	-	-	-	-
Não	1 (100,0)	61 (100,0)		1 (100,0)	63 (100,0)	
Local do paciente durante o acompanhamento						
Em casa	1 (100,0)	61 (100,0)	-	1 (100,0)	63 (100,0)	-
Hospital	-	-		-	-	
Permanece com traqueostomia						
Sim	0 (0,0)	1 (6,1)	0,999	0 (0,0)	1 (1,6)	0,999
Não	1 (100,0)	60 (98,4)		1 (100,0)	62 (98,4)	
Permanece em HD						
Sim	0 (0,0)	1 (1,6)	0,999 [†]	0 (0,0)	1 (1,6)	0,999 [†]
Não	1 (100,0)	60 (98,4)		1 (100,0)	62 (98,4)	
Trabalhando durante o acompanhamento						
Sim	0 (0,0)	13 (21,3)	0,999 [†]	0 (0,0)	16 (25,4)	0,999 [†]
Não	1 (100,0)	48 (78,7)		1 (100,0)	47 (74,6)	
Procurou serviço de emergência						
Sim	0 (0,0)	19 (31,1)	0,675 [‡]	1 (100,0)	20 (31,7)	0,323 [†]
Não	1 (100,0)	41 (67,2)		0 (0,0)	42 (66,7)	
Continua internado	0 (0,0)	1 (1,6)		0 (0,0)	1 (1,6)	
Hospitalizado						
Sim	0 (0,0)	10 (16,4)	0,999 [†]	0 (0,0)	9 (14,3)	0,999 [†]
Não	1 (100,0)	51 (83,6)		1 (100,0)	54 (85,7)	
Reinternou na UTI						
Sim	0 (0,0)	3 (4,9)	0,999	0 (0,0)	4 (6,3)	0,999
Não	1 (100,0)	58 (95,1)		1 (100,0)	59 (93,7)	
Possui cuidador						
Sim	0 (0,0)	15 (24,6)	0,999	1 (100,0)	17 (27,0)	0,281
Não	1 (100,0)	46 (75,4)		0 (0,0)	46 (73,0)	
Alimentação						
Sonda	-	-	-	-	-	-
Via oral	1 (100,0)	61 (100,0)		1 (100,0)	63 (100,0)	

Acompanhamento com nutricionista							
Sim	0 (0,0)	11 (18,0)	0,999	0 (0,0)	13 (20,6)	0,999	
Não	1 (100,0)	50 (82,0)		1 (100,0)	50 (79,4)		
Fisioterapia							
Sim	0 (0,0)	6 (9,8)	0,999	0 (0,0)	6 (9,5)	0,999	
Não	1 (100,0)	55 (90,2)		1 (100,0)	57 (90,5)		
Acompanhamento com Fonoaudiólogo							
Sim	0 (0,0)	1 (1,6)	0,999	-	-	-	
Não	1 (100,0)	60 (98,4)		1 (100,0)	63 (100,0)		
Acompanhamento com Psicólogo							
Sim	0 (0,0)	10 (16,4)	0,999 [†]	0 (0,0)	11 (17,5)	0,999 [†]	
Não	1 (100,0)	51 (83,6)		1 (100,0)	52 (82,5)		
Faz uso de medicamento psicotrópico							
Sim	1 (100,0)	8 (13,1)	0,145 [†]	0 (0,0)	9 (14,3)	0,999 [†]	
Não	0 (0,0)	53 (86,9)		1 (100,0)	54 (85,7)		
IL-10 pg/ml	27,1	25,5 (21,9-29,5)	0,806 [¥]	16,3	25,2 (22,5-30,5)	0,063 [¥]	
IL- 6 pg/ml	844,4	1170,5 (898,4-2101,5)	0,387 [¥]	1170,5	1163,4 (906,7-2204,6)	0,999 [¥]	
IL-33 pg/ml	80,9	83,3 (82,1-86,6)	0,290 [¥]	81,5	83,4 (82,0-86,7)	0,500 [¥]	
TNF-α pg/ml	5,0	7,2 (5,8-8,9)	0,226 [¥]	6,3	7,2 (5,8-8,9)	0,688 [¥]	
IL- 4 pg/ml	82,3	61,1 (31,6-87,4)	0,032 [¥]	52,5	66,5 (33,8-87,6)	0,813 [¥]	
IL-5 pg/ml	48,0	9,9 (6,4-12,4)	0,258 [¥]	12,5	9,8 (6,8-14,3)	0,594 [¥]	

[‡]Valor obtido após aplicação do teste razão de verossimilhança. [†]Valor obtido após aplicação do teste Exato de Fisher. [¥]Valor obtido após aplicação do teste U de Mann-Whitney. Tabela elaborada pelo autor (2021).

Tabela 7. Fatores relacionados com a presença de Disfunção Cognitiva a longo prazo avaliados pelo MoCA, 12 meses após a alta hospitalar

	MoCA – Avaliação de Disfunção Cognitiva a longo prazo, n(%)		Valor-p
	Moderado a grave n=61	Leve a inexistente n=7	
Motivo da Internação			
Clínico	23 (37,7)	1 (14,3)	0,222‡
Cir. eletivo	15 (24,6)	1 (14,3)	
Cir. De urgência	23 (37,7)	5 (71,4)	
Índice de Charlson			
Sim	12 (19,7)	1 (14,3)	0,999†
Não	49 (80,3)	6 (85,7)	
SAPS 3			
≥ 40 pontos	18 (29,5)	2 (28,6)	0,999†
≤ 39 pontos	43 (70,5)	5 (71,4)	
Vasopressor			
Sim	26 (42,6)	5 (71,4)	0,233‡
Não	35 (57,4)	2 (28,6)	
Sedação contínua			
Sim	11 (18,0)	1 (14,3)	0,999†
Não	50 (82,0)	6 (85,7)	
HD Convencional durante internação na UTI			
Sim	4 (6,6)	1 (14,3)	0,429†
Não	57 (93,4)	6 (85,7)	
Ventilação invasiva			
Sim	22 (36,1)	3 (42,9)	0,702†
Não	39 (63,9)	4 (57,1)	
Delirium durante internação na UTI			
Sim	4 (6,6)	1 (14,3)	0,429†
Não	57 (93,4)	6 (85,7)	
Infecção nosocomial			
Sim	1 (1,6)	1 (14,3)	0,197†
Não	60 (98,4)	6 (85,7)	
Tempo de Internação na UTI			
< 5 dias	47 (77,0)	4 (57,1)	0,355†
≥ 5 dias	14 (23,0)	3 (42,9)	
Sepse durante internação na UTI			
Sim	-	-	-
Não	61 (100,0)	7 (100,0)	

Local do paciente durante o acompanhamento			
Casa	61 (100,0)	7 (100,0)	-
Hospital	-	-	
Trabalhando durante o acompanhamento			
Sim	8 (13,2)	2 (28,6)	0,279
Não	53 (86,8)	5 (71,4)	
Procurou serviço de emergência			
Sim	16 (26,2)	0 (0,0)	0,186
Não	45 (73,8)	7 (100,0)	
Hospitalizado			
Sim	6 (9,8)	1 (14,3)	0,550
Não	55 (90,2)	6 (85,7)	
Reinternou na UTI			
Sim	3 (4,9)	0 (0,0)	0,999
Não	58 (95,1)	7 (100,0)	
Possui cuidador			
Sim	12 (19,7)	3 (42,9)	0,181
Não	49 (80,3)	4 (57,1)	
Alimentação			
Sonda	1 (1,6)	0 (0,0)	0,999 [†]
Via oral	60 (98,3)	7 (100,0)	
Acompanhamento com nutricionista			
Sim	7 (11,5)	1 (14,3)	0,999
Não	54 (88,5)	6 (85,7)	
Fisioterapia			
Sim	3 (5,1)	1 (14,3)	0,369 [†]
Não	56 (94,9)	6 (85,7)	
Acompanhamento com Fonoaudiólogo			
Sim	-	-	-
Não	59 (100,0)	7 (100,0)	
Acompanhamento com Psicólogo			
Sim	9 (14,7)	1 (14,3)	0,893
Não	52 (85,3)	6 (85,7)	
Faz uso de medicamento psicotrópico			
Sim	9 (14,7)	1 (14,3)	0,999 [†]
Não	51 (85,3)	6 (85,7)	
IL-10 pg/ml	25,9 (22,2-29,6)	27,9 (23,8-35,0)	0,579
IL- 6 pg/ml	1044,4 (881,6-1975,4)	1254,9 (1076,8-2563,1)	0,328
IL-33 pg/ml	83,1 (81,4-86,7)	83,4 (82,9-90,1)	0,353

TNF pg/ml	7,0 (5,8-8,7)	10,7 (7,7-19,1)	0,013
IL- 4 pg/ml	63,9 (34,0-88,5)	66,6 (38,4-104,9)	0,848
IL-5 pg/ml	10,4 (7,0-16,2)	7,0 (6,8-8,4)	0,074

[‡]Valor obtido após aplicação do teste razão de verossimilhança. [†]Valor obtido após aplicação do teste Exato de Fisher. Tabela elaborada pelo autor (2021).

5. DISCUSSÃO

A qualidade de vida é um conceito multidimensional que abrange todos os aspectos de vida de uma pessoa, e a sua capacidade funcional refere-se à autonomia do indivíduo para a realização de tarefas que fazem parte da sua vida cotidiana (Fontela et al., 2018). Com o avanço da assistência ao paciente criticamente doente, houve uma diminuição da taxa de mortalidade, entretanto, as consequências de uma doença crítica podem perdurar por muito tempo, afetando a saúde física, cognitiva e mental dos sobreviventes de um período de internação na UTI, levando a necessidade de analisar o impacto da terapia intensiva na qualidade de vida do paciente (Davydow et al., 2009; Desai et al., 2011; Needham et al., 2012; Rawal et al., 2017; Loss et al., 2017).

Tão importante quanto avaliar a taxa de mortalidade a longo prazo em sobreviventes a UTI, é avaliar os desfechos relacionados a fatores físicos e psicológicos, estado funcional, interação social, bem como a qualidade de vida. Pacientes que foram hospitalizados estão propensos a apresentarem comprometimento na sua qualidade de vida. O fato do paciente sobreviver a uma doença crítica aguda, não necessariamente representa qualidade de vida após sua hospitalização. A PICS é muito comum nestes casos levar a redução da qualidade de vida dos pacientes e também de seus familiares (Carson et al., 1999; Herridge et al., 2003; Hofhuis et al., 2009; Oyen et al., 2010; Cameron et al., 2016).

É frequentemente observado em sobreviventes de doenças críticas a presença de declínio neurocognitivo a longo prazo com um risco aumentado de desenvolver demência e aumento das limitações funcionais. Pacientes vulneráveis a PICS tendem a apresentar níveis significativos de dor, dispnéia, sofrimento psicológico, sede, fadiga, *delirium* e sofrimento relacionados a comunicação prejudicada (Nelson et al., 2004). A qualidade de vida de pacientes PICS piora muito a longo prazo. Muitos pacientes apresentam quadros de depressão, comprometimento cognitivo, anormalidades fisiológicas complexas, disfunção orgânica, déficits neuroendócrinos e disfunção imunológica (Van den Berghe 2002; Nelson et al., 2004).

Pacientes com doença crítica crônica relatam pior qualidade de vida e apresentaram pior estado funcional aos 6 meses de acompanhamento em comparação com pacientes que tiveram recuperação rápida (Gordon et al., 2004). Na literatura, encontramos vários estudos relacionados a PICS (Unroe et al., 2010; Haas et al., 2013; Dexheimer et al., 2016; Dietrich et al., 2017; de Azevedo et al., 2017; Bienvenu et al., 2018; Oliveira et al., 2018; Rosa et al., 2018), porém, em subpopulações ou condições específicas ou acompanhamento por tempo reduzido. Neste estudo, realizamos acompanhamento de pacientes em 6 até 12 meses após alta da internação em UTI, e avaliamos, através de diferentes ferramentas, a presença de estresse pós-traumático, disfunção cognitiva e ocupacional, grau de dependência funcional, qualidade de vida e sua relação com biomarcadores inflamatórios, assim como, mortalidade.

Nosso estudo mostra um perfil de pacientes, onde a maior parte ainda necessita de cuidadores e outros cuidados profissionais como de nutricionista, fisioterapeuta, fonoaudiólogo e acompanhamento psicológico 6 e 12 meses após alta hospitalar. Ainda, mesmo os pacientes em cuidados mínimos ou moderados apresentaram dificuldades em realizar suas tarefas e/ou trabalhos que anteriormente realizavam com facilidade, sendo que a maior parte não conseguiu retornar para o trabalho formal. Uma revisão sistemática desenvolvida por Kamdar e colaboradores (2020) investigou o retorno ao trabalho de pacientes internados em UTI. O estudo incluiu um total de 10.015 sujeitos e seus achados destacaram que aproximadamente dois terços, dois quintos e um terço dos sobreviventes da unidade de terapia intensiva anteriormente empregados estão desempregados até 3, 12 e 60 meses

após a alta hospitalar, respectivamente. Os sobreviventes que retornam para o trabalho, frequentemente relataram perda de emprego, mudança de ocupação ou mesmo, pior situação em suas atividades laborais (Kamdar et al., 2020).

Ainda relacionado a capacidade física e funcional, um estudo de coorte desenvolvido por Wieske e colaboradores (2015) incluiu 156 pacientes, e 80 apresentavam fraqueza adquirida na UTI. Os achados ainda destacam que 23 pacientes morreram na UTI (20 apresentaram fraqueza muscular adquirida na UTI). Já durante o acompanhamento de 6 meses após a alta da UTI, outros 25 pacientes morreram (17 com fraqueza adquirida na UTI). A fraqueza adquirida na UTI foi independentemente associada a um aumento na mortalidade pós-UTI e com uma diminuição no funcionamento físico (Hermans et al., 2014).

Um estudo desenvolvido por Kawakami e colaboradores (2021) levantou aspectos epidemiológicos das PICS, incluindo 192 pacientes. Destes pacientes, 25% vieram a óbito no período de 6 meses de acompanhamento. Entre os sobreviventes em disfunções físicas, psicológicas e cognitivas ocorreram em 32,3%, 14,6% e 37,5% dos pacientes, respectivamente. O estudo associou a ocorrência de PICS a escolaridade, sendo a condição mais frequente em sujeitos que obtiveram menos anos de estudo. Os fatores de risco para manifestação da síndrome pós cuidados intensivos vêm sendo descritos na literatura. Uma metanálise conduzida por Lee e colaboradores (2020) investigou e listou os fatores mais frequentes relatados na história médica pregressa de pacientes que apresentaram PICS. A metanálise incluiu 89 estudos e descreveu sessenta fatores de risco, incluindo 33 fatores pessoais e 27 relacionados à UTI. Fatores de risco significativos para PICS relacionadas à saúde mental incluíram sexo feminino, histórico de transtorno mental anterior a internação e experiência negativa na UTI. O único fator de risco significativo encontrado na metanálise para prejuízo cognitivo foi o *delirium*. Já os fatores de risco significativos para declínio em funções físicas incluíram idade avançada, sexo feminino e alta gravidade da doença (Lee et al., 2020).

A dimensão cognitiva também é amplamente afetada em sujeitos que desenvolvem as PICS. Um estudo de coorte desenvolvido por Shao e colaboradores (2017) incluiu 290 pacientes. A incidência de disfunção cognitiva foi de 35,86%. O estudo ainda destacou que gênero, idade, escolaridade, situação financeira, tabagismo, etilismo, história prévia, ventilação mecânica, tempo de internação na UTI, sedativo e *delirium*, e diagnóstico inicial registrado de UTI foram os principais preditores de disfunção cognitiva. Também são elencados como fatores de risco para o desenvolvimento de disfunção cognitiva após UTI as seguintes condições: hipoglicemia, hiperglicemia, flutuações na glicose sérica, *delirium* e sintomas de estresse agudo intra-hospitalar (Inoue et al., 2019).

A disfunção cognitiva e funcional após uma doença crítica está associada a comorbidade de pacientes que sobrevivem a doenças agudas graves. Esta disfunção pode ser caracterizada por novos déficits ou mesmo exacerbção dos existentes (Barichello et al., 2019; Iwashyna et al., 2010). As estimativas da incidência de comprometimento cognitivo persistente após doença crítica variam amplamente entre os estudos, mas as informações prospectivas mais sólidas indicam que pode ocorrer em 20-40% dos pacientes que recebem alta da UTI (Sakusic et al., 2018). Estudos apontam que sobreviventes de UTI que apresentaram sepse durante o período hospitalar desenvolveram algum nível de disfunção cognitiva quando avaliados a longo prazo, sendo estes danos referentes a alterações na memória, atenção e concentração (Granja et al., 2004; Iwashyna et al., 2010; Gritte et al., 2021). Já cerca de 71% dos pacientes sépticos desenvolvem irreversíveis disfunções cerebrais agudas (Pine et al., 1983; Wilson e Young, 2003). Além da sepse, o *delirium* também pode estar relacionado a disfunção cognitiva a longo prazo (Goldberg et al., 2020). Goldberg e colaboradores (2020) incluíram 23 estudos em uma meta-análise, com uma população de 3.562 pacientes que apresentaram *delirium* e 6987 controles. Os achados sugerem associação

significativa entre o *delirium* em UTI e piora da função cognitiva após alta hospitalar, com o tamanho estimado do efeito (Hedges *g*) de 0,45 (IC 95%: 0,34-0,57; $P < 0,001$).

Uma revisão sistemática avaliou a associação entre disfunção cognitiva e os sintomas comumente descritos. Os achados descrevem que cerca de um quarto dos pacientes que procuraram auxílio por perda de memória receberam diagnósticos que podem indicar a presença de distúrbios cognitivos funcionais. Nos estudos avaliados, 53% dos sujeitos receberam o diagnóstico de demência e 24% apresentaram disfunção cognitiva relacionada a um segundo fator (transtornos psiquiátricos, comorbidades funcionais) que não estava relacionado com a neurodegeneração. Os autores também destacam que a disfunção cognitiva sem alterações estruturais pode estar associada a sintomas afetivos, autoavaliação negativa, percepções negativas da doença, trajetórias de sintomas não progressivas e diferenças linguísticas e comportamentais (McWhirter et al., 2020).

Estudos também reportam diminuição da capacidade cognitiva em pacientes com insuficiência renal, destacando que o mecanismo fisiopatológico envolvido, pode ser o aumento da inflamação. Na doença renal crônica (DRC), as toxinas urêmicas, o hiperparatireoidismo e a deficiência de Klotho, levam à inflamação crônica, disfunção endotelial e calcificações vasculares (Davey et al., 2012; Van Sandwijk et al., 2016).

Durante a permanência em UTI, especialmente na presença de condições clínicas envolvidas em respostas inflamatórias e neuroinflamatórias, pode-se perceber o aumento de diversas citocinas. No paciente crítico vem sendo reportado o choque de citocinas, que é caracterizado um termo abrangente, relacionado a diversos distúrbios de desregulação do sistema imunológico, inflamação sistêmica e disfunção multiorgânica, que pode levar à insuficiência multiorgânica se tratada de forma inadequada (Fajgenbaum e June, 2020). A indução da morte celular no SNC desencadeia uma cascata de neurodegeneração contínua (secundária), resultando em um aumento substancialmente de perda de tecido (Yoles e Schwartz, 1998).

Biomarcadores inflamatórios foram mensurados em soro de pacientes logo após alta da UTI e correlacionados com as diferentes escalas aplicadas ao longo do acompanhamento. Neste, IL-6 mostrou-se elevada em pacientes que apresentaram quadro de dependência funcional moderada a grave no tempo de 6 meses após a alta da UTI, assim como IL-4, que se apresentou elevada em pacientes que relataram qualidade de vida relacionada a saúde, prejudicada. Estudo recém conduzido pelo nosso grupo de pesquisa (dados ainda não publicados), que acompanhou pacientes por até 3 meses após alta hospitalar, mostrou que os biomarcadores inflamatórios estiveram relacionados a desfechos neuropsiquiátricos em longo prazo, mesmo quando coletados após a alta da UTI.

Wang e colaboradores (2018), investigaram alterações de citocinas e células inflamatórias em pacientes com apoplexia cerebral em UTI, e observaram que a concentração plasmática de linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e monócitos apresentaram-se aumentados em pacientes com apoplexia cerebral, quando comparado a de indivíduos saudáveis. Assim como, os níveis de macrófagos e mastócitos. Neste contexto, compreendemos que a microglia tem como papel principal, a manutenção de células neurais e sinapses durante o funcionamento normal do sistema nervoso central (SNC), contudo, mediante estímulo prejudicial, a microglia é ativada, e após ativadas, são plásticas, podendo existir diferentes fenótipos que apresentam respostas diferentes de acordo com as mudanças no microambiente cerebral. Estes, podem induzir reparo cerebral ou citotoxicidade, assim como, função pró-inflamatória (Hanisch, 2013; Kettenmann et al., 2011). Como exemplo, quando ativada como fenotipo M1, a microglia afeta a neurogênese (Butovsky et al., 2006), secretando mediadores pró-inflamatórios, ocasionando déficits neurológicos a longo prazo (Roughton et al., 2013).

Entre as citocinas pró-inflamatórias que medeiam a fase inicial da resposta do sistema imunológico inato à lesões ou infecções, encontram-se, o TNF- α , IL-1 β e IL-6 (Faix, 2013). O TNF- α e a IL-1 β ativam células

endoteliais, atraindo leucócitos polimorfonucleares circulantes (PMNs) para o local, podendo também causar sintomas sistêmicos. A IL-6 aumenta a produção dos reagentes de fase aguda da inflamação, aumentando a proteína-C-reativa, estimulando a produção de mais PMNs (Faix, 2013). Estudos também apontam que os níveis de TNF- α , IL-1 β e IL-6 estão significativamente aumentados no fluido cérebro-espinhal de crianças com encefalopatia, além de estarem relacionados aos danos cognitivos e aos efeitos deletérios sobre o tecido cerebral (Oberholzer et al., 2011).

Um estudo conduzido por Michels e colaboradores (2020), qual analisaram a cinética das citocinas M1 no hipocampo de animais submetidos à sepse, tratados ou não com minociclina, observaram que os níveis de TNF- α , IL-6 e IL-1 β permaneceram elevados até o 10º dia após a indução da sepse, tendo diminuição para os níveis basais, apenas após o 30º dia. Outros estudos demonstraram que níveis elevados de IL-6 em pacientes sépticos estão associados a um aumento na mortalidade (Patel et al., 1994; Panacek et al., 2004).

Em nosso estudo, a IL-4, avaliada logo após alta da UTI, apresentou-se elevada em pacientes que relataram qualidade de vida prejudicada, e um estudo conduzido por Walsh e colaboradores (2015), usando dois modelos de lesão do SNC (esmagamento do nervo óptico e lesão contusiva da medula espinhal) em camundongos, determinaram que mediadores que se originam de tecido do SNC lesionado, induzem uma população de células T produtoras de IL-4, de uma forma independente do antígeno. O tecido ferido, induz uma resposta neuroprotetora de células T. Células T produtoras de IL-4, promovem a recuperação após lesão do SNC, diretamente via receptores neuronal IL-4, potencializando a sinalização da neurotrofina para promover a sobrevivência e a regeneração neuronal. Neste sentido, os resultados deste estudo indicaram que IL-4 medeia neuroproteção e recuperação do SNC lesionado, o que por vez, pode justificar o porque em nosso estudo, observamos aumento de IL-4 em pacientes que apresentaram prejuízos quanto a sua qualidade de vida, a longo prazo.

Morbidades psiquiátricas também podem manifestar disfunção cognitiva, sendo amplamente relatado na literatura *déficits* na cognição em pacientes com Transtorno Bipolar, Esquizofrenia e Transtorno Depressivo Maior (Solé et al., 2017; MacQueen e Memedovich, 2017; Bora, 2019). A literatura também destaca a presença de comprometimento cognitivo em pacientes com insuficiência cardíaca, onde uma revisão sistemática conduzida por Cannon e colaboradores (2017) descreveu uma prevalência de disfunção cognitiva em 43% dos pacientes. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a PCR estão entre os marcadores periféricos de cognição mais comumente investigados (Bora, 2019). Uma metanálise conduzida por Bora (2019) investigou os níveis de BDNF e PCR em pacientes esquizofrênicos com disfunção cognitiva, e os achados destacam que os níveis de BDNF foram significativamente associados à memória verbal ($r=0,16$, IC 0,09-0,23), memória de trabalho ($r=0,14$, IC 0,06-0,22), velocidade de processamento ($r=0,18$, IC 0,10- 0,26) e desempenho de fluência verbal ($r=0,09$, IC 0-0,18). Níveis elevados de PCR foram relacionados a todos danos em todos domínios cognitivos ($r=-0,09$ a $-0,13$), exceto para fluência verbal.

Além da disfunção cognitiva, o TEPT é prevalente em pacientes com PICS (Hori e Kim, 2019; Yehuda, 2015). Wang et al., (2017) estimou uma prevalência de 17% a 44% de sintomas psiquiátricos em sobreviventes de UTI. Huang et al., (2016), em um estudo de coorte multicêntrico, observaram sintomas de depressão, ansiedade e TEPT aos 6 e 12 meses após a alta da UTI. Eles descobriram que após 12 meses, 66% dos pacientes com pelo menos um resultado psiquiátrico, apresentaram sintomas substanciais, 36% apresentaram sintomas de depressão, 42% apresentaram sintomas de ansiedade e 24% apresentaram sintomas de PTSD. Dos 65 pacientes, 40 (62%) desenvolveram depressão, 37 (57%) desenvolveram ansiedade e 13 (20%) dos sobreviventes apresentaram sintomas de TEPT 4 meses após a alta.

Uma revisão sistemática conduzida por Gander e colaboradores (2006) incluiu 872 pacientes e investigou sintomas de TEPT em pacientes diagnosticados com infarto agudo do miocárdio, encontrando uma prevalência de 14,7%. O câncer também é destacado como uma patologia comumente associada a sintomas de TEPT. A prevalência de sintomas de TEPT em crianças sobreviventes do câncer infantil foi de 14,1% (Allen et al., 2018). Em uma população de 13 pacientes com diagnóstico de fibromialgia foi encontrada uma prevalência de 21,7% de sintomas de TEPT (Conversano et al., 2019). Já um estudo conduzido por Calsavara e colaboradores (2021) investigou sintomas de TEPT em pacientes sobreviventes de sepse ou choque séptico. Os pesquisadores incluíram 33 pacientes, e aplicaram escalas de TEPT no tempo de 24h e depois de 12 meses após alta. Nas escalas aplicadas 24h após a alta da UTI 46% dos pacientes apresentaram sintomas de TEPT, ao passo que nas escalas aplicadas 12 meses após alta esta prevalência foi de 31%. De acordo com Auxéméry (2018) os sintomas de TEPT podem ser menos visíveis a medida em que o sujeito assimila os eventos traumáticos.

Uma revisão sistemática conduzida por Parker e colaboradores (2015) incluiu 4.260 pacientes e investigou sintomas de TEPT em pacientes com PICS. Entre 1 e 6 meses pós-UTI (seis estudos; n = 456), as prevalências combinadas de sintomas de transtorno de estresse pós-traumático clinicamente importantes (IC de 95%) foram 25% (18-34%) e 44% (36-52%) usando os limiares da escala de impacto do evento maiores ou iguais a 35 e maiores ou iguais a 20, respectivamente. Entre 7 e 12 meses pós-UTI, n=698 as prevalências combinadas de sintomas de transtorno de estresse pós-traumático foram 17% (10-26%) e 34% (22-50%), respectivamente. Já um estudo multicêntrico desenvolvido por Hatch e colaboradores (2018) enviou questionários para sobreviventes de UTI com vista a investigar aspectos relacionados a depressão, ansiedade e TEPT. No estudo, 55% dos entrevistados apresentaram uma ou mais condições em 3 ou 12 meses após a alta. A prevalência foi 46%, 40% e 22% para ansiedade, depressão e PTSD, respectivamente; 18% atingiram o limite de casualidade para todas as três condições psicológicas. Pacientes com sintomas de depressão apresentaram 47% mais chances de morrer durante os primeiros 2 anos após a alta da UTI do que os pacientes que não apresentaram nenhuma comorbidade.

Além das alterações fisiológicas e cognitivas, quando comparados com a população em geral, pacientes sobreviventes de UTI tendem a apresentar menores índices de qualidade de vida. De acordo com Dowdy et al., (2005), o declínio da qualidade de vida, apresentado por pacientes após a alta hospitalar tende a evoluir para melhora ao longo do tempo na maioria dos domínios (cognitivo, funcionalidade, saúde mental). No entanto, com relação aos aspectos mentais, essa melhora é mais lenta, ou não ocorre. Em um estudo de coorte observacional de sobreviventes de doenças críticas que receberam suporte de vida na UTI, uma proporção significativa de sobreviventes adquiriu comprometimento cognitivo, depressão e/ou deficiência nas atividades da vida diária aos 3 meses (64%) e 12-meses (56%). A disfunção cognitiva, bem como os sintomas de depressão, ansiedade e TEPT, estão presentes em pacientes que sobrevivem a uma doença crítica (Maley et al., 2016).

6. CONCLUSÃO

Os dados demonstraram que a maioria dos pacientes qual foi realizado seguimento telefônico em 6 e 12 meses necessitavam de cuidadores e também outros cuidados de equipe multiprofissional, após alta da UTI. Até mesmo pacientes em cuidados mínimos ou moderados relataram que apresentavam dificuldades em realizar suas tarefas e/ou trabalhos, assim como, não puderam retornar as suas funções no trabalho, após o período da internação. Biomarcadores inflamatórios como IL-6 e IL-4, ambos no seguimento de 6 meses, mostraram-se elevados em pacientes que apresentaram quadro de dependência moderada a grave e em pacientes que relataram qualidade de vida relacionada a saúde, prejudicada, respectivamente. Em 12 meses, também observamos uma maior taxa de mortalidade dos pacientes acompanhados, comparado aos 6 meses.

Como limitação deste estudo, pode-se considerar a questão de que alguns instrumentos de pesquisa utilizados para avaliar os desfechos, só poderiam ser aplicados exclusivamente aos pacientes, o que por vez, em pacientes com dependência moderada a grave, nem sempre era possível avaliar TEPT e disfunção cognitiva, por exemplo, já que as perguntas eram realizadas a cuidadores e/ou familiares.

Baseado nos achados desse estudo, foi possível traçar o perfil dos pacientes que foram hospitalizados em UTIs e como essa experiência impactou na qualidade de vida de amplo aspecto (funcional e emocional) relacionada à saúde a longo prazo, assim, ressalta-se a importância e a necessidade de maior cuidado e acompanhamento do paciente crítico agudo. Por fim, este estudo também pode auxiliar os gestores e profissionais da saúde, contribuindo para o desenvolvimento e aperfeiçoamento de estratégias e alternativas de intervenções efetivas dos serviços ofertados na Atenção Primária a Saúde, qual presta assistência a longo prazo à pacientes pós internação.

REFERÊNCIAS

- Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). *FASEB J*. 1990;4(11):2860-7.
- Allen J, Willard VW, Klosky JL, Li C, Srivastava DK, Robison LL, Hudson MM, Phipps S. Posttraumatic stress-related psychological functioning in adult survivors of childhood cancer. *J Cancer Surviv*. 2018;12(2):216-223.
- Allene C, Kalalou K, Durand F, Thomas F, Januel D. Acute and Post-Traumatic Stress Disorders: A biased nervous system. *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(1-2):23-38.
- Atterton B, Paulino MC, Povoia P, Martin-Loeches I. Sepsis Associated Delirium. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(5):240.
- Auxéméry Y. Post-traumatic psychiatric disorders: PTSD is not the only diagnosis. *Presse Med*. 2018;47(5):423-430.
- Barichello T, Sayana P, Giridharan VV, et al. Long-Term Cognitive Outcomes After Sepsis: a Translational Systematic Review. *Mol Neurobiol*. 2019; 56: 186-251.
- Banks WA, Farr SA, La Scola ME, et al. Intravenous human interleukin-1 alpha impairs memory processing in mice: dependence on blood-brain barrier transport into posterior division of the septum. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:536-41.
- Bienvenu OJ, Friedman LA, Colantuoni E, Dinglas VD, Sepulveda KA, Mendez-Tellez P, et al. Psychiatric symptoms after acute respiratory distress syndrome: a 5-year longitudinal study. *Intensive Care Med*. 2018;44(1):38-47.
- Bolton, N. Diaries for recovery from critical illness. *Clin Nurse Specialist*. 2016; 30(1):17-18.
- Bora E. Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2019 ;49(12):1971-1979.
- Butovsky O, Ziv Y, Schwartz A, et al. Microglia activated by IL-4 or IFN- γ differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells. *Mol Cell Neurosci*. 2006;31:149-160.
- Cameron JI, Chu LM, Matte A, Tomlinson G, Chan L, Thomas C, Friedrich JO, Mehta S, Lamontagne F, Levasseur M, Ferguson ND, Adhikari NK, Rudkowski JC, Meggison H, Skrobik Y, Flannery J, Bayley M, Batt J, dos Santos C, Abbey SE, Tan A, Lo V, Mathur S, Parotto M, Morris D1, Flockhart L, Fan E, Lee CM, Wilcox ME, Ayas N, Choong K, Fowler R, Scales DC, Sinuff T, Cuthbertson BH, Rose L, Robles P, Burns S, Cypel M, Singer L, Chaparro C, Chow CW, Keshavjee S, Brochard L, Hébert P, Slutsky AS, Marshall JC, Cook D, Herridge MS; RECOVER Program Investigators (Phase 1: towards RECOVER); Canadian Critical Care Trials Group. One-year outcomes in caregivers of critically ill patients. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1831-41.
- Cannon JA, Moffitt P, Perez-Moreno AC, Walters MR, Broomfield NM, McMurray JJV, Quinn TJ. Cognitive Impairment and Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail*. 2017 Jun;23(6):464-475. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.007. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28433667.
- Carr DB, Gray S, Baty J, Morris JC. The value of informant versus individual's complaints of memory impairment in early dementia. *Neurology*. 2000;55(11):1724-6.
- Carson SS, Bach PB, Brzozowski L, Leff A. Outcomes after long-term acute care. An analysis of 133 mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1568-73.
- Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018 Feb;243(3):213-221.
- Cha DS, Carmona NE, Subramaniapillai M, et al. Cognitive impairment as measured by the THINC-integrated tool (THINC-it): Association with psychosocial function in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2017; 222:14-20.

Conversano C, Carmassi C, Bertelloni CA, Marchi L, Micheloni T, Carbone MG, Pagni G, Tagliarini C, Massimetti G, Bazzichi LM, Dell'Osso L. Potentially traumatic events, post-traumatic stress disorder and post-traumatic stress spectrum in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;116(1):39-43.

Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, Bienvenu OJ, Needham DM. Depression in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Intensive Care Med* 2009; 35:796–809.

Davey A, Elias MF, Robbins MA, Seliger SL, Dore GA. Decline in renal functioning is associated with longitudinal decline in global cognitive functioning, abstract reasoning and verbal memory. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jul;28(7):1810-9. doi: 10.1093/ndt/gfs470. Epub 2012 Nov 18. PMID: 23166308; PMCID: PMC3707524.

de Azevedo JR, Montenegro WS, Rodrigues DP, de C Souza SC, Araujo VF, de Paula MP, et al. Long-term cognitive outcomes among unselected ventilated and non-ventilated ICU patients. *J Intensive Care*. 2017;5:18.

Desai S, Lawa TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. *Crit Care Med* 2011; 39: 371–9.

Dexheimer Neto FL, Rosa RG, Duso BA, Haas JS, Savi A, Cabral CR, et al. Public versus private healthcare systems following discharge from the ICU: a propensity score-matched comparison of outcomes. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6568531.

Dietrich C, Cardoso JR, Vargas F, Sanchez EC, Dutra FH, Moreira C, et al. Functional ability in younger and older elderlies after discharge from the intensive care unit. A prospective cohort. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(3):293-302.

Doty KR, Guillot-Sestier MV, Town T. The role of the immune system in neurodegenerative disorders: adaptive or maladaptive?. *Brain Res*. 2015;1617:155-173.

Dowdy DW, Eid MP, Sedrakyan A, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Herridge MS, Needham DM. Quality of life in adult survivors of critical illness: a systematic review of the literature. *Intensive Care Med* 2005;31:611–20. doi:10.1007/s00134-005-2592-6.

Dunkley BT, Wong SM, Jetly R, Wong JK, Taylor MJ. Post-traumatic stress disorder and chronic hyperconnectivity in emotional processing. *Neuroimage Clin*. 2018;20:197-204.

Ehlenbach WJ, Hough CL, Crane PK, Haneuse SJPA, Carson SS, Curtis JR, Larson EB. Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults. *JAMA* 2010;303:763–770.

Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50(1):23-36.

Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2255-2273.

Fonkoue IT, Marvar PJ, Norrholm S, Li Y, Kankam ML, Jones TN, Vemulapalli M, Rothbaum B, Bremner JD, Le NA, Park J. Symptom severity impacts sympathetic dysregulation and inflammation in post-traumatic stress disorder (PTSD). *Brain Behav Immun*. 2020;83:260-269.

Fontela PC, Abdala FANB, Forgiarini SGI, Forgiarini Jr. LA. Qualidade de vida de sobreviventes de um período de internação na unidade de terapia intensiva: uma revisão sistemática. *Rev. bras. ter. intensiva* 2018; 30(4).

Gander ML, von Känel R. Myocardial infarction and post-traumatic stress disorder: frequency, outcome, and atherosclerotic mechanisms. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(2):165-72.

Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Gordon SM, Canonico AE, Dittus RS, Bernard GR, et al. *Delirium* as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38:1513–1520.

Goldberg TE, Chen C, Wang Y, et al. Association of *delirium* with long-term cognitive decline: a meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2020. 1;77(11):1373-1381.

Gordon SM, Jackson JC, Ely EW, Burger C, Hopkins RO. Clinical identification of cognitive impairment in ICU survivors: insights for intensivists. *Intensive Care Med*. 2004;30(11):1997–2008.

- Graciani Z, Santos S, Macedo-souza LI, Monteiro CB, Veras MI, Amorim S, et al. Motor and functional evaluation of patients with spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy (SPOAN). *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(1):3-6.
- Granja C, Dias C, Costa-Pereira A, Sarmiento A. Quality of life of survivors from severe sepsis and septic shock may be similar to that of others who survive critical illness. *Crit Care Med*. 2004; 8:91–98.
- Gritte RB, Souza-Siqueira T, Curi R, Machado MCC, Soriano FG. Why Septic Patients Remain Sick After Hospital Discharge? *Front Immunol*. 2021;11:605-666.
- Gunther ML, Morandi A, Krauskopf E, et al. The association between brain volumes, *delirium* duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors: the VISIONS cohort magnetic resonance imaging study. *Crit Care Med* 2012;40: 2022-2032.
- Haas JS, Teixeira C, Cabral CR, Fleig AH, Freitas AP, Treptow EC, et al. Factors influencing physical functional status in intensive care unit survivors two years after discharge. *BMC Anesthesiol*. 2013;13:11.
- Hanisch UK. Proteins in microglial activation: inputs and outputs by subsets. *Curr Protein Pep Sci*. 2013;14:3-15.
- Hatch R, Young D, Barber V, Griffiths J, Harrison DA, Watkinson P. Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study. *Crit Care*. 2018 Nov 23;22(1):310. doi: 10.1186/s13054-018-2223-6. PMID: 30466485; PMCID: PMC6251214.
- Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, Casaer MP, Meersseman P, Debaveye Y, Van Cromphaut S, Wouters PJ, Gosselink R, Van den Berghe G. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(4):410-420.
- Herridge M, Cox C. Linking ICU practice to long-term outcome: fostering a longitudinal vision for ICU-acquired morbidity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Aug 15;186(4):299-300.
- Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Barr A, Cook D, Slutsky AS; Canadian Critical Care Trials Group. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(8):683-93.
- Hofhuis JG, van Stel HF, Schrijvers AJ, Rommes JH, Bakker J, Spronk PE. Conceptual issues specifically related to health-related quality of life in critically ill patients. *Crit Care*. 2009;13(1):118.
- Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(4):143-153.
- Hough CL, Herridge MS. Long-term outcome after acute lung injury. *Curr Opin Crit Care*. 2012 Feb;18(1):8-15.
- Huang M, Parker AM, Bienvenu OJ, et al. Psychiatric Symptoms in Acute Respiratory Distress Syndrome Survivors: A 1-Year National Multicenter Study. *Crit Care Med*. 2016; 44: 954-65.
- Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structurefunction relationship(s). *Microsc Res Tech*. 2000;50(3):184-195.
- Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T, Sakuramoto H, Kawasaki T, Taito S, Nakamura K, Unoki T, Kawai Y, Kenmotsu Y, Saito M, Yamakawa K, Nishida O. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg*. 2019 Apr 25;6(3):233-246. doi: 10.1002/ams2.415. PMID: 31304024; PMCID: PMC6603316.
- Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2019;96(1):2-7.
- Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;27;304(16):1787-94.
- Jackson JC, Girard TD, Gordon SM, Thompson JL, Shintani AK, Thomason JWW, Pun BT, Canonico AE, Dunn JG, Bernard GR, et al. Long-term cognitive and psychological outcomes in the awakening and breathing controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:183–191.

- Jalleh R, Koh K, Choi B, Liu E, Maddison J, Hutchinson MR. Role of microglia and toll-like receptor 4 in the pathophysiology of *delirium*. *Med Hypotheses*. 2012 Dez;79(6):735-9.
- Kahn JM, Le T, Angus DC, Cox CE, Hough CL, White DB, Yende S, Carson SS; ProVent Study Group Investigators. The epidemiology of chronic critical illness in the United States*. *Crit Care Med*. 2015 Fev;43(2):282-287.
- Kamdar BB, Suri R, Suchyta MR, Digrande KF, Sherwood KD, Colantuoni E, Dinglas VD, Needham DM, Hopkins RO. Return to work after critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2020 Jan;75(1):17-27.
- Katz, Mindy J.; Wang, Cuiling; Nester, Caroline O.; Derby, Carol A.; Zimmerman, Molly E.; Lipton, Richard B.; Sliwinski, Martin J.; Rabin, Laura A.. T-MoCA: a valid phone screen for cognitive impairment in diverse community samples. *Alzheimer'S & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-11, jan. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/dad2.12144>.
- Kettenmann H, Hanisch U-K, Noda M, Verkhratsky A. Physiology of microglia. *Physiol Rev*. 2011;91:461-553.
- Kawakami D, Fujitani S, Morimoto T, Dote H, Takita M, Takaba A, Hino M, Nakamura M, Irie H, Adachi T, Shibata M, Kataoka J, Korenaga A, Yamashita T, Okazaki T, Okumura M, Tsunemitsu T. Prevalence of post-intensive care syndrome among Japanese intensive care unit patients: a prospective, multicenter, observational J-PICS study. *Crit Care*. 2021 Feb 16;25(1):69. doi: 10.1186/s13054-021-03501-z. PMID: 33593406; PMCID: PMC7888178.
- Knight, Matthew J.; Baune, Bernhard T. (2017). *Cognitive dysfunction in major depressive disorder*. *Current Opinion in Psychiatry*, (), 1-. doi:10.1097/YCO.0000000000000378 Volume 30 Number 00 Month 2017
- Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1626-1635.
- Kosinski S, Mohammad RA, Pitcher M, Haezebrouck E, Coe AB, Costa DK, Prescott HC, Iwashyna TJ, McSparron JI. What Is Post-Intensive Care Syndrome (PICS)? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(8):P15-P16.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins patologia básica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
- Lassemo, E., Sandanger, I., Nygård, J.F. et al. The epidemiology of post-traumatic stress disorder in Norway: trauma characteristics and pre-existing psychiatric disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* **52**, 11–19 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00127-016-1295-3>.
- Lee M, Kang J, Jeong YJ. Risk factors for post-intensive care syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Aust Crit Care*. 2020;33(3):287-294.
- Lewis SJ, Arseneault L, Caspi A, Fisher HL, Matthews T, Moffitt TE, Odgers CL, Stahl D, Teng JY, Danese A. The epidemiology of trauma and post-traumatic stress disorder in a representative cohort of young people in England and Wales. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(3):247-256.
- Lobo S, Rezende E, Mendes CL, Oliveira MC. Mortalidade por sepse no Brasil em um cenário real: projeto UTIs Brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(1):1-4.
- Loss SH, Marchese CB, Boniatti MM, Wawrzyniak IC, Oliveira RP, Nunes LN, et al. Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(3):241-247.
- Loss SH, Nunes DSL, Franzosi OS, et al. Chronic critical illness: are we saving patients or creating victims? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017; 29: 87–95.
- Luria, AR. *Fundamentos de neuropsicologia*. São Paulo: Cultrix, 1981.
- Madrid RA, McGee W. Value, Chronic Critical Illness, and Choosing Wisely. *Journal of Intensive Care Med*. 2018 Ago;34(8):609-614.

Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, Caixeta N, Salomao R, Angus DC, Pontes Azevedo LC; SPREAD Investigators; Latin American Sepsis Institute Network. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1180-1189.

MacQueen GM, Memedovich KA. Cognitive dysfunction in major depression and bipolar disorder: Assessment and treatment options. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 ;71(1):18-27.

Maciel M, Benedet SR, Lunardelli EB, Delziovo H, Domingues RL, Vuolo F, Tomasi CD, Walz R, Ritter C, Dal-Pizzol F. Predicting Long-term Cognitive Dysfunction in Survivors of Critical Illness with Plasma Inflammatory Markers: a Retrospective Cohort Study. *Mol Neurobiol*. 2019;56(1):763-767.

Maley JH, Brewster I, Mayoral I, Siruckova R, Adams S, McGraw KA, Piech AA, Detsky M, Mikkelsen ME. Resilience in Survivors of Critical Illness in the Context of the Survivors' Experience and Recovery. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Aug;13(8):1351-1360.

Marra A, Pandharipande PP, Girard TD, et al. Co-Occurrence of Post-Intensive Care Syndrome Problems Among 406 Survivors of Critical Illness. *Crit Care Med*. 2018; 46:1393.

Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx*. 2004 Apr;1(2):182-8. doi: 10.1602/neurorx.1.2.182. PMID: 15717018; PMCID: PMC534923.

McWhirter L, Ritchie C, Stone J, Carson A. Functional cognitive disorders: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(2):191-207.

McCarrey AC, An Y, Kitner-Triolo MH, et al. Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults. *Psychol Aging* 2016;31:166–75.

Michels Monique. Interação entre o Receptor de Membrana CD40 e seu Ligante CD40L Sobre Mecanismos Neuroinflamatórios e Comportamentais Associados a Sepse [Dissertação]. Tubarão: Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde; 2014. 58 s. Mestrado em Ciências da Saúde.

Michels M, Abatti MR, Ávila P, Vieira A, Borges H, Carvalho Junior C, Wendhausen D, Gasparotto J, Tiefensee Ribeiro C, Moreira JCF, Gelain DP, Dal-Pizzol F. Characterization and modulation of microglial phenotypes in an animal model of severe sepsis. *J Cell Mol Med*. 2020 Jan;24(1):88-97. doi: 10.1111/jcmm.14606. Epub 2019 Oct 26. PMID: 31654493; PMCID: PMC6933367.

Minosso JS, Amendola F, Alvarenga MR, Oliveira MA. Validação, no Brasil, do Índice de *Barthel* em idosos atendidos em ambulatórios. *Acta Paul Enferm*. 2010;23(2):218-23.

Morandi A, Rogers BP, Gunther ML, et al. The relationship between *delirium* duration, white matter integrity, and cognitive impairment in intensive care unit survivors as determined by diffusion tensor imaging: the VISIONS prospective cohort magnetic resonance imaging study. *Crit Care Med* 2012;40:2182-2189.

Morley JE. An Overview of Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med*. 2018 Nov;34(4):505-513.

Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: Report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; 40: 502-9.

Nelms K, Keegan AD, Zamorano J, Ryan JJ, Paul WE. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions. *Annu Rev Immunol*. 1999;17:701-738.

Nelson JE, Meier DE, Litke A, Natale DA, Siegel RE, Morrison RS. The symptom burden of chronic critical illness. *Crit Care Med*. 2004; 32:1527–1534.

Oliveira HS, Fumis RR. Sex and spouse conditions influence symptoms of anxiety, depression, and posttraumatic stress disorder in both patients admitted to intensive care units and their spouses. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(1):35-41.

Oyen SG, Vandijck DM, Benoit DD, Annemans L, Decruvenaere JM. Quality of life after intensive care: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2010;38(12):2386-400.

- Parker AM, Sricharoenchai T, Raparla S, Schneck KW, Bienvenu OJ, Needham DM. Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a metaanalysis. *Crit Care Med*. 2015;43(5):1121-1129.
- Pan Z, Park C, Brietzke E, Zuckerman H, Rong C, Mansur RB, Fus D, Subramaniapillai M, Lee Y, McIntyre RS. Cognitive impairment in major depressive disorder. *CNS Spectr*. 2019;24(1):22-29.
- Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, Quevedo J, Salum G, Magalhães PV, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry*. 2015 Nov;2(11):1002-1012.
- Patel RT, Deen KI, Korings D, Warwick J, Keighley MR. Interleukin-6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg*. 1994;81:1306-8.
- Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody Fab₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med*. 2004;32:2173-82.
- Pendlebury ST, Welch SJ, Cuthbertson FC, Mariz J, Mehta Z, Rothwell PM. Telephone assessment of cognition after transient ischemic attack and stroke: modified telephone interview of cognitive status and telephone Montreal Cognitive Assessment versus face-to-face Montreal Cognitive Assessment and neuropsychological battery. *Stroke*. 2013;44(1):227-9.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303-308.
- Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(2):404-410.
- Pine RW, Wertz MJ, Lennard ES, Dellinger EP, Carrico CJ, Minshew BH. Determinants of organ malfunction or death in patients with intra-abdominal sepsis. A discriminant analysis. *Arch Surg*. 1983;118(2):242-249.
- Poulsen, LM, Estrup, S, Mortensen, CB. et al., Delirium in Intensive Care. *Curr Anesthesiol Rep*, 2021. <https://doi.org/10.1007/s40140-021-00476-z>.
- Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale farmacologia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 778 p. ISBN 9788535241723.
- Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post-intensive Care Syndrome: an Overview. *J Transl Int Med*. 2017 Jun 30;5(2):90-92.
- Rhee C, Jones TM, Hamad Y, Pande A, Varon J, O'Brien C, Anderson DJ, Warren DK, Dantes RB, Epstein L, Klompas M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention Epicenters Program. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2019 Feb 1;2(2):e187571.
- Robinson CC, Rosa RG, Kochhann R, Schneider D, Sganzerla D, Dietrich C et al. Quality of life after intensive care unit: a multicenter cohort study protocol for assessment of long-term outcomes among intensive care survivors in Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva* 2018 Oct;30(4):405-413.
- Rosa RG, Kochhann R, Berto P, Biason L, Maccari JG, De Leon P, et al. More than the tip of the iceberg: association between disabilities and inability to attend a clinic-based post-ICU follow-up and how it may impact on health inequalities. *Intensive Care Med*. 2018;44(8):1352-4.
- Roughton K, Andreasson U, Blomgren K, Kalm M. Lipopolysaccharide-induced inflammation aggravates irradiation-induced injury to the young mouse brain. *Dev Neurosci*. 2013;35:406-415.
- ROCHA, Franciani Rodrigues da. **Frequência e fatores associados a mortalidade e déficit cognitivo, sintomas de depressão e ansiedade em sobreviventes de unidade de terapia intensiva: um estudo de coorte prospectivo**. 2019. 153 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2019.
- Sakusic A, Rabinstein AA. Cognitive outcomes after critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2018 Oct;24(5):410-414.

- Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, Santos SS, Azevedo LCP, Brunialti MKC. Sepsis: evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(4):85-95.
- Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(3):170-181.
- Shao C, Gu L, Mei Y, Li M. [Analysis of the risk factors of cognitive impairment in post-intensive care syndrome patient]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2017;29(8):716-720.
- Silverman MN, Pearce BD, Biron CA, Miller AH. Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunol.* 2005;18(1):41-78.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al., The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–810.
- Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, Bonnin CDM, Torres I, Varo C, Grande I, Valls E, Salagre E, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Carvalho AF, Vieta E. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(8):670-680.
- Thoresen S, Tambs K, Hussain A, Heir T, Johansen VA, Bisson JI. Brief measure of posttraumatic stress reactions: impact of Event Scale-6. *Soc. Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2010;45(3):405-12.
- Tillmann B, Wunsch H. *Epidemiology and Outcomes. C Care Clinics,* 2018; 34(1):15–27.
- Tonnies E, Trushina E. Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2017;57:1105–21.
- Unroe M, Kahn JM, Carson SS, Govert JA, Martinu T, Sathy SJ, et al. One-year trajectories of care and resource utilization for recipients of prolonged mechanical ventilation: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2010;153(3):167-75.
- Van den Berghe G. Neuroendocrine pathobiology of chronic critical illness. *Crit Care Clin.* 2002; 18:509–528.
- Van Sandwijk MS, Ten Berge IJ, Majoie CB, Caan MW, De Sonnevile LM, Van Gool WA, Bemelman FJ. Cognitive Changes in Chronic Kidney Disease and After Transplantation. *Transplantation.* 2016 Apr;100(4):734-42. doi: 10.1097/TP.0000000000000968. PMID: 26479287.
- Van der Kolk BA, Pelcovitz D, Roth S, Mandel FS, McFarlane A, Herman JL. Dissociation, somatization, and affect dysregulation: the complexity of adaptation of trauma. *Am J Psychiatry.* 1996 Jul;153(7 Suppl):83-93. doi: 10.1176/ajp.153.7.83. PMID: 8659645.
- Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):380–386.
- Vincent JL. The continuum of critical care. *Crit Care.* 2019;23(Suppl1):122.
- Vucelić V, Klobučar I, Đuras-Cuculić B, Gverić Grginić A, Prohaska-Potočnik C, Jajić I, Vučićević Ž, Degoricija V. Sepsis and septic shock - an observational study of the incidence, management, and mortality predictors in a medical intensive care unit. *Croat Med J.* 2020 31;61(5):429-439.
- Xie J, Wang H, Kang Y, Zhou L, Liu Z, Qin B, Ma X, Cao X, Chen D, Lu W, Yao C, Yu K, Yao X, Shang H, Qiu H, Yang Y; Chinese Epidemiological Study of Sepsis (CHESS) Study Investigators. The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey. *Crit Care Med.* 2020;48(3):209-218.
- Wang S, Mosher C, Perkins AJ, et al. Post-Intensive Care Unit Psychiatric Comorbidity and Quality of Life. *J Hosp Med* 2017; 12: 831-835.
- Walsh, J. T.; Hendrix, S.; Boato, F.; Smirnov, I.; Zheng, J.; Lukens, J. R.; Gadani, S.; Hechler, D.; Gözl, G.; Rosenberger, K.; Kammertöns, T.; Vogt, J.; Vogelaar, C.; Siffrin, V.; Radjavi, A.; Fernandez-Castaneda, A.; Gaultier, A.; Gold, R.; Kanneganti, T. D.; Nitsch, R.; Zipp, F.; Kipnis, J. MHCII-independent CD4+ T cells protect injured CNS neurons via IL-4. *J. Clin. Invest.* 2015, 125, 699– 714

Wang J, Hu Z, Yang S, Liu C, Yang H, Wang D, Guo F. Inflammatory cytokines and cells are potential markers for patients with cerebral apoplexy in intensive care unit. *Exp Ther Med*. 2018 Aug;16(2):1014-1020. doi: 10.3892/etm.2018.6213. Epub 2018 May 23. PMID: 30116353; PMCID: PMC6090232.

Ware J JR, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34(3):220-33.

Weightman MJ, Air TM, Baune BT. A review of the role of social cognition in major depressive disorder. *Front Psychiatry* 2014; 5:179.

Wieske L, Dettling-Ihnenfeldt DS, Verhamme C, Nollet F, van Schaik IN, Schultz MJ, Horn J, van der Schaaf M. Impact of ICU-acquired weakness on post-ICU physical functioning: a follow-up study. *Crit Care*. 2015 Apr 27;19(1):196. doi: 10.1186/s13054-015-0937-2. PMID: 25928709; PMCID: PMC4427976.

Wilson JX, Young GB: Progress in clinical neurosciences: Sepsis-associated encephalopathy: Evolving concepts. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2003, 30: 98-105.

Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM, Hobfoll SE, Koenen KC, Neylan TC, Hyman SE. Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15057.

Yoles E, Schwartz M. Degeneration of spared axons following partial white matter lesion: implications for optic nerve neuropathies. *Exp Neurol*. 1998;153(1):1-7.

Zilliox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, Russell JW. Diabetes and Cognitive Impairment. *Curr Diab Rep*. 2016;16(9):87.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu; _____; natural de _____; nascido em _____; estado civil: _____; profissão: _____; residente em _____;

portador do documento de identidade: _____; estou sendo convidado(a) a participar de um estudo denominado SEQUELAS FÍSICAS E COGNITIVAS EM SOBREVIVENTES DE UTI que pretende avaliar as sequelas físicas e cognitivas observadas em longo prazo em pacientes admitidos em UTI pós-alta hospitalar.

A minha (do meu representado legal) participação no referido estudo será no sentido de permitir o fornecimento de amostras de sangue para análise do comportamento do meu sistema imunológico (sistema de defesa contra infecções) e marcadores de lesão neuronal (morte de neurônios). Fui alertado de que; da pesquisa a se realizar; o benefício será o aumento do conhecimento acerca das sequelas existentes em quem sobrevive a internação na UTI e a relação disto com sistema imunológico e a possível lesão neuronal com possibilidade deste conhecimento servir como base para um melhor entendimento e tratamento da doença no futuro.

Recebi; por outro lado; os esclarecimentos necessários sobre os possíveis desconfortos e riscos decorrentes do estudo; levando-se em conta que é uma pesquisa; e os resultados positivos ou negativos somente serão obtidos após a sua realização. Para participar deste estudo o participante será avaliado logo após a alta de UTI e será necessária a coleta de sangue neste momento. Este procedimento; como qualquer outra coleta de sangue; pode cursar com desconforto da picada; além de hematomas na região. Normalmente as pessoas toleram bem ambos os procedimentos. Após a alta hospitalar os participantes da pesquisa serão acompanhados por contato telefônico para consulta de seguimento no prazo de até 12 meses; e a qualquer momento podem entrar em contato com a equipe de pesquisa para dirimir dúvidas sobre a sua participação. Além disto dados de meu prontuário médico serão pesquisados para caracterizar a doença que levou minha internação na UTI. Os dados dos prontuários serão mantidos confidenciais e na ficha de coleta de dados não existirão informações que possam diretamente reconhecer o paciente.

Estou ciente de que minha privacidade será respeitada; ou seja; meu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa; de qualquer forma; me identificar; será mantido em sigilo. Os resultados deste estudo serão tornados públicos por meio de publicação mediante relatórios técnico-científicos; artigos publicados em periódicos nacionais ou internacionais; inclusive com apresentações em eventos científicos da área médica.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são Dr. Felipe Dal Pizzol e Dr. Marcus Vinicius Maciel e com eles poderei manter contato pelos telefones (48) 9185-2300 (Dr. Felipe). O (s) pesquisador (es) responsável (is); que também assina esse documento; compromete-se a conduzir a pesquisa de acordo com o que preconiza a Resolução 466/12 de 12/06/2012; que trata dos preceitos éticos e da proteção aos participantes da pesquisa em nosso país. Com isto; também fui informado de que posso me recusar a participar do estudo; ou retirar meu consentimento a qualquer momento; sem precisar justificar; e de; por desejar sair da pesquisa; não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo. Receberei uma via assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; elaborado em acordo com a RESOLUÇÃO Nº 466 do Conselho Nacional de Saúde; de 12 de dezembro de 2012. Foi assegurada a assistência durante toda pesquisa; bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas conseqüências; enfim; tudo o que eu queira saber antes; durante e depois da minha participação.

Enfim; tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo; manifesto meu livre consentimento em participar; estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico; a receber ou a pagar; por minha participação. No entanto; caso eu tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa; haverá ressarcimento na forma de dinheiro. De igual maneira; caso ocorra algum dano decorrente da minha participação no estudo; serei devidamente indenizado; conforme determina a lei.

Em caso de reclamação ou qualquer tipo de denúncia sobre este estudo devo ligar para o O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP-UNESC) no telefone (48) 3431.2606 ou mandar um *email* para *cetica@unesc.net*. O CEPESH-UFSC está localizado na UNESC; Av. Universitaria; 1105 - Bairro Universitário - Bloco

Administrativo - Sala 16. Criciúma - Santa Catarina Brasil. CEP.: 88.806-000.

_____ ; ____ de _____ de 20 ____.

Nome e assinatura o participante da pesquisa

Nome e assinatura do representante legal do participante da pesquisa

Nome(s) e assinatura(s) do(s) pesquisador(es) responsável(responsáveis)

ANEXO(S)

ANEXO A – Versão brasileira da *Impact of Event Scale-6 (IES-6)***ESCALA DO IMPACTO DO EVENTO REVISADA RESUMIDA - IES-6 6 MESES APÓS A ALTA DA UTI**

A seguir vou ler algumas frases que representam as dificuldades que as pessoas podem apresentar, após passar por eventos estressantes.

Com relação às memórias de sua internação na UTI há seis meses (citar o mês/ano conforme a data da alta da UTI) por favor, escolha a alternativa a seguir que melhor corresponde a frequência que essas situações ocorreram, nos últimos 7 dias.

As alternativas sempre serão: Nem um pouco, Um pouco, Moderadamente, Muito ou Extremamente.

87. S6_IES6_1

1) Nos últimos 7 dias, outros acontecimentos faziam com que eu ficasse pensando sobre ter estado na UTI.

Marcar apenas uma oval.

- Nem um pouco
- Um pouco
- Moderadamente
- Muito
- Extremamente

88. S6_IES6_2

2) Nos últimos 7 dias, eu pensava sobre sobre ter estado na UTI mesmo quando não tinha intenção de pensar.

Marcar apenas uma oval.

- Nem um pouco
- Um pouco
- Moderadamente
- Muito
- Extremamente

89. S6_IES6_3

3) Nos últimos 7 dias, eu tentei não pensar sobre ter estado na UTI.

Marcar apenas uma oval.

- Nem um pouco
- Um pouco
- Moderadamente
- Muito
- Extremamente

90. S6_IES6_4

4) Nos últimos 7 dias, eu sabia que ainda tinha muitas emoções ligadas à ter estado na UTI, mas as evitei.

Marcar apenas uma oval.

- Nem um pouco
- Um pouco
- Moderadamente
- Muito
- Extremamente

91. S6_IES6_5

5) Nos últimos 7 dias, eu tive problemas de concentração.

Marcar apenas uma oval.

- Nem um pouco
- Um pouco
- Moderadamente
- Muito
- Extremamente

92. S6_IES6_6

6) Nos últimos 7 dias, eu me sentia na defensiva.

Marcar apenas uma oval.

- Nem um pouco
- Um pouco
- Moderadamente
- Muito
- Extremamente

ANEXO B – Versão Brasileira do Índice Barthel**ÍNDICE DE BARTHEL 6 MESES APÓS A ALTA DA UTI**

A seguir, vou fazer algumas perguntas para saber o quanto de ajuda o(a) Sr.(a) precisa para realizar algumas atividades do dia-a-dia.

74. S6_BART_1

1) Em relação à ALIMENTAÇÃO, como cortar alimentos, levar a comida à boca, usar talheres, o(a) Sr.(a):

Marcar apenas uma oval.

- É incapaz de se alimentar sozinho.
- Precisa de ajuda para cortar os alimentos, espalhar a manteiga, ou precisa de alguma modificação na dieta.
- Não precisa de ajuda para se alimentar.

75. S6_BART_2

2) Para TOMAR BANHO utilizando chuveiro, ou banheira, o(a) Sr.(a)

Marcar apenas uma oval.

- Precisa de ajuda.
- Não precisa de ajuda.

76. S6_BART_3

3) Em relação aos CUIDADOS PESSOAIS, como lavar o rosto, pentear o cabelo, escovar os dentes, o(a) Sr.(a):

Marcar apenas uma oval.

- Precisa de ajuda.
- Não precisa de ajuda.

77. S6_BART_4

4) Para SE VESTIR, não incluindo calçar sapatos, o(a) Sr.(a):

Marcar apenas uma oval.

- Precisa de ajuda.
- Precisa de ajuda, mas consegue vestir a metade sem ser ajudado.
- Não precisa de ajuda para se vestir, consegue abotoar a roupa, abrir ou fechar zíper, etc.

78. S6_BART_5

5) Em relação ao seu RITMO INTESTINAL, o(a) Sr.(a):

Marcar apenas uma oval.

- É incontinente ou precisa de enemas ou supositório (se paciente pedir esclarecimento: não consegue segurar o cocô ou precisa de enemas ou supositório).
- Ocasionalmente tem defecação acidental (se paciente pedir esclarecimento: sai cocô de vez em quando).
- É continente (se paciente pedir esclarecimento: consegue segurar o cocô).

79. S6_BART_6

6) Em relação ao seu RITMO URINÁRIO, o(a) Sr.(a):

Marcar apenas uma oval.

- É incontinente, ou é cateterizado e incapaz de urinar sozinho (se paciente pedir esclarecimento: não consegue segurar o xixi ou é sondado e incapaz de urinar sozinho).
- Ocasionalmente tem micção acidental (se paciente pedir esclarecimento: sai xixi de vez em quando).
- É continente (se paciente pedir esclarecimento: consegue segurar o xixi).

80. S6_BART_7

7) Em relação ao USO DO BANHEIRO, para entrar e sair, se vestir, se limpar, o(a) Sr.(a):

Marcar apenas uma oval.

- Precisa de ajuda ou não desempenha esta função, utilizando papagaios ou comadres.
- Precisa de alguma ajuda, mas pode fazer alguma coisa sozinho.
- Não precisa de ajuda para usar o banheiro.

81. S6_BART_8

8) Em relação À PASSAGEM DA CAMA PARA A CADEIRA E VICE VERSA, o(a) Sr.(a):

Marcar apenas uma oval.

- É incapaz, não tem equilíbrio para se sentar.
- Precisa de muita ajuda de uma ou duas pessoas, mas pode se sentar.
- Precisa de pouca ajuda, tanto ajuda verbal ou física.
- Não precisa de ajuda.

82. S6_BART_9

9) Em relação à mobilidade, ou seja, a CAPACIDADE DE CAMINHAR, o(a) Sr.(a):

Marcar apenas uma oval.

- É acamado ou caminha menos que 45 metros.
- Utiliza cadeira de rodas de forma independente por mais de 45 metros.
- Caminha com ajuda verbal ou física de uma pessoa por mais de 45 metros.
- Caminha sozinho ou com auxílio de uma bengala, muleta ou andador por mais de 45 metros.

83. S6_BART_10

10) Para SUBIR ESCADAS o(a) Sr.(a):

Marcar apenas uma oval.

- É incapaz.
- Precisa de ajuda verbal, física, ou com ajuda de algum suporte.
- Não precisa de ajuda para subir escadas.

84. S6_BART_quemresp

11) Respondido por:

Marcar apenas uma oval.

- Paciente
- Familiar/cuidador.
- Paciente com auxílio.

ANEXO C – Versão Brasileira do Instrumento *Short-Form Health Survey Version 2* (SF12V2)

Medical Outcomes 12-Item Short-Form Health Survey (Versão 2) – SF-12v2

Este questionário busca compreender a sua opinião em relação à sua saúde. Essas informações irão ajudar a avaliar como você se sente e o quão bem você está em relação às suas atividades diárias. Por favor, responda cada pergunta selecionando a resposta mais apropriada. Se você não tiver certeza sobre como responder à pergunta, por favor, dê a resposta que mais se aproxima do que você pensa.

1. Em geral, você diria que sua saúde é:

1	2	3	4	5
Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim

2. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido à sua saúde**, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

ATIVIDADES	Sim. Dificulta muito.	Sim. Dificulta um pouco.	Não. Não dificulta de modo algum.
a. Atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
b. Subir vários lances de escada.	1	2	3

3. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto do tempo você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física**?

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
a. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2	3	4	5
b. Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou outras atividades?	1	2	3	4	5

4. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto do tempo você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, **como consequência de algum problema emocional** (por exemplo, sentir-se deprimido ou ansioso)?

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2	3	4	5
Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2	3	4	5

5. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora de casa e dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

6. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação **às últimas 4 semanas**:

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
a. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5
b. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5
c. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5

7. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Todo o tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

ANEXO D – Versão Brasileira e validada para uso telefônico do *Montreal Cognitive Assesstent* (MOCA-TEST)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT - COGNIÇÃO 12 MESES APÓS A ALTA DA UTI

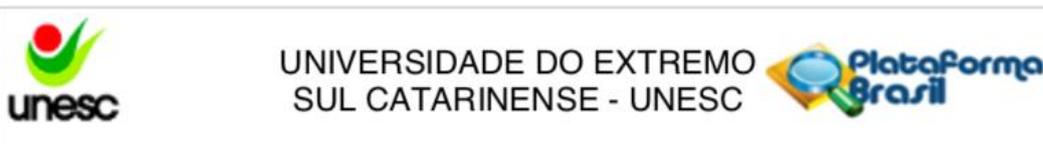
Vou fazer algumas perguntas que o(a) Sr.(a) deverá responder sozinho, sem ajuda.

Este é um teste de memória. Vou ler uma lista de palavras que o(a) Sr.(a) deverá lembrar-se agora e mais tarde. Ouça com atenção. Quando eu terminar, me diga todas as palavras que o(a) Sr.(a) puder lembrar. Não importa a ordem.

FUNÇÃO VISOEPACIAL EXECUTIVA E NOMEAÇÃO NÃO SÃO REALIZADAS.

MEMÓRIA	Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação					
		1ª tentativa											
		2ª tentativa											
ATENÇÃO	Leia a seqüência de números (1 número por segundo)	O sujeito deve repetir a seqüência em ordem direta		[]	2	1	8	5	4				
		O sujeito deve repetir a seqüência em ordem indireta		[]	7	4	2						
								___/2					
	Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros. [] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B							___/1					
	Subtração de 7 começando pelo 100		[]	93	[]	86	[]	79	[]	72	[]	65	___/3
	4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto												
LINGUAGEM	Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje.	[]	O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala.				[]	___/2					
	Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)											___/1	
ABSTRAÇÃO	Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta		[]	trem - bicicleta	[]	relógio - régua	___/2						
EVOCAÇÃO TARDIA	Deve recordar as palavras SEM PISTAS	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS	___/5					
		[]	[]	[]	[]	[]							
OPCIONAL	Pista de categoria												
	Pista de múltipla escolha												
ORIENTAÇÃO	[]	Dia do mês	[]	Mês	[]	Ano	[]	Dia da semana	[]	Lugar	[]	Cidade	___/6
TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade													

ANEXO E – Parecer de Aprovação no Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESAFIOS FRENTE AO CRESCIMENTO DAS INTERNAÇÕES EM UTI: SEQUELAS FÍSICAS E COGNITIVAS EM SOBREVIVENTES DE UTI ¿ UM ESTUDO DE COORTE MULTICENTRICO

Pesquisador: felipe dal pizzol

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 24376414.3.0000.0119

Instituição Proponente: Universidade do Extremo Sul Catarinense

Patrocinador Principal: Universidade do Extremo Sul Catarinense

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.993.271

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nada a considerar

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_243764.pdf	29/03/2017 10:04:17		Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_unesc.pdf	29/03/2017 10:00:09	felipe dal pizzol	Aceito
Outros	anuencia_UNESC.pdf	17/02/2017 16:02:55	felipe dal pizzol	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PPSUS2016UNESC.doc	17/02/2017 08:57:26	felipe dal pizzol	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEUNESC.doc	17/02/2017 08:55:54	felipe dal pizzol	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não