

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MÁRCIA LEOPARDI ZEFERINO WANDERLIND

**RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE NEUROGRANINA E
O DESENVOLVIMENTO DE DELIRIUM EM PACIENTES
CRITICAMENTE ENFERMOS**

**CRICIÚMA
2016**

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MÁRCIA LEOPARDI ZEFERINO WANDERLIND

**RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE NEUROGRANINA E
O DESENVOLVIMENTO DE DELIRIUM EM PACIENTES
CRITICAMENTE ENFERMOS**

Dissertação de mestrado
apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde
para obtenção do título de Mestre
em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dra. Cristiane
Ritter

Coorientador: Prof. Dr. Felipe Dal
Pizzol

**CRICIÚMA
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

W245r Wanderlind, Márcia Leopardi Zeferino.

Relação entre níveis séricos de neurogranina e o desenvolvimento de delirium e pacientes criticamente enfermos / Márcia Leopardi Zeferino Wanderlind ; orientadora : Cristiane Ritter ; coorientador: Felipe Dal Pizzol. – Criciúma, SC : Ed. do Autor, 2016.
92 p. : il. ; 21 cm.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2016.

1. Delirium. 2. Neurogranina. 3. Lesão neuronal.
4. Tratamento intensivo. I. Título.

CDD 22. ed. 616.89



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão.
Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 1.919 de 03.06.2005

ATA DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – Nº 259

Com início às 09h30 (nove horas e trinta minutos) do dia primeiro do mês de agosto de 2016 (dois mil e dezesseis), realizou-se, no Mini Auditório do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), o seminário formal de apresentação dos resultados da dissertação de Mestrado de **Márcia Leopardi Zeferino**, sob a orientação da Prof.^a Dr.^a Cristiane Ritter, intitulada **“Relação entre os níveis séricos de neurogranina e o desenvolvimento de delirium em pacientes criticamente enfermos”**. A dissertação foi examinada por uma banca examinadora constituída pelos seguintes membros: Prof.^a Dr.^a Josiane Budni (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC) – Conceito final: Aprovada; Prof.^a Dr.^a Samira da Silva Valvassori (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC) – Conceito final: Aprovada e Prof. Dr. Dimitri Gusmão Flores (Universidade Federal da Bahia - UFBA) – Conceito final: Aprovada. Com o resultado final: **APROVADA**, a aluna finalizou seus estudos em nível de Mestrado, fazendo jus ao grau de MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. Os trabalhos foram concluídos às 10h30 (dez horas e trinta minutos), dos quais eu, Diana Ghisi Daniel, Secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, lavrei a presente ata, que assino juntamente com o Prof. Dr. Claudio Teodoro de Souza Coordenador do Programa. Criciúma, 01 de julho de 2016 (dois mil e dezesseis).

Prof. Dr. Claudio Teodoro de Souza
Coordenador do PPGCS

Prof. Dr. Claudio Teodoro de Souza
Coordenador do PPGCS

Diana Ghisi Daniel
Auxiliar Administrativo PPGCS

Diana Ghisi
Diana Ghisi Daniel
Secretária

A dissertação foi escrita seguindo o estilo Vancouver e será apresentada de forma tradicional.

Este trabalho foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital São José e no Laboratório de Fisiopatologia na Universidade do Extremo Sul Catarinense.

RESUMO

Delirium é um problema grave e frequente em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva, prolongando o tempo de internação hospitalar, aumentando a taxa de mortalidade e ventilação mecânica prolongada. Neurogranina é uma proteína pós-sináptica, presente em altas concentrações na espinha dentrítica dos neurônios, está envolvida com a sinalização do cálcio e neuroplasticidade, é um biomarcador clínico para perda da função sináptica. O objetivo do presente estudo foi avaliar a relação dos níveis séricos de neurogranina e o desenvolvimento de delirium em pacientes criticamente enfermos. Pacientes maiores de 18 anos admitidos em Unidade de Terapia Intensiva e em uso de ventilação mecânica num período maior que 72 horas entre fevereiro e maio de 2013 foram incluídos no presente estudo. Foram excluídos os pacientes com impossibilidade de avaliação de delirium durante a internação. A dosagem do biomarcador de lesão neuronal (neurogranina) foi determinada por ELISA, nas primeiras 24 horas da internação, após 48 horas da admissão e no dia do desenvolvimento de delirium. Os pacientes foram acompanhados até o desfecho da Unidade de Terapia Intensiva ou por no máximo 28 dias. O delirium foi diagnosticado pelo CAM-ICU. Níveis de neurogranina foram significativamente maiores no dia do desenvolvimento do delirium. Durante a internação, os níveis de neurogranina foram aumentados nos pacientes com delirium e nos controles sem delirium (no primeiro dia de coleta: $r=0,015$, $p=0,92$ e no segundo dia de coleta $r=0,24$, $p=0,1$). Comparando-se níveis do biomarcador inflamatório IL-1 β e neurogranina, notou-se que ambos têm relação com a ocorrência de delirium ($p<0,001$ para IL-1 β e $p=0,24$ para neurogranina). Comparando-se a relação entre níveis de neurogranina e disfunção cerebral, não houve correlação significativa, tão pouco, com pacientes em dias livres sem ventilação mecânica. E, também, níveis de neurogranina não conseguem prever mortalidade nesses doentes. Nossos resultados sugerem que neurogranina indica um processo fisiopatológico que acontece durante a internação em Unidade de Terapia Intensiva, que gera disfunção sináptica e, posteriormente, delirium.

Palavras-chave: delirium, dano cerebral, UTI, biomarcador, neurogranina.

ABSTRACT

Delirium is a serious and common problem in patients hospitalized in the Intensive Care Unit, prolonging hospital stay, increasing mortality and prolonged mechanical ventilation. Neurogranin is a postsynaptic protein, present in high concentrations in the dendritic spines of neurons is involved in calcium signaling and neuroplasticity, it is a clinical biomarker to lose synaptic function. The aim of the study was to evaluate the relationship of serum neurogranin levels and the development of delirium in critically sick patients. Patients over 18 years old, admitted to Intensive Care Unit, under mechanical ventilation, in a period longer than 72 hours between February and May 2013, were included in this study. They excluded patients with delirium assessment failure during the hospitalization. The dosage of the neuronal injury biomarker (neurogranin) was determined by ELISA in the first 24 hours of hospitalization, after 48 hours of admission and on the day of the delirium development. Patients were followed until the outcome of the Intensive Care Unit or for a maximum of 28 days. Delirium was diagnosed by CAM-ICU. Neurogranin levels were significantly higher on the day that occurred the delirium development. During the hospitalization, the neurogranin levels were increased in patients with delirium, and in the controls with no delirium (the first day of collection: $r=0,015$, $p=0,92$ and the second collection day $r=0,21$, $p=0,1$). Comparing levels of the inflammatory biomarker IL-1 β and the neurogranin, it was noted that both related to the occurrence of delirium ($p>0,001$ for IL-1 β and $p=0,24$ for neurogranin). Comparing the relationship between the levels of neurogranin and brain dysfunction, no significant correlation was noted, even in patients in the days free from mechanical ventilation. And also neurogranin levels cannot predict mortality in such patients. Our results suggest that neurogranin indicates a pathophysiological process that occurs during the Intensive Care Unit stay, which generates synaptic dysfunction and subsequently delirium.

Keywords: Delirium, brain damage, ICU, Biomarker, Neurogranin

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
CAM - ICU – Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
CTD – Cognitive Test For Delirium
ELISA – Enzyme linked immune sorbent assay
ICDSC – Intensive Care Delirium Screening Checklist
IL - Interleucina
IL-1 β – Interleucina 1 beta
IL-1 α - Interleucina 1 alfa
IL-6 – Interleucina 6
IL-8 – Interleucina 8
IL-1Ra – Antagonista do Receptor de IL-1
IFN - Interferon
LCR – Líquido Cefalorraquidiano
NG – Neurogranina
NSE – Neuron Specific Enolase
PCR – Proteína C Reativa
RASS – Richmond Agitation Sedation Scale
SNC – Sistema Nervoso Central
SOFA – Sequential Organ Failure Assessment
TNF – Fator de Necrose tumoral
UTI – Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE TABELAS

Tabela 01: Características clínico demográficas

Tabela 02: Relação entre mortalidade e níveis de neurogranina

LISTA DE FIGURAS

Figura 01: Níveis de neurogranina e interleucina 1 β

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	25
1.1 DELIRIUM.....	25
1.1.1 Conceito.....	25
1.1.2 Epidemiologia.....	26
1.1.3 Classificação.....	27
1.1.4 Fatores de risco.....	28
1.1.5 Instrumentos diagnósticos.....	28
1.1.6 Fisiopatologia.....	29
1.2 BIOMARCADORES DE LESÃO.....	31
1.2.1 S 100 β	31
1.2.2 Enolase (Enolase Específica de Neurônio-NSE).....	32
1.2.3 Neurogranina.....	33
1.2.4 Interleucina 1 β	34
2 OBJETIVOS.....	36
2.1 Objetivo geral.....	36
2.2 Objetivos específicos.....	36
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	37
3.1 Desenho do Estudo e Seleção de Pacientes.....	37
3.2 Procedimentos.....	37
3.2.1 Coleta de dados.....	37
3.2.2 Avaliação clínica.....	37
3.2.3 Coleta de sangue e armazenamento.....	38
3.2.4 Dosagem de biomarcadores inflamatórios.....	38
3.2.5 Dosagem de biomarcador de lesão neuronal.....	38
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	39
3.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	39
4 RESULTADOS.....	40
4.1 Associação de neurogranina com delirium em pacientes criticamente enfermos.....	40
5 DISCUSSÃO.....	44
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
REFERÊNCIAS.....	49
ANEXOS.....	59
ANEXO A.....	60
ANEXO B.....	61
ANEXO C.....	63
ANEXO D.....	64
ANEXO E.....	66
ANEXO F.....	68

ANEXO G.....74
ANEXO H.....77
ANEXO I.....92

1 INTRODUÇÃO

1.1 DELIRIUM

1.1.1 Conceito

Delirium é uma síndrome caracterizada pelo início agudo da disfunção cerebral com uma mudança ou flutuação no estado mental, falta de atenção, pensamento desorganizado ou alteração no nível de consciência (Meagher et al., 2011). A *American Psychiatric Association* (APA, 2013) define delirium como uma manifestação da disfunção cerebral aguda, marcada por alterações na consciência acompanhadas de desatenção, pensamento desorganizado e outras perturbações que ocorrem num curto período de tempo. Trata-se de uma condição comum, em média 35% dos pacientes hospitalizados e até 80% dos pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva desenvolvem delirium em algum momento da internação. Em especial, doentes idosos com disfunção cerebral associada à infecção aguda, ou que realizam procedimentos cirúrgicos, ou utilizam alguns tipos de medicações (Hubscher et al., 2016).

O delirium é quase sempre a primeira característica de apresentação de doença física ou de toxicidade farmacológica, e a não detecção do delirium pode levar ao atraso no diagnóstico e tratamento da causa subjacente (Girardi et al., 2008). O reconhecimento precoce e o tratamento do delirium são necessários para reduzir a duração e a gravidade do delirium e, conseqüentemente, os resultados negativos (Lundstrom et al., 2005). É reconhecido que existe uma relação entre fatores de pré-disposição e a gravidade da doença. Diversos fatores de risco têm sido descritos para o desenvolvimento de delirium, categorizados como: a) condição pré-existente do paciente (episódio prévio de delirium, déficit cognitivo, idade avançada, sexo masculino, pré-existência de demência, histórico de depressão, hepatopatia, insuficiência renal crônica, múltiplas comorbidades, doenças crônicas, doença terminal); b) condição aguda do paciente (medicações, infecção, cirurgia de grande porte, restrição física, mudança de ambiente, desidratação, desnutrição, distúrbios metabólicos e hidroeletrólíticos, abstinência de drogas ilícitas e/ou álcool, imobilização prolongada e uso de equipamentos invasivos, tais como, sonda enteral e cateter vesical de demora) e c) fatores iatrogênicos ou ambientais (uso de sedativos, alimentação enteral, cateter venoso central) (Brown et al., 2002; Lobo et al., 2010).

Delirium, enquanto uma manifestação da disfunção cerebral aguda é um fator importante de pré-disposição de resultados clínicos negativos em pacientes em UTI, estudos mostram que há um aumento em até cinco vezes do tempo de internação, risco de até dez vezes maior da taxa de mortalidade (Inouye, 2006) e disfunção cognitiva a longo prazo (Saczynski et al., 2012). Em relação ao declínio cognitivo, pacientes que desenvolveram delirium em algum momento da internação, são comparados aos pacientes acometidos com doença de Alzheimer (Pandharipande et al., 2013). Assim, há um impacto significativo na qualidade de vida destes doentes, bem como altos custos gerados no âmbito hospitalar. Diante disso, profissionais de UTI se esforçam para entender quais aspectos do delirium são previsíveis, evitáveis, detectáveis e tratáveis, prevenindo lesões futuras em pacientes criticamente enfermos (Barr J et al., 2013).

1.1.2 Epidemiologia

Delirium é um declínio agudo na função cognitiva de etiologia multifatorial associada a uma taxa de mortalidade mais elevada, maior tempo de internação hospitalar e alterações cognitivas a longo prazo. Sabe-se que o delirium é um importante problema de saúde pública, sendo a principal complicação nosocomial de idosos hospitalizados (Otrembal et al., 2016). A taxa de desenvolvimento de delirium varia de acordo com a população estudada em pacientes hospitalizados, sendo 19 a 87% em pacientes internados em UTI e 60 a 80% dos pacientes sob uso de ventilação mecânica (Ouimet et al., 2007). É uma doença complexa, mas muito comum, em pacientes em cuidados paliativos há uma prevalência entre 13 a 88%, porém ainda há insuficiência e mau gerenciamento no diagnóstico desses pacientes em fase terminal (Uysal et al., 2015).

No momento da admissão, aproximadamente 11% a 25% dos pacientes idosos hospitalizados apresentaram delirium (delirium prevalente) e um adicional de 29% a 31% dos pacientes idosos internados sem delirium, poderão desenvolvê-lo (delirium incidente). Essa distinção pode ser importante em pacientes clínicos gerais porque prevalentemente delirium incidente pode ter diferentes resultados sobre o paciente como, declínio da função cognitiva que reflete na qualidade de vida do doente, aumento na taxa de mortalidade e internação prolongada (Vasilevskis et al., 2012).

1.1.3 Classificação

Delirium é uma síndrome neuropsiquiátrica grave e comum que apresenta altas taxas de prevalência e incidência nos serviços de saúde (Meagher, 2011). Sua classificação pode ser subdividida em tempo de evolução e subtipos motores, onde cada um dos diferentes subtipos tem implicações importantes para o prognóstico do paciente (Han et al., 2009). A terminologia, de acordo com o tempo de evolução, inclui: a) prevalente (quando é detectado no momento da admissão); b) incidente (se surgir durante a internação hospitalar); e c) persistente (se os sintomas persistirem durante um maior período de tempo) (Hopkins e Jackson, 2009). Lipowski (1983) sugeriu a classificação “delirium hiperativo” e “delirium hipoativo” para os subtipos motores, caracterizados pelo aumento e diminuição da atividade motora, respectivamente. Após essas classificações, foi acrescentada uma terceira categoria chamada “delirium misto”, reconhecendo que muitos pacientes passam pela experiência dos sintomas dos dois subtipos citados anteriormente num curto período de tempo (Meagher, 2011).

Delirium hipoativo caracteriza-se pela lentificação psicomotora, apatia, letargia e diminuição da resposta a estímulos externos (Faria, 2013), é comumente encontrada em idosos e tem sido associado a causas metabólicas (Fitzgerald et al., 2015), em geral, esses pacientes são mal diagnosticados, pois faz-se confusão com diagnósticos de depressão ou alguma forma de demência (Fong et al., 2009). Yang (2009), demonstrou que delirium hipoativo está relacionado a um pior prognóstico, quando relacionado aos demais subtipos motores. Gonzalez et al. (2009) afirmam que a associação entre delirium hipoativo e alta taxa de mortalidade está relacionada ao diagnóstico tardio e, portanto, episódios prolongados.

Em contrapartida, delirium hiperativo, caracteriza-se por aumento da atividade psicomotora e agitação, com tentativas de remoção dos dispositivos invasivos (Faria, 2013), inquietação, hipervigilância e por muitas vezes apresentam alucinações (Fong et al., 2009) é frequentemente associado ao uso de antipsicóticos e seu diagnóstico é melhor definido, apresentando tratamentos adequados e, assim, melhores resultados (Meagher et al., 2011). Já, o delirium misto, apresenta flutuação imprevisível de sintomas entre os subtipos hipoativo e hiperativo (Faria, 2013) em diferentes pontos de intervalo de tempo, dentro do mesmo episódio (Fong et al., 2015).

1.1.4 Fatores de risco

O desenvolvimento de delirium depende de uma complexa interação de múltiplos fatores de risco. Diversos autores agrupam os fatores de risco em dois grandes grupos: fatores precipitantes (que podem ser modificáveis) e predisponentes (não podem ser modificáveis) (Fong et al., 2009). Entre os fatores de risco estão idade avançada, sexo masculino, comorbidades pré-existentes, dano cognitivo prévio, algumas medicações (como sedativos e analgésicos), alterações no ciclo sono-vigília, hipóxia ou anóxia, distúrbios metabólicos, história de etilismo ou uso de drogas ilícitas (Maldonado, 2008) e, algumas doenças: choque, sepse, doença hepática e renal, síndrome respiratória aguda, insuficiência cardíaca e anemia (Girardi et al., 2008). A demência pré-existente é um fator muito importante para o desenvolvimento do delirium (Kwok et al., 2008). Entretanto, ainda não há certeza se o delirium é um marcador de vulnerabilidade à demência ou se o delirium pode causar danos neuronais permanentes e levar a demência (Inouye, 2013).

Há diversas ferramentas diagnósticas disponíveis para avaliação de delirium em pacientes internados em UTI, dentre elas o modelo (do inglês) “A Prediction of Delirium for Intensive Care Patients” (PRE-DELIRIC) tem o objetivo de identificar precocemente os doentes com risco elevado de desenvolvimento de delirium e, assim, iniciar medidas estratégicas não farmacológicas com intuito de prevenir a disfunção cerebral aguda e suas graves consequências. Trata-se de uma escala composta por dez variáveis (idade, pontuação do APACHE II, grupo de admissão, coma, infecção, acidose metabólica, uso de sedativos e morfina, concentração sérica de ureia, e admissões em caráter de urgência), onde esses dados deverão ser coletados nas primeiras 24 horas de admissão do paciente em UTI e de acordo com a pontuação, os doentes serão classificados em quatro grupos de desenvolvimento de delirium: baixo (0 - 20%), médio (>20 – 40%), alto (>40 – 60%) e muito alto risco (>60%) (Van Den Boogaard et al., 2012).

1.1.5 Instrumentos Diagnósticos

Devido à alta prevalência de delirium em pacientes críticos e em função dos resultados clínicos adversos associados, as diretrizes atuais para a prática recomendam que os pacientes de UTI devem ser rotineiramente examinados para delirium com o uso de uma ferramenta de triagem validada (Abelha et al., 2012). A Sociedade de Medicina em

Terapia Intensiva (2013) recomenda que pacientes criticamente enfermos sejam submetidos rotineiramente a monitorização para controle de delirium através de uma ferramenta validada. Atualmente, existe um grande número de escalas padronizadas para identificar o delirium. Em contrapartida, não há unanimidade sobre qual a melhor ferramenta a ser utilizada (Barr J et al., 2013). Há duas escalas mais utilizadas para pacientes criticamente enfermos e em uso de ventilação mecânica, o ICDSC (do inglês, “Intensive Care Delirium Screening Checklist”) (Bergeron et al., 2001) e o CAM-ICU (do inglês, “Confusion Assessment Method- ICU”) (Ely et al., 2001). Existem ainda outras escalas desenhadas para pacientes criticamente enfermos, (do inglês) “Cognitive Test for Delirium” (CTD); Escala NEECHAM e (do inglês) “Delirium Detection Score” (Han et al., 2015).

O CAM-ICU é uma ferramenta fundamentada no DSM-4 e tem por objetivo avaliar quatro características de delirium: 1) Flutuações no estado mental do doente; 2) Falta de atenção; 3) Alteração no nível de consciência e 4) Pensamento desorganizado. O CAM-ICU será positivo quando o paciente apresentar as duas primeiras características e o item três ou quatro, também for positivo. Os pacientes são inicialmente avaliados pelo seu nível de consciência através da (do inglês) “Richmond Agitation Sedation Scale” (RASS) e quando respondem a comandos verbais (RASS maior ou igual a -3) são avaliados para delirium (Ryosuke Tsutura e colaborador, 2010).

O ICDSC é uma escala também variada do DSM-4 e avalia oito características de delirium baseadas na observação do doente em 24 horas: 1) Alteração da consciência; 2) Falta de atenção; 3) Desorientação; 4) Alucinações ou psicoses; 5) Agitação ou lentificação motora; 6) Discurso inadequado ou alterações no humor; 7) Alterações no ciclo sono/ vigília; 8) Flutuações dos referidos sintomas (Bergeron et al., 2001). O ICDSC não deve ser utilizado para pacientes sedados (quando RASS for igual ou menor -4) e o escore varia de 0 a 8 pontos. Pacientes com pontuação igual ou maior que 4 são considerados delirium positivo, 1 a 3 pontos delirium subclínico e nenhum ponto delirium negativo. Assim, o ICDSC permite que os profissionais de UTI detectem delirium subclínico que está associado a diversos fatores (Bergeron et al., 2001; Ouimet et al., 2007).

1.1.6 Fisiopatologia

A fisiopatologia do delirium ainda não foi bem elucidada, entretanto, sabe-se que essa condição apresenta origem multifatorial.

Vários mecanismos têm sido propostos, como alterações nos neurotransmissores, hipótese inflamatória, estressores fisiológicos, distúrbios metabólicos, distúrbios eletrolíticos e fatores genéticos (Watt et al., 2012). Delirium é comum em estados inflamatórios sistêmicos e a proteína C reativa (PCR) tem sido amplamente utilizada para avaliar o grau de inflamação (Lemstra et al., 2008). Citocinas podem contribuir para delirium por meio da permeabilidade da barreira hematoencefálica e alteração de neurotransmissão. Estresse crônico gerado por doença ou trauma, ativa o sistema nervoso simpático e o eixo adrenocortical, gerando hipercortisolismo crônico, podendo contribuir para o aumento das citocinas e, assim, desenvolvendo delirium (Inouye et al, 2006). Dentre os mecanismos aceitos para explicar a fisiopatologia do delirium, as hipóteses mais aceitas são anormalidades na síntese, liberação e inativação de neurotransmissores e a lesão cerebral difusa. Os neurotransmissores são substâncias liberadas nos sistemas neurais pelo neurônio pré-sináptico em resposta a uma despolarização, que se difundem pela fenda sináptica, para se ligarem a um receptor pós-sináptico (Flores et al., 2013). Acredita-se que delirium pode ser causado pelo desequilíbrio em determinados neurotransmissores no sistema nervoso central, relacionados ao controle da função cognitiva, comportamento, humor, memória, ciclo vigília-sono, ansiedade. Os neurotransmissores comumente relacionados ao desenvolvimento de delirium são noradrenalina, acetilcolina, dopamina e serotonina e no ácido gama-amino butírico (GABA) (Lipowski, 1990; Marcantonio et al., 2006).

A acetilcolina é o neurotransmissor mais relacionado aos mecanismos que dão origem ao delirium, já que vias centrais colinérgicas estão envolvidas na regulação da atenção, memória e sono, sendo essas vias muito sensíveis a alterações metabólicas e tóxicas (Chan et al., 1999; Ghunter et al., 2008). A serotonina é o neurotransmissor monoaminérgico mais abundante do cérebro, está envolvida em quase todas as funções cerebrais (cognição, sono, apetite, humor, sensibilidade à dor e atividade motora). O GABA é um neurotransmissor inibitório e tem relação na aprendizagem e memória, a diminuição da atividade gabaérgica pode ocorrer no delirium hiperativo, relacionado com a retirada de sedação ou em doentes em abstinência a drogas e/ou álcool (Chan et al, 1999). Já, a disfunção dopaminérgica pode ser causada por hipóxia, que aumenta os níveis de dopamina e reduz a liberação de acetilcolina, resultando em delirium hiperativo, onde o doente apresenta alucinações, alterações no ciclo sono-vigília e déficit de atenção e memória (Hshieh et al., 2008).

Embora as sequelas do delirium ainda sejam pouco compreendidas, é provável que alguns pacientes evoluam para lesão neuronal direta, assim, biomarcadores séricos que detectem a lesão neuronal podem ser apropriados para se relacionar ao desenvolvimento de delirium.

1.2 BIOMARCADORES DE LESÃO NEURONAL

O termo biomarcador foi introduzido em 1989, porém apenas em 2001, o Instituto Nacional de Saúde padronizou a definição de biomarcadores. Um biomarcador é descrito como uma característica objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, patológico, ou resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica (Zoethout et al., 2009). Embora a fisiopatologia de delirium permaneça incerta é provável que alguns casos de delirium sejam resultantes de lesão neuronal direta. Desse modo, biomarcadores sensíveis a lesões neuronais, podem ser importantes para avaliar o desenvolvimento e sequelas de delirium (Khan et al., 2013).

1.2.1 S 100 β

A S100 β caracteriza-se como uma proteína citosólica dimérica do tipo ligadora de cálcio, com alta especificidade para o tecido cerebral, sendo um marcador altamente sensível para lesões no SNC. É um membro da família S 100, composta por 24 membros subdivididos em três grupos principais: a) os que exercem apenas efeitos reguladores intracelulares; b) os que exercem funções no meio intracelular e extracelular e c) aqueles que têm funções reguladoras apenas no meio extracelular (Khan et al., 2013). A proteína S100 β apresenta formato homodímero, com baixo peso molecular de 21 kDa e está presente em concentrações elevadas nos astrócitos e em células de Schwann, entretanto, pode ser encontrada em algumas populações de neurônios, melanócitos, células de Langerhans, tecido adiposo, músculo esquelético e cardíaco (Tramontina et al., 2002; Mazzini et al., 2005; Gonçalves et al., 2010; Khan et al., 2013). Estudos indicam que a S100 β atua como regulador intracelular e sinalizador extracelular e entre suas funções estão à regulação do metabolismo energético, crescimento e divisão celular, comunicação celular e manutenção da homeostase de cálcio (Tramontina et al., 2002).

Esta proteína pode ser mensurada em sangue arterial e/ou venoso e se mantém estável por horas sem necessidade de congelamento ou

centrifugação. O pico máximo de concentração da proteína ocorre após 20 minutos do dano cerebral, sendo metabolizada no rim e excretada via urina (meia-vida aproximada entre 30 a 113 minutos). Após esse período, os valores aumentados relacionados ao dano cerebral primário devem retornar a níveis basais dentro de 24 horas, sendo importante o acompanhamento diário da dosagem da S100 β , pois níveis alterados persistentes indicam danos cerebrais secundários. Seu mecanismo de liberação é incerto, mas provavelmente esteja relacionado à liberação de células danificadas e/ou pela secreção devido à ativação de células gliais (Thulin et al., 2011). Clinicamente, a proteína S100 β apresenta níveis séricos elevados em casos de trauma crânio-encefálico, acidente vascular cerebral, hemorragia subaracnóideia, parada cardíaca e pós-operatório de cirurgia cardíaca, quando evolui com complicações neurológicas (Tramontina et al., 2002; Khan et al., 2013). Estudos mostram que níveis séricos elevados dessa proteína foram encontrados em pacientes clínicos e cirúrgicos que desenvolveram delirium durante a internação hospitalar (Khan et al., 2013). Khan et al. (2013), em estudo de coorte, demonstraram a relação entre os níveis séricos elevados da proteína S100 β e o desenvolvimento e maior tempo de duração de delirium em pacientes criticamente enfermos. Sendo assim, a S100 β é um marcador muito sensível para detectar alterações cerebrais e pode ter relação com o desenvolvimento de delirium.

1.2.2 Enolase (Enolase Específica de Neurônio - NSE)

A NSE é uma enzima glicolítica enolase, encontrada quase que exclusivamente no citoplasma dos neurônios e nas células de origem neuroendócrina, existindo em quantidade desprezível no sangue periférico em situações normais (Johnsson et al., 2000; Pelinka et al., 2005). Encontrada na forma dimérica composta por duas subunidades γ que converte 2-fosfo-D-glicerato em fosfoenolpiruvato, é funcionalmente ativa como um heterodímero formado a partir de três subunidades α , β e γ . As concentrações encefálicas de NSE variam de 0,4% a 2,2% e podem representar até 04% das proteínas solúveis em alguns neurônios. Possui alta estabilidade em fluidos biológicos e pode difundir-se facilmente do meio extracelular para o líquido. A massa molecular da NSE é de 78 kDa e tem meia-vida de aproximadamente 24 horas (Sten Blomquist et al., 2000; Oliveira et al., 2006).

A especificidade da NSE é alta e a variabilidade relacionada a sexo e idade é baixa. Fisiologicamente ela não é secretada, sendo que o aumento de seus níveis no soro e no LCR podem sinalizar danos

estruturais para as células neuronais (Sten Blomquist et al., 2000; Pelinka et al., 2005). A NSE é o único marcador que avalia diretamente o dano funcional dos neurônios, sendo liberada passivamente por destruição celular e suas concentrações são aumentadas após o dano neural. A NSE juntamente com a S100 β são consideradas biomarcadores importantes e clássicos de dano cerebral (Khan et al., 2013). Grandi et al. (2010) em um estudo de caso-controle mostraram a relação dos níveis séricos aumentados de NSE relacionados ao desenvolvimento de delirium em paciente criticamente enfermos internados em UTI.

1.2.3 Neurogranina

Neurogranina também chamada de RC3 ou p17 é uma pequena proteína pós-sináptica, ligada à regulação sináptica, cuja sequência é altamente conservada (196% de homologia), presente em altas concentrações na espinha dendrítica dos neurônios. Apresenta baixo peso molecular de 7,5 kDa, encontrada em concentrações elevadas em várias áreas do cérebro, como o córtex cerebral, hipocampo e amígdala. Apesar de ser considerada uma proteína específica do neurônio, pode ser encontrada em concentrações menores no pulmão, baço e medula óssea (Human Protein Atlas) e, também, em concentrações maiores em plaquetas e em média quantidade nos linfócitos B. Esta proteína pode ser avaliada em LCR e no plasma (De Vos et al., 2015). De Vos et al. (2015) referem que a Ng é um substrato específico do cérebro para a proteína quinase que se une a calmodulina e está envolvida na regulação da sinalização do cálcio após a excitação neuronal. Desse modo, a Ng aumenta a probabilidade de potenciação de longa duração (LTP). Vários estudos demonstram que a fosforilação da Ng aumenta durante a indução de LTP e diminui com a indução da depressão de longa duração (LTD).

Neurogranina está envolvida na neuroplasticidade, assim, apresenta uma relação importante com a função cognitiva (Diéz-Guerra, 2010). Thorsell et al. (2010) em um estudo de caso-controle, demonstraram níveis aumentados de Ng no LCR de pacientes com déficit cognitivo. Estudos mostram que RNA de Ng estão diminuídos em várias regiões do cérebro de acordo com o avanço da idade e em casos de hipotireoidismo (Mons et al, 2001; Kvartsberg et al., 2015). De Vos et al. (2015) demonstrou baixas concentrações de Ng de LCR em pacientes com DA que pode refletir processos neurodegenerativos em curso no cérebro, indicando a Ng como biomarcador clínico para perda da função

sináptica em DA. Recentemente, a Ng também foi relacionada com o desenvolvimento de esquizofrenia (Zhong et al, 2015).

Neste sentido, como existe a possibilidade que a lesão neuronal seja um dos mecanismos associados ao desenvolvimento de delirium, este estudo trabalha a hipótese de que os níveis séricos de Ng podem ser um biomarcador para o desenvolvimento de delirium em pacientes criticamente enfermos.

1.2.4 Interleucina 1 β

Citocinas são proteínas de baixo peso molecular, associadas aos fenômenos inflamatórios, ativação do sistema imune, diferenciação ou à morte celular. A família das citocinas engloba as interleucinas (IL), interferons (IFN), fatores de necrose tumoral (TNF), quimocinas e fatores de crescimento. Ao longo das décadas, citocinas foram classificadas como pró e anti-inflamatórias (Stuart et al, 2001). A família interleucina-1 abrange um grupo de três polipeptídios: a) IL-1 α); b) 1 β (IL-1 β) e c) IL-1 (IL-1Ra).

A IL-1 β é uma citocina pró-inflamatória está envolvida na inflamação local e no processo de atração e ativação de células do sistema imune adaptativo. É produzida principalmente por macrófagos e monócitos ativados, embora também tenha produção nos adipócitos. Necessita sofrer clivagem pela enzima conversora de IL-1, também, conhecida como caspase-1. A Pró-IL 1 β , possui peso molecular de 35kDa e após clivagem adquire peso de 17kDa (Ceretti e colaboradores, 1992). A IL-1 β tem ação pleiotrópica, fortemente relacionado com doenças de comportamento (Rothwell et al., 2000). Spulber S e colaboradores (2009) mostraram níveis alterados de IL-1 β relacionados com a diminuição da função da memória dependente do hipocampo e, também, o envolvimento no processo de neuroinflamação em pacientes idosos e em doenças degenerativas.

Estudos mostram a relação do desenvolvimento de delirium e os níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias. Níveis séricos altos de IL-6 e IL-8 foram mensurados em idosos com fratura de quadril (van Munster et al., 2008 & de Rooij et al. 2007). Cape e colaboradores (2014) avaliaram o desenvolvimento de delirium em pacientes idosos com fratura de quadril e a relação com taxa de IL-1 β em LCR, e mensuraram níveis séricos altos de IL-1 β em doentes com delirium prevalente, assim demonstrando papel importante de IL-1 β no comportamento alterado, memória e inflamação associados ao desenvolvimento de delirium. Estes estudos sugerem que a persistência

da neuroinflamação pode levar a lesão neuronal, e assim o desenvolvimento de delirium em pacientes críticos internados em UTI.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a relação dos níveis de neurogranina e o desenvolvimento de delirium em pacientes criticamente enfermos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Relacionar os níveis de neurogranina com dias livres de disfunção cerebral (delirium e coma, DCFDs) em pacientes internados em UTIs;
- Relacionar os níveis de neurogranina com mortalidade e dias em ventilação mecânica;
- Relacionar os níveis de interleucina - 1β e o desenvolvimento de delirium;
- Comparar os níveis dos biomarcadores neurogranina e interleucina - 1β e o desenvolvimento de delirium.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO E SELEÇÃO DE PACIENTES

Trata-se de um estudo caso controle que incluiu pacientes admitidos em UTI no período de Fevereiro/2013 e Maio/2013. Os pacientes eram incluídos se tivessem idade superior a 18 anos, e se tivessem permanecido na UTI por mais de 72 horas sob ventilação mecânica. Foram excluídos pacientes com impossibilidade de avaliação de delirium durante toda a internação na UTI (como casos de coma persistente, demência grave ou acidente vascular encefálico prévio), ou admissão em UTI por trauma crânioencefálico, delirium ou outros motivos neurológicos. Foram inclusos um total de 95 pacientes, 47 no grupo caso e 47 no grupo controle. Casos foram definidos como pacientes que desenvolveram delirium nos três primeiros dias de internação em UTI. Controles foram pareados por idade, pela severidade da doença e uso de sedação no primeiro dia de internação em UTI, já que estas variáveis podem influenciar na ocorrência de delirium, foram selecionados os pacientes que não apresentaram delirium nos três primeiros dias de internação e com as características acima citadas.

3.2 PROCECIMENTOS

3.2.1 Coleta de dados

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes foram obtidos do prontuário por meio de instrumento de dados padronizado, a partir do qual foram calculados escores de gravidade APACHE II - do inglês, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (Knaus et al., 1985) e SOFA - do inglês, *Sequential Organ Failure Assessment* (Vincent et al., 1998).

3.2.2 Avaliação clínica

O estado mental dos pacientes foi avaliado diariamente até o desfecho (alta ou óbito), ou por no máximo 28 dias na UTI, pelo CAM-ICU, essa escala validada em 2001 que pode ser aplicada em todos pacientes internados em UTI, inclusive aqueles que estão em uso de ventilação mecânica, é de aplicação rápida e tem por objetivo avaliar quatro características de delirium (flutuações no estado mental do doente; falta de atenção; alteração no nível de consciência e pensamento

desorganizado), o CAM-ICU é aplicado juntamente à escala de RASS (Ely et al., 2001; Gusmão-Flores et al., 2011). O nível de consciência dos pacientes foi avaliado diariamente por meio da Escala de Sedação e Agitação de Richmond – RASS, este instrumento tem objetivo de avaliar o nível de agitação e sedação dos doentes através da observação dos mesmos, apresenta alta sensibilidade e confiabilidade e tem uma pontuação entre 4 a -5, essa pontuação refere um paciente combativo, muito agitado, agitado, inquieto, alerta e calmo, torporoso, sedado leve, sedado moderado, sedado profundamente e coma (Ryosuke Tsutura et al, 2010).

Sepse foi diagnosticada conforme os critérios de consenso da conferência do *American College of Chest Physicians (ACCP)* e da *Society of Critical Care Medicine - SCCM* (Levy et al., 2003). A disfunção cerebral aguda foi avaliada pela estimativa do número de dias livre de delirium e coma (DCFDs - do inglês, *delirium/coma-free days*), o que representa o número de dias que os pacientes permaneceram vivos e sem delirium ou coma (Pandharipande et al., 2010). O uso da duração de delirium e dias livres de delirium pode apresentar viés no caso de pacientes que permanecem por longos períodos em coma, pois a avaliação de delirium não pode ser feita nestes pacientes (Adams et al., 2012).

3.2.3 Coleta de sangue e armazenamento

As amostras de sangue dos pacientes admitidos em UTI foram coletadas nas primeiras 24 horas de internação (C1) e uma segunda coleta 48 horas após (para controles) ou no dia do desenvolvimento de delirium (no grupo casos) (C2). O sangue foi coletado em tubos secos, e depois de centrifugado, o soro foi guardado a -80°C até a execução das análises de biomarcadores.

3.2.4 Dosagem de biomarcadores inflamatórios

Os níveis séricos de IL-1 β foram determinados por kit ELISA utilizando as instruções do fabricante (*Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA*).

3.2.5 Dosagem de biomarcador de lesão neuronal

Os níveis séricos de neurogranina foram determinados por kit ELISA utilizando as instruções do fabricante (*LifeSpan Bioscience,*

Seattle, USA).

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos são apresentados em média \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IQR), as variáveis categóricas são apresentadas utilizando frequência absoluta e frequência relativa (%). Todas as variáveis foram submetidas ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. As diferenças entre características basais e biomarcadores foram avaliadas utilizando teste de χ^2 , ANOVA de uma via, Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney U, conforme indicado. Para a avaliação da associação entre os biomarcadores e delirium foi realizada regressão logística. O modelo foi ajustado para condições fisiológicas que poderiam confundir a relação entre os biomarcadores e delirium. Assim modelo contendo idade, SOFA no primeiro dia e uso de sedação, além dos biomarcadores foi realizado. A associação entre biomarcadores e DCFDs foi determinado regressão linear univariada. A significância estatística foi considerada quando o valor de p bicaudado foi igual ou menor que 0,05. Todas as análises foram desenvolvidas utilizando o *software* estatístico SPSS, versão 17.0 (*Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation, New York*).

3.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A pesquisa respeitou todos os preceitos contidos na Resolução 196/96, do Ministério da Saúde, que compete às Pesquisas com Seres Humanos, sendo aprovada com dispensa de Termo de Consentimento (n° 49/2008).

4 RESULTADOS

4.1 ASSOCIAÇÃO DE NEUROGRANINA COM DELIRIUM EM PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS

Foram incluídos 95 pacientes no estudo, 47 no grupo delirium e 47 no grupo controle. As características clínicas e demográficas estão descritas na Tabela 1 abaixo. Observou-se que os grupos não apresentam diferenças significativas nas principais características clínicas (Tabela 1), sugerindo que o pareamento entre os grupos foi efetivo.

Tabela 1: Características clínico demográficas

<i>Variáveis</i>	<i>Delirium (n=47)</i>	<i>Controle (n=47)</i>	<i>Valor de p</i>
Idade, anos, média \pm <u>SD</u>	56 \pm <u>19</u>	52 \pm <u>19</u>	0,33
Sexo masculino, No, (%)	29	32	0,45
APACHE II, média \pm <u>SD</u>	19 \pm <u>8</u>	19 \pm <u>7,8</u>	0,98
SOFA, dia 1, média \pm <u>SD</u>	6,8 \pm <u>3,7</u>	6,4 \pm <u>3,5</u>	0,53
Internação clínica, No, (%)	33	29	0,25
Ventilação mecânica, sim, No, (%)	32	35	0,42
Uso de sedação, sim, No, (%)	32	29	0,56
Uso de droga vasoativa, sim, No, (%)	17	21	0,58
Sepse, sim, No, (%)	27	20	0,45
Mortalidade em 28 dias, No, (%)	15	10	0,21

Os níveis de interleucina 1 β (IL-1 β) tanto na chegada da UTI, quanto no dia de desenvolvimento de delirium foram significativamente maiores no grupo que desenvolveu delirium (Figura 1). Quando analisado os níveis de Ng, somente se observou diferença estatisticamente significativa na coleta realizada no dia de desenvolvimento de delirium (Figura 1). Quando se analisa

temporalmente os níveis de Ng se percebeu que os níveis desse marcador aumentam comparando-se as duas coletas, independente do grupo analisado. Isto sugere que a persistência de inflamação pode levar a lesão neuronal durante a internação em UTI, entretanto, não existe correlação significativa entre os níveis dos biomarcadores ($r=0,015$, $p=0,92$ e $r=-0,24$, $p=0,1$ respectivamente para o primeiro e segundo dia de coleta).

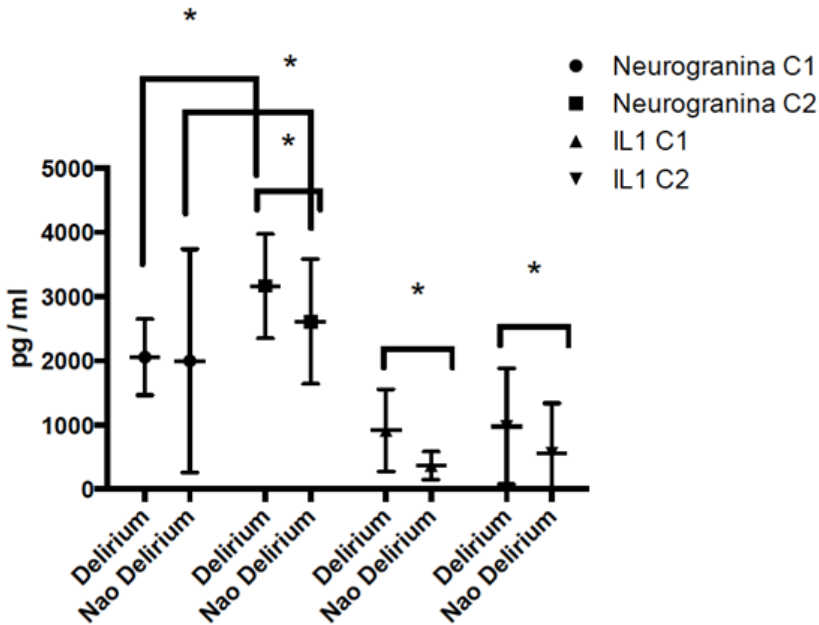


Figura 1: Níveis de neurogranina e interleucina 1 β . Representação dos níveis de Interleucina 1 β e Neurogranina nos dias de admissão e no dia do desenvolvimento de delirium dos pacientes caso (C2) e controle (C1). Os valores foram expressos demonstram relação independente entre os dois biomarcadores no desenvolvimento de delirium ($r= 0,015$, $p=0,92$; $r=0,24$, $p=0,1$). Fonte: Dados da autora

Quando se realiza regressão binária incluindo apenas os dois biomarcadores (IL-1 β coletada no primeiro dia e Ng coletada no segundo dia) se percebe que ambos, independentemente têm relação com a ocorrência de delirium ($p<0,001$ para IL-1 e $p=0,24$ para neurogranina), sugerindo que a inflamação e lesão neuronal são eventos independentes na gênese de delirium. Também foi construído modelo

incluindo variáveis clínicas que podem interferir na gênese de delirium e, mesmo assim, a Ng e IL-1 β se mantiveram independentemente associadas com a ocorrência de delirium ($p=0,022$ para neurogranina e $p<0,001$ para IL-1).

Adicionalmente, se determinou a relação entre os níveis de Ng e os DCFDs, no entanto, não houve correlação significativa entre eles ($r=0,114$, $p=0,274$ e $r=-0.70$, $p=0,5$ respectivamente para o primeiro e segundo dia de coleta). Também não foi observada correlação significativa com dias livres de ventilação mecânica ($r=0,066$, $p=0,53$ e $r=0.018$, $p=0,86$ respectivamente para o primeiro e segundo dia de coleta). Ademais, os níveis de Ng não conseguem predizer mortalidade na amostra deste estudo (Tabela 2).

Tabela 2: Relação entre mortalidade e níveis de neurogranina

	Morto (n=25)	Vivo (n=69)	Valor de p
Neurogranina C1, pg/ml, média \pm SD	2144 \pm 2261	1986 \pm 689	0,73
Neurogranina C2, pg/ml, média \pm SD	2882 \pm 985	2888 \pm 919	0,97

5 DISCUSSÃO

Este estudo teve por objetivo avaliar a relação entre os níveis séricos de neurogranina e sua capacidade de prever delirium em pacientes críticos em UTI, relacionando os níveis de Ng com dias livres de disfunção cerebral, a taxa de mortalidade e o uso de ventilação mecânica pelos pacientes envolvidos na pesquisa. Observou-se que os níveis de neurogranina coletada no dia do desenvolvimento de delirium eram maiores nos pacientes controles, mas não se pode afirmar que os níveis deste biomarcador na admissão na UTI possa prever o desenvolvimento de delirium. Além disso, foi demonstrado que os níveis de Ng aumentam nos primeiros dias de internação na UTI.

Delirium é uma manifestação da disfunção cerebral aguda, marcada por alterações na consciência, acompanhada de desatenção, pensamento desorganizado e outras perturbações que ocorrem num curto período de tempo. A fisiopatologia do delirium ainda não é bem esclarecida, mas sabe-se que a causa é multifatorial (APA, 2013). As sequelas do delirium são pouco conhecidas, mas é provável que alguns pacientes resultem em lesão neuronal direta. Diversos estudos demonstram que delirium está associado a maior tempo de internação na UTI e maior taxa de mortalidade com consequente aumento dos custos hospitalares (Barr J et al., 2013; Vasilevskis et al., 2012).

Como uma das hipóteses de delirium é que haja morte neuronal esperava-se, neste trabalho, que os níveis séricos de Ng pudessem prever a ocorrência de delirium, pois a morte neuronal ocorreria anteriormente às manifestações clínicas, assim os níveis deste biomarcador deveriam estar aumentados na chegada. No entanto, não se obteve esse resultado em nossa amostra. A Ng é uma pequena proteína pós-sináptica, com massa molecular de 7,5kDa encontrada nas espinhas dendríticas dos neurônios, córtex cerebral, hipocampo e amígdala e, também, em concentrações menores em pulmão, baço e medula óssea, também presente em plaquetas e linfócitos B. Relacionada a neuroplasticidade, tem relação importante com a função cognitiva (Diez-Guerra, 2010). Substrato específico do cérebro para a PKC se une a CAM para regulação na sinalização do cálcio após a excitação neuronal. A fosforilação da Ng aumenta a LTP e diminui a indução de LTD (De Voz, 2015). Concentrações baixas de Ng sugerem processos neurodegenerativos, como visto na DA (Diez-Guerra, 2010). Zhong et al. (2015) demonstraram ainda relação importante entre os níveis alterados de Ng e o desenvolvimento de esquizofrenia. No diagnóstico de déficit cognitivo, marcadores bioquímicos são indicadores de doença

cada vez mais utilizados. Acredita-se que sinapses estão relacionadas com o grau de declínio cognitivo (De Voz, 2015).

No presente estudo, verificou-se que a taxa de Ng aumenta durante a internação em UTI e no dia do desenvolvimento do delirium também está aumentada, sugerindo que apesar de não ser um marcador confiável para prever o desenvolvimento de delirium, pode indicar o processo fisiopatológico que acontece durante a internação em UTI, gerando disfunção sináptica e consequentemente delirium.

A NSE é uma enzima glicolítica enolase, encontrada quase que exclusivamente no citoplasma dos neurônios e nas células de origem neuroendócrina, existindo em quantidade desprezível no sangue periférico em situações normais. Com peso molecular de 78kDa e meia vida de 24h, tem alta especificidade para neurônios, também é encontrada em hemácias. A NSE é o único marcador que avalia diretamente o dano funcional dos neurônios. É liberada passivamente por destruição celular e suas concentrações são aumentadas após o dano neural (Pelinka et al., 2005). A S100 β é uma proteína citosólica dimérica do tipo ligadora de cálcio, de massa molecular 21 kDa, com alta especificidade para o tecido cerebral, sendo um marcador altamente sensível para lesões no SNC. Encontrada na astroglia e em células de Schwann e, também, em algumas populações de neurônios, melanócitos, células de Langerhans, tecido adiposo, músculo esquelético e cardíaco. Entre suas funções estão a regulação do metabolismo energético, crescimento e divisão celular, comunicação celular e manutenção da homeostase. O aparecimento de S100 β no soro pode indicar dano cerebral e aumento na permeabilidade da barreira hemato-encefálica. Estes marcadores já foram utilizados anteriormente como marcadores de lesão do SNC em pacientes criticamente enfermos. Outros biomarcadores aparecem em determinadas doenças, como marcadores de câncer (CA-125), lesão muscular (CK), lesão miocárdica (CKMB).

Nosso estudo apresenta limitação que deve ser mencionada. Deveríamos ter mensurado marcadores clássicos de lesão neuronal, a S100 β e NSE, para compararmos com níveis séricos de neurogranina e o desenvolvimento de delirium, porém infelizmente não foi possível.

Neurogranina é predominantemente utilizada como biomarcador de lesão cerebral em pacientes com diagnóstico de DA, já a S100 β e a NSE são comumente utilizadas em condições que levam diretamente à lesão central como parada cardiorrespiratória, traumatismo crânio-encefálico, acidente vascular encefálico ou após pacientes submetidos à cirurgia cardíaca (Meynaar et al., 2013). Hellwig et al. (2015) demonstraram níveis aumentados de Ng em LCR relacionados à

neuroinflamação e disfunção sináptica em pacientes com DA. Thorsell et al. (2010) demonstraram níveis aumentados em LCR em pacientes com déficit cognitivo. Estudos mostram baixas concentrações de Ng no plasma de acordo com o envelhecimento e, também, em casos de hipotireoidismo (Kvartsberg et al., 2015). Além disso, diversas patologias associadas ao déficit de memória estão relacionadas a baixos níveis de Ng em plasma (Mons et al, 2001).

Neste estudo, foram comparados os níveis de IL-1 β e os níveis de Ng. Demonstrou-se que pacientes que desenvolveram delirium tiveram resultados maiores de IL-1 β tanto no dia da internação quanto no dia do desenvolvimento de delirium, entretanto, os níveis de Ng foram alterados estatisticamente apenas no dia de desenvolvimento de delirium. Esses dados sugerem que a inflamação pode levar à lesão neuronal e ambas estão relacionadas ao desenvolvimento de delirium independentemente. Cape et al. (2014) em estudo de coorte, demonstraram níveis aumentados de IL-1 β em LCR de pacientes que desenvolveram delirium. De Rooij et al. (2007) em estudo de caso-controle, verificaram que citocinas pró-inflamatórias contribuem para o desenvolvimento de delirium em pacientes idosos. Evidências clínicas e experimentais têm sugerido que trauma, cirurgias ou infecções podem aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias, sendo um fator importante no desenvolvimento de delirium. A associação entre inflamação e doenças degenerativas crônicas pode ser uma explicação para o aumento do risco de desenvolvimento de delirium em indivíduos com demência prévia. Assim, os níveis de citocinas pró-inflamatórias têm se mostrado elevados em pacientes com delirium (Fong et al, 2015).

Biomarcadores séricos são parâmetros bioquímicos ou moleculares associados à presença ou severidade de uma patologia e são analisados por diferentes métodos. Os níveis de Ng são predominantemente verificados em pacientes com DA e há uma relação importante entre Ng e função cognitiva. Estudos mostram níveis de Ng diminuídos em LCR de pacientes com DA, refletindo processos neurodegenerativos em curso no cérebro, a longo prazo, indicando a Ng como um biomarcador clínico para perda da função sináptica em DA (Hellwig et al, 2015). Estudos mostram que quando da entrada do paciente em UTI há uma maior probabilidade de desenvolvimento de delirium devido à gravidade da doença, uso de drogas psicoativas, idade e outros, assim alterando os níveis de biomarcadores de lesão neuronal. No entanto, neste estudo, diferentemente do esperado, os níveis de Ng não foram alterados no dia da internação. E, apesar de os níveis de IL-1 β

estarem alterados no dia da internação, não foi encontrada correlação significativa entre os níveis de Ng e IL-1 β .

A disfunção cerebral que se manifesta principalmente como delirium e coma, é um dos fatores mais relevantes relacionados à alta taxa de mortalidade em doentes criticamente enfermos. Ely et al. (2004) verificaram que o desenvolvimento de delirium na UTI gera um risco de morte três vezes maior nos primeiros seis meses após a alta hospitalar. Assim, esperava-se neste estudo, que a Ng como marcador de lesão cerebral estaria associada à mortalidade, porém, diferentemente do esperado, observou-se que a Ng não conseguiu prever óbito nos doentes desta pesquisa. Macedo et al. (2013) em um estudo de caso-controle mostraram que dois outros biomarcadores de lesão cerebral (S100 β e NSE) também não conseguem prever morte em doentes críticos internados em UTI. No entanto, marcadores neuronais como o BDNF, consegue prever mortalidade em doentes críticos. Ritter et al. (2012) mostraram em um estudo prospectivo de coorte que níveis plasmáticos diminuídos de BDNF estão relacionados ao óbito de pacientes críticos, independente do diagnóstico de delirium, demonstrando que níveis diminuídos no plasma de BDNF estão relacionados com a disfunção cerebral. Esperávamos que Ng pudesse ser um novo biomarcador para delirium em doentes críticos, porém Ng não se mostra um marcador confiável para desenvolvimento de delirium. Salienta-se, que não foram relacionados os dias livres de disfunção cerebral e, tão pouco, dias livres de ventilação mecânica aos níveis de Ng.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse estudo, estabelecemos que níveis séricos de neurogranina não conseguem prever o desenvolvimento de delirium. No entanto, demonstramos que níveis de neurogranina estão aumentados durante a internação em UTI, o que acreditamos ser um processo fisiopatológico que ocorre em função da hospitalização e que leva a disfunção cerebral e, assim, ao delirium.

Apresentamos níveis aumentados de IL-1 β no dia da internação e no dia do desenvolvimento de delirium, assim acreditamos que a inflamação pode levar a lesão neuronal durante a hospitalização e, também, níveis séricos de Ng aumentados no dia do desenvolvimento do delirium. Entretanto, não encontramos relação significativa entre os biomarcadores Ng e IL-1 β para a gênese de delirium.

Não relacionamos os dias livres de disfunção cerebral com a taxa de neurogranina, tão pouco, com dias livres de ventilação mecânica. Ademais, concluímos que os níveis de neurogranina não conseguem prever a mortalidade nos doentes.

REFERÊNCIAS

Adams WJR, Morandi A, Girard TD, Thompson JL, Boomershine CS, Shintani AK, Ely EW, Pandharipande PP. The association of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism with acute brain dysfunction during critical illness. *Critical Care Med.* 2012; 40(3):835-41.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Edition)*. Arlington, VA: American Psychitric Publishing; 2013.

Barr, Juliana MD, Gilles L, Puntillo, Kathleen RN, Ely, E. Wesley, Gélinas, Céline RN, Dasta, Joseph F, Davidson, Judt E, Devlin, John W, Kress, John P, Joffe, Aaron M, Douglas B, Herr, Daniel L, Tung, Avery, Robinson, Bryce R. H, Fontaine K, Ramsay, Michael A, Ricker, Richard R, Sessler, Curtis N, Pun, Brenda, Skrobik Yoanna, Jaeschke, Roman. *Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit.* *Intensive Care Med.* 2013; 41(1): 263-306.

Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. *Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool.* *Intensive Care Med.* 2001; 27(5): 859-64.

Brown P, Linsenmaier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussck T, Kanz KG, Hoecherl EF, Jonas F, Marzi I, Leucht P, Jochum M, Mutschler W. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury. *Shock.* 2006; 25(5): 446-53.

Chevrolet JC, Jolliet P. *Clinical review: Agitation and delirium in the critically ill - significance and management.* *Critical Care.* 2007; 11(3): 214.

Cape E, Hall RJ, van Munster BC, de Vries A, Howie SE, Pearson A, Middleton SD, Gillies F, Armstrong IR, White TO, Cunningham C, de Rooij SE, MacLulich AM. Cerebrospinal fluid markers of neuroinflammation in delirium: A role for interleukin-1 β in delirium after hip fracture. *J Psychosom Res.* 2014; 77(3): 219–25.

Chan D, Brennan NJ. Delirium: making the diagnosis, improving the prognosis. *Journal Geriatrics*. 1999; 54(3): 28-30, 36, 39-42.

Crippen D. Life-threatening brain failure and agitation in the intensive care unit. *Critical Care*. 2000; 4(2): 81-90.

Davis DH, Barnes LE, Stephan BC, MacLulich AM, Meagher D, Copeland J, Matthews FE, Brayne C. The descriptive epidemiology of delirium symptoms in a large population-based cohort study: results from the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *BMC Geriatric*. 2014;14:87.

De Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res*. 2007; 62(5):521-5.

De Vos A, Jacobs D, Struyfs H, Franssen E, Andersson K, Portelius E, Andreasson U, De Surlinckx D, Hernalsteen D, Slegers K, Robberecht C, Van Broeckhoven C, Zetterberg H, Blennow K, Engelborghs S, Vanmechelen E. C-terminal neurogranin is increased in cerebrospinal fluid but unchanged in plasma in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015 Dec; 11(12):1461-9.

Diéz-Guerra FJ. Neurogranin, a link between calcium/calmodulin and protein kinase C signaling in synaptic plasticity. 2010; 62(8): 597-606.

Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001; 286(21): 2703-10.

Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004; 291(14): 1753-62.

Faria RSB. Delirium na unidade de cuidados intensivo: uma realidade subdiagnosticada; Rita da Silva Baptista Faria. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 2013; 25(2): 137-47.

Fernando Abelha, Dalila Veiga, Clara Luis, Daniela Parente, Vera Fernandes, Miguela Botelho, Patricia Santos. Delirium pós-operatório em pacientes críticos: Fatores de Risco e Resultados. *Revista Brasileira Anestesiologia*. 2012; 62(4).

F. Javier Díez-Guerra. Neurogranin, a Link Between Calcium/Calmodulin and Protein Kinase C Signaling in Synaptic Plasticity. 2010; 62(8): 597-606.

Fitzgerald J, O'Regan N, Adamis D, Timmons S, Dunne C, Trzepacz P, Meagher D. Concordance between the delirium motor subtyping scale (DMSS) and the abbreviated version (DMSS-4) overlongitudinal assessment in elderly medical in patients. *International Psychogeriatrics*. 2016; 28(5): 845-851.

Flores DG, Neto AC. Delirium no paciente grave. São Paulo, Atheneu. 2013; Seção 3, Fisiopatologia. p. 15-49.

Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: Diagnosis, Prevention and Treatment. *Natural Reviews Neurology*. 2009; 5(4): 210-220.

Fong TG, Davis D, Growdon ME, Albuquerque A, Inouye SK. The interface between delirium and dementia in elderly adults. *The Lancet Neurology*. 2015; (8):823-32. Review Erratum in: *The Lancet Neurology*. 2015; 14(8):788.

Girardi TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Critical Care*. 2008; 12(Suppl 3): S3.

Grandi Carmem, Cristiane Damiani Tomasi, Keite Fernandes, Laura Sterts, Flávio Kapczinski, João Quevedo, Felipe Dal-Pizzol, Cristiane Ritter. Brain-derived neurotrophic factor and neuron-specific enolase, but not S100B, levels are associated to the occurrence of delirium in intensive care unit patients. *Journal of Critical Care*. 2011; 26 (133-137).

Gusmão-Flores D, Salluh JI, Dal-Pizzol F, Ritter C, Tomasi CD, Lima MA, Santana LR, Lins RM, Lemos PP, Serpa GV, Oliveira J, Chalhub RÁ, Pitrowsky MT, Lacerda AL, Koenen KC, Quarantini LC. The validity and reliability of the Portuguese versions of three tools used to diagnose delirium in critically ill patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66(11):1917-22.

González M, Martínez G, Calderón J, Villarroel L, Yuri F, Rojas C, Jeria A, Valdivia G, Marín PP, Carrasco M. Impacto f delirium on short-term mortality in elderly in patients: a prospective cohort study. *Psychosomatics*. 2009; 50 (3): 234-238.

Gunther ML, Morandi A, Ely EW. Pathophysiology of Delirium in the Intensive Care Unit. *Critical Care Clinics*. 2008; 24: 45-65.

Han JH, Zimmerman EE, Cutler N, Schnelle J, Morandi A, Dittus RS, Storrow AB, Ely EW. Delirium in older emergency department patients: recognition, risk factors, and psychomotor subtypes. *Academic Emergency Medicine*. 2009; 16(3):193-200.

Hellwig K, Kva:rtsberg H, Portelius E, Andreasson U, Oberstein TJ, Lewczuk P, Blennow K, Kornhuber J, Maler JM, Zetterberg H, Spitzer P. Neurogranin and YKL-40: independent markers of synaptic degeneration and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2015; 7(1):74.

Hopkins RO, Jackson JC. Short- and long-term cognitive outcomes in intensive care unit survivors. *Clinics in Chest Medicine*. 2009; 30(1):143-53.

Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *The Journals of Gerontology*. 2008; 63(7): 764-772.

Hübscher A, Isenmann S. Delirium: Concepts, Etiology, and Clinical Management. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*. 2016; 84(4): 233-44.

Inouye SK. Delirium in older persons. *New England Journal Medicine* 2006; 354(11): 1157-65.

Inouye SK, Rudi G.J. Westendorp, Jane S. Saczynski. Delirium in elderly people. *The Lancet*. 2013; 383(9920): 911-922.

Johnsson P, Blomquist S, Lührs C, Malmkvist G, Alling C, Solem JO, Ståhl E. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2000; 69(3):750-4.

José R. Maldonado. Pathoetiological Model of Delirium: A Comprehensive Understanding of the Neurobiology of Delirium and an Evidence-Based Approach to Prevention and Treatment. *Critical Care Clinics*. 2008; 24(5): 789-856.

Khan A Babar, Mark O Farber, Noll Campbell, Anthony Perkins, Nagendra K Prasad, Siu L Hui, Douglas K Miller, Enrique Calvo-Ayala, John D Buckley, Ruxandra Ionescu, Anantha Shekhar, E Wesley Ely, Malaz A Boustani. S100 calcium binding protein B as a biomarker of delirium duration in the intensive care unit- an exploratory analysis. *International Journal of General Medicine*. 2003; 6: 855-861.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Apache II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*. 1985; 13(10):818-29.

Kvartsberg H, Portelius E, Andreasson U, Brinkmalm G, Hellwig K, Lelental N, Kornhuber J, Hansson O, Minthon L, Spitzer P, Maler JM, Zetterberg H, Blennow K, Lewczuk P. Characterization of the postsynaptic protein neurogranin in paired cerebrospinal fluid and plasma samples from Alzheimer's disease patients and healthy controls. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2015; 7(1):40.

Lemstra AW, Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, van Gool WA, Eikelenboom PE. Pre-operative inflammatory markers and the risk of postoperative delirium in elderly patients. *International Journal Geriatric Psychiatry* 2008; 23(9):943-8.

Lipowski Z J - *Delirium Acute Confusional States*. New York; Oxford University Press, 1990.

Lundstrom M, Edlund A, Karlsson S, Brannstrom B, Bucht G, Gustafson Y - A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005; 53(4):622-8.

MacDonald A, Adamis D, Treloar A, Martin F. C-Reactive protein levels predict the incidence of delirium and recovery from it. *Age Ageing*. 2007; 36(2):222-5.

Macedo RC, Tomasi CD, Giombelli VR, Alves SC, Bristot Mde L, Locks MF, Petronilho F, Grandi C, Quevedo J, Dal-Pizzol F, Ritter C. Lack of association of S100 β and neuron-specific enolase with mortality in critically ill patients. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2013; 35(3):267-70.

MacLulich AM, Edelshain BT, Hall RJ, de Vries A, Howie SE, Pearson A, Middleton SD, Gillies F, Armstrong IR, White TO, Cunningham C, de Rooij SE, van Munster BC. Cerebrospinal fluid interleukin-8 levels are higher in people with hip fracture with perioperative delirium than in controls. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011; 59(6):1151-3.

Marcantonio ER, Rudolph JL, Culley D, Crosby G, Alsup D, Inouye SK. Serum Biomarkers for Delirium. *The Journals of Gerontology*. 2006; 61(12):1281-6.

Mazzini GS, Schaf DV, Oliveira AR, Gonçalves CA, Belló-Klein A, Bordignon S, Bruch RS, Campos GF, Vassalo DV, Souza DO, Portela LV. The ischemic rat heart releases S100B. *Life Sciences*. 2005; 77(8): 882-889.

Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S, et al: A longitudinal study of motor subtypes in delirium: Relationship with other phenomenology, etiology, medication exposure and prognosis. *Journal Psychosomatic Research*. 2011; 71(6):395-403

Meynaar IA, Oudesmann-Van Straaten HM, Wetering J, Verlooy P, Slaats EH, Bosman RJ, Van Der Spoel JI, Zandstra DF. Serum neuron-specific enolase predicts outcome in post anoxic coma: A prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2003; 29: 189-195.

Mons N, Enderlin V, Jaffard R, Higuieret P. Selective age-related changes in the PKC-sensitive, calmodulin-binding protein, neurogranin, in the mouse brain. *Journal of Neurochemistry*. 2001; 79:859-867.

Nese Uysal, Gülcin Senel, Gonca Oguz, Mensure Kaya, Nihal Kadioullari, Nesteren Koçak, Serife Karaca. Delirium Frequency and Risk Factors Among Patients With Cancer in Palliative Care Unit. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine*. 2015.

Oliveira CO, Kuta I, N Regener. Biomarcadores prognósticos no traumatismo crânio encefálico grave. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2008; 20(4): 134-139.

Otremba I, Wilczyński K, Szewieczek J. Delirium in the geriatric unit: proton-pump inhibitors and other risk factors. *Clinical Interventions in Aging*. 2016; 11:397-405.

Paleri V, Wight RG. A cross-comparison of retrospective notes extraction and combined notes extraction and patient interview in the completion of a comorbidity index (ACE-27) in a cohort of United Kingdom patients with head and neck cancer. *The Journal of Laryngology and Otology*. 2002; 116(11):937-41.

Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, Moons KG, Geevarghese SK, Canonico A, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 369(14):1306-16.

Pelinka LE, Hertz H, Mauritz W, Harada N, Jafarmadar M, Albrecht M, et al. Nonspecific increase of systemic neuron-specific enolase after trauma: clinical and experimental findings. *Shock*. 2005; 24:119-23.

Ritter C, Miranda AS, Giombelli VR, Tomasi CD, Comim CM, Teixeira AL, Quevedo J, Dal-Pizzol F. Brain derived neurotrophic factor plasma levels are associated with mortality in critically ill patients even in the absence of brain injury. *Critical Care*. 2012; 16(6): R234.

Rômulo R. Lôbo, Silvio R.B, da Silva Filho, Nereida K.C., Lima Eduardo Ferriolli, Júlio C Moriguti. *Delirium*. 2010; 43(3): 249-257.

Rothwell N, Luheshi G. Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target. *Trends in Neurosciences*. 2000; 23: 618-625.

Ryosuke Tsutura, Takashi Nakahara, Takashi Miyauchi, Satoshi Kutsuna, Yasuaki Ogino, Takahiro Yamamoto, Tadashi Kaneco, Yoshikatsu Kawamura, Shunji Kasaoka, Tsuyoshi Maekawa. Prevalence and associated factors for delirium in critically ill patients at a Japanese Intensive Care Unit. *General Hospital Psychiatry*. 2010; 32(6): 607-611.

Sebastian Ouimet, Brian P. Kavanagh, Stewart B, Gottfried, Yoanna Skrobik. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med.* 2007; 33(1): 66-73.

Santos, Franklin Santana (Org). *Delirium: Uma síndrome mental orgânica.* São Paulo: Atheneu, 2008. 136p.

Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *The New England Journal of Medicine.* 2012; 367(1):30–39.

Spulber S, Bartfai T, Schutzberg M. IL1/IL-1ra balance in the brain revisited – evidence from transgenic mouse models. *Brain behave immune.* 2009; 23: 5730579.

Sten Blomquist, Per Johnsson, Carsten Lührs, Gunnar Malmkvist, Christer Iling, Jan-Otto Solem, Erik Stahl. Neuron-Specific increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *The Anals of Thoracich Surgery.* 200; 69(3): 750-754.

Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Critical Care.* 2005; 9(4):R375-81.

Thorsell A, Bjerke M, Gobom J, Brunhage E, Vanmechelen E, Andreasen N, Hansson O, Minthon L, Zetterberg H, Blennow K. Neurogranin in cerebrospinal fluid as a marker of synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Brain Research.* 2010; 1362:13-22.

Timothy Kwon, Jenny Lee, Linda Lam, Jean Woo. Vitamin B¹² supplementation did not improve cognition but reduced delirium in demented patients with vitamin B¹² deficiency. *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2008; 46(3): 273-282.

Tramontina F, Conte S, Gonçalves D, Gottfried C, Portela LV, Vinade L, Salbego C, Gonçalves CA. Developmental changes in S100B content in brain tissue, cerebrospinal fluid, and astrocyte cultures of rats. *Cellular and molecular Neurobiology.* 2002; 22(3): 373-378.

Thulin E, Kesvatera T, Linse S. Molecular determinants of S100B oligomer formation. *PloS One*. 2011; 6(3).

M Van Den Boogaard, P Pickkers, AJC Slooter, MA Kuiper, PE Spronk, PHJ Van Der Voort, R Donders, T Van Achterberg, L Schoonhoven. Development and Validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *British Medical Journal*, v. 344: e429, p. 1-11, 2012.

Vasilevskis EE, Han JH, Hughes CG, Ely EW. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology*. 2012; 26(3):277-87.

Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical Care Medicine*. 1998; 26(11):1793-800.

Von Munster B, Korevaar J, Zwindermann A, Levi M, Wiersinga W, de Rooij S. Time-course of cytokines during delirium in elderly patients with hip fractures. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008; 56: 1704-1709.

Zhang Z, Pan L, Ni H. Impact of delirium on clinical outcome in critically ill patients: a meta-analysis. *General Hospital Psychiatry*. 2013; 35(2):105-11.

Zoethout RWM, Delgado WL, Ippel AE, Dahan A, Gerven JMA. Functional biomarkers for the acute effects of alcohol on the central nervous system in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2009; 71(3): 331-350.

Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010; 304(4):443-51.

Watt D, Koziol K, Budding D. Delirium and confusional states. In: Noggle C, Dean R, editors. Disorders in Neuropsychiatry. New York: Springer Publishing Company; 2012

Zhong L, Brown J, Kramer A, Kaleka K, Petersen A, Krueger JN, Florence M, Muelbl MJ, Battle M, Murphy GG, Olsen CM, Gerges NZ. Increased Prefrontal Cortex Neurogranin Enhances Plasticity and Extinction Learning. *The Journal of the Neuroscience: the official journal of the Society Neuroscience*. 2015; 35(19): 7503-8.

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Estudo – Relação entre Níveis Séricos de Neurogranina e o Desenvolvimento de Delirium em Pacientes Criticamente Enfermos.

Responsável: Márcia Leopardi Zeferino Wanderlind

Está sendo realizado no Serviço de Terapia Intensiva do Hospital São José um estudo. O objetivo desse trabalho é dosar níveis séricos de neurogranina em pacientes criticamente enfermos e relacionar com o desenvolvimento de delirium. Delirium é caracterizado por uma mudança aguda e flutuante no estado mental, pensamento desorganizado e alteração no nível de consciência que podem ou não ser acompanhados por agitação motora. O paciente será acompanhado no estudo no dia da sua internação e durante sua hospitalização.

Mesmo que o (a) senhor (a) decida não participar do estudo sobre a relação entre níveis séricos de neurogranina e o desenvolvimento de delirium em pacientes criticamente enfermos, não haverá nenhum prejuízo no seu atendimento hospitalar.

Declaro ter lido as informações sobre o estudo acima. Concordo em participar do estudo e em coletar amostras de sangue para avaliar o biomarcador neurogranina.

Estou de acordo que os resultados sejam publicados de forma anônima numa revista científica.

Criciúma, _____, de _____, de 20____.

Paciente:

Responsável _____ pelo paciente: _____

Contato com as pesquisadoras:

Márcia Leopardi Zeferino Wanderlind (48)99361811

E-mail: marcia_leopardi@hotmail.com

Cristiane Ritter (48)96202222

E-mail: crr@unesb.net

ANEXO B - Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation –
APACHE II

APACHE II: a+ b+ c = _____

a) Variáveis fisiológicas: _____

a)Variáveis fisiológicas	+4	+3	+2	+1	0	+1
Temperatura retal	>41	39–40,9		38,5-8,9	36–38,4	34–35
PAM	>160	130–159	110-129		70–109	
FC	>180	140–179	110-139		70–109	
FR	>50	35 - 49		25-34	12 - 24	10 – 1
Oxigenação Fio2>0,5 Fio2 < 0,5	>500	350–499	200-349		<200 >70	61- 70
Ph	>7,7	7,6–7,69		7,5– 7,59	7,33-7,49	
Na	>180	160-179	155-159	150-154	130-149	
K	>7	6–6,9		5,5– 5,9	3,5– 5,4	3 – 3,
Creatinina x2 se IRA	>3,5	2–3,4	1,5–1,9		0,6– 1,4	
Ht	>60		50–59,9	46- 49,9	30–45,9	
Glóbulos brancos(/mm 3)	>40		20–39,9	15–19,9	3 – 14,9	
Glasgow	15- valor Observado					

b. Pontuação para idade: _____

c. Pontuação para Doença Crônica : _____

Se paciente possui história de insuficiência orgânica severa ou é imunocomprometido, atribuir os seguintes pontos:

- para não-cirurgico ou para pós-operatório de cirurgia de urgência: 5 pontos.

- para pós-operatório de cirurgia eletiva: 2 pontos	Idade (anos)	≤44	45-54	55-64	65-74	≥75
Pontos		0	2	3	5	6

d. Pontuação para Doença Crônica : _____

Se paciente possui história de insuficiência orgânica severa ou é imunocomprometido, atribuir os seguintes pontos:

- para não-cirurgico ou para pós-operatório de cirurgia de urgência: 5 pontos.

- para pós-operatório de cirurgia eletiva: 2 pontos.

ANEXO C - Sequential Organ Failure Score – SOFA

Sequential Organ Failure Assessment – SOFA (Ref. 47)

Pontos	0	1	2	3	4
Respiratório <i>PaO2/FiO2</i>	>400	301-400	201-300	101-200 com suporte ventilatório	≤ 100 com suporte ventilatório
Coagulação Plaquetas (x103/mm3)	>150	101-150	51-100	21-50	≤ 20
Hepático Bilirrubinas (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12
Cardiovascular * Hipotensão	Sem Hipotensão	PAM < 70mmHg	Dopamina ≤ 5 ou Dobutamina (qualquer dose)	Dopamina > 5 ou Adrenalina ≤ 0,1 ou Noradrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 15 ou Adrenalina > 0,1 ou Noradrenalina > 0,1
Neurológico <i>Escala de Coma de Glasgow</i>	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) ou Débito Urinário	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ou <500mL/dia	≥ 5,0 ou <200ml/dia

* Drogas adrenérgicas administradas por um período maior do que 1 hora (doses em µg/Kg/min)

ANEXO D - Adult Comorbidity Evaluation – ACE-27

Comorbidade	Grau 3 Descompensação grave	Grau 2 Descompensação moderada	Grau 1 Descompensação leve
Sistema gastrointestinal			
Hepático	- Hipertensão portal ou sangramento de varizes esofageanas \leq 6 meses - Presença de encefalopatia, ascite, icterícia (bilirubinas $>$ 2mg%)	- Cirrose, hepatite crônica ou hipertensão porta com sintomas moderados - "insuficiência hepática compensada"	- Doença hepática crônica sem hipertensão portal - Hepatite aguda sem cirrose - Doença hepática assintomática (biópsia ou icterícia isolada, bilirrubina $>$ 3 mg/dl)
Estômago ou intestinos	- Hemorragia digestiva recente ($<$ 6 meses) que necessitou de hemotransfusão com $>$ 6 concentrados de hemácias.	- Cirurgia de úlcera ou hemorragia digestiva recente ($<$ 6 meses) que necessitou de hemotransfusão com $<$ 6 concentrados de hemácias	- Doença ulcerosa com tratamento medicamentoso - Síndromes disabsorptivas - Doença inflamatória intestinal
Pâncreas	- Pancreatite crônica ou aguda com complicações graves (fleimão, abscesso, pseudocisto)	- Pancreatite aguda sem complicações - Pancreatite crônica com complicações leves (disabsorção, intolerância a glicose, sangramento digestivo)	- Pancreatite crônica sem complicações
Sistema renal			
Doença renal terminal	- Creatinina $>$ 3 mg% com disfunção de múltiplos órgãos ou choque ou sepse - Diálise aguda	- Insuficiência renal crônica com creatinina $>$ 3 mg% - Diálise crônica	- Insuficiência renal crônica com creatinina 2-3 mg%
Sistema endócrino (compute as comorbidades (*) que estiverem presentes na avaliação de outros sistemas)			
Diabetes Mellitus	- Intermição recente \leq 6 meses por cetose/diabetes diabética - Presença de lesão em órgão alvo (retinopatia, neuropatia, nefropatia (*), doença coronariana (*), doença arterial periférica (*)).	- Diabetes mellitus dependente de insulina - Diabetes mellitus sem controle com hipoglicemiantes orais	- Diabetes mellitus controlado com hipoglicemiantes orais
Doenças reumáticas (incluindo artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite, doença mista, esclerose sistêmica, polimialgia reumática)			
	- Doença do tecido conectivo com lesão de órgão alvo grave (insuficiência renal, sistema nervoso central, cardiovascular)	- Doença do tecido conectivo controlada com esteróides ou imunossupressores	- Doença do tecido conectivo controlada com anti-inflamatórios

Índice de Comorbidades do Adulto (Adult Comorbidity Evaluation – 27) (ACE-27) (Ref. #49)

Comorbidade	Grau 3 Descompensação grave	Grau 2 Descompensação moderada	Grau 1 Descompensação leve
Sistema cardiovascular			
Infarto do miocárdio	- Infarto do miocárdio $<$ 6 meses.	- Infarto do miocárdio $>$ 6 meses	- Infarto do miocárdio antigo identificado por alterações no ECG
Angina ou doença arterial coronariana	- Angina instável	- Angina crônica aos esforços - Cirurgia de revascularização miocárdica ou angioplastia (com ou sem colocação de stent) $<$ 6 meses	- Coronariopatia assintomática evidenciada apenas por teste de esforço (ecocardiograma ou ECG) - Angina estável - Cirurgia de revascularização miocárdica ou angioplastia (com ou sem colocação de stent) $>$ 6 meses
Insuficiência cardíaca congestiva	- Necessidade de internação pela insuficiência cardíaca $<$ 6 meses - Ejection fraction \leq 20%	- Necessidade de internação pela insuficiência cardíaca $<$ 6 meses - Limitação de atividades	- Insuficiência cardíaca compensada com tratamento - Dispnéia paroxística noturna ou com esforço físico
Arritmias cardíacas	- Arritmia ventricular $<$ 6 meses	- Arritmia ventricular $>$ 6 meses - Fibrilação ou flutter atrial crônico - Uso de marca passo definitivo	- Doença de nó sinusal
Hipertensão arterial sistêmica	- PA diastólica 130 mm Hg - Papiledema ou retinopatia grave - Encefalopatia	- PA diastólica 115-129 mmHg - PA diastólica 90-114 mmHg com tratamento clínico - Sintomas cardiovasculares: vertigem, epistaxe, oftalmia	- PA diastólica 90-114 mmHg sem tratamento clínico - PA diastólica $<$ 90 mmHg com tratamento clínico - Diagnóstico de hipertensão arterial não-especificado
Doença venosa	- Embolia pulmonar recente (\leq 6 meses) - Uso de filtro de venoso para embolia pulmonar	- Trombose venosa profunda em tratamento medicamentoso - Embolia pulmonar $>$ 6 meses	- Tratamento medicamentoso prévio para trombose venosa profunda
Doença arterial periférica	- Cirurgia de bypass ou amputação por gangrena ou insuficiência arterial $<$ 6 meses - Aneurisma de aorta torácica/abdominal \geq 6 cm sem correção	- Cirurgia de bypass ou amputação por gangrena ou insuficiência arterial $>$ 6 meses - Insuficiência arterial crônica grave	- Claudicação intermitente - Aneurisma de aorta $<$ 6 cm sem tratamento - Reparo cirúrgico prévio para aneurisma de aorta torácico ou abdominal
Sistema respiratório			
	- Insuficiência pulmonar crônica grave (DPOC ou restritivo) com dispnéia em repouso ou VEF ₁ $<$ 50% ou retenção de CO ₂ ($>$ 50mmHg) ou necessidade de suplementação de O ₂	- Insuficiência pulmonar crônica (DPOC, asma ou restritivo) com limitação das atividades ou VEF ₁ 51%-65%	- Insuficiência pulmonar crônica (DPOC, asma ou restritivo) controlada com tratamento ou VEF ₁ 66%-80%

Comorbidade	Grau 3 Descompensação grave	Grau 2 Descompensação moderada	Grau 1 Descompensação leve
Sistema neurológico			
Acidente vascular cerebral (AVC)	- AVC com seqüela neurológica grave	- AVC com déficit neurológico residual leve	- AVC antigo sem déficit - ataque isquêmico transitório antigo ou recente
Demência	- Demência com necessidade plena de cuidados e assistência	- Demência moderada (necessita de supervisão das atividades de cuidado próprio)	Y Mild dementia (can take care of self)
Paralisias	- Paraplegia ou hemiplegia com necessidade plena de cuidados e assistência	- Paraplegia ou hemiplegia que necessita de alguma assistência ou uso de cadeira de rodas	Y Paraplegia or hemiplegia, ambulatory and providing most of self care
Doenças neuromusculares	- Esclerose múltipla, miastenia gravis, doença de Parkinson ou outra doença neuromuscular com necessidade plena de cuidados e assistência	- Esclerose múltipla, miastenia gravis, doença de Parkinson ou outra doença neuromuscular com necessidade de alguma assistência	- Esclerose múltipla, miastenia gravis, doença de Parkinson ou outra doença neuromuscular sem necessidade assistência
Sistema psiquiátrico			
	- Tentativa de suicídio recente - Esquizofrenia sem controle	- Depressão grave ou distúrbio bipolar sem controle - Esquizofrenia controlada com medicação	- Depressão grave ou distúrbio bipolar controlado com medicação.
Sistema imunológico (SIDA não deve ser considerada uma comorbidade para sarcoma de Kaposi ou linfoma não-Hodgkin)			
SIDA	- SIDA com doenças defnidoras graves e grave comprometimento do estado de saúde	- HIV positivo com doenças defnidoras e CD4 ⁺ < 200/μL	- HIV positivo assintomático ou sem doenças defnidoras e CD4 ⁺ > 200/μL
Neoplasia (Exceto carcinoma basocelular, carcinoma in situ, neoplasias intraepiteliais, carcinoma espinocelular localizado)			
Tumor sólido (melanoma inclusive)	- Câncer sem controle - Câncer com diagnóstico recente e sem tratamento - Câncer metastático	- Câncer controlado, sem metastases e com diagnóstico feito nos últimos 5 anos.	- Câncer controlado, sem metastases e com diagnóstico feito há mais de 5 anos
Leucemia ou mieloma	- Recidiva, progressão ou doença sem controle.	- 1ª remissão ou diagnóstico <1ano. - Tratamento supressivo crônico	- Doença em remissão > 1 ano
Linfomas	- Recidiva, progressão ou doença sem controle.	- 1ª remissão ou diagnóstico <1ano. - Tratamento supressivo crônico	- Doença em remissão > 1 ano

Comorbidade	Grau 3 Descompensação grave	Grau 2 Descompensação moderada	Grau 1 Descompensação leve
Abuso de substâncias químicas (deve ser acompanhado complicações sociais, comportamentais e clínicas)			
Álcool	- Delirium tremens	- Alcolismo com complicações sociais, comportamentais e clínicas	- Passado de alcoolismo
Drogas ilícitas	- Síndromes de abstinência	- Uso de drogas ilícitas com complicações sociais, comportamentais e clínicas	- Passado de uso de drogas ilícitas
Peso corporal			
Obesidade		- Obesidade mórbida (índice de massa corporal ≥ 38)	

Escore global de comorbidade: (0) Nenhuma; (1) Leve; (2) Moderado; (3) Grave *

Leve: Pacientes com comorbidades grau 1.

Moderado: Pacientes com uma comorbidade grau 2.

Grave: Pacientes com comorbidades grau 3 ou pacientes com ≥ comorbidades grau 2.

ANEXO E - Escala de Sedação e Agitação de Richmond – RASS (*The Richmond Agitation and Sedation Scale: The RASS*)

Pontuação	Termo	Descrição
+4	Combativo	Abertamente combativo, violento, representa perigo imediato para o pessoal da UTI
+3	Muito agitado	Puxa ou retira tubos ou cateteres; agressivo
+2	Agitado	Movimentos não intencionais frequentes; luta contra o ventilador
+1	Inquieto	Ansioso, mas os movimentos não são agressivos
0	Desperto e calmo	
-1	Confuso	Não está completamente desperto, mas consegue manter-se acordado (abertura dos olhos/contato visual) à voz (>10 segundos)
-2	Sedação Ligeira	Acorda por breves períodos com contato visual à voz (<10 segundos)
-3	Sedação Moderada	Movimento ou abertura de olhos à voz (mas sem contato visual)
-4	Sedação Profunda	Não responde à voz,

		mas movimentos ou abertura dos olhos com <i>estímulo tátil</i>
-5	Não despertável	Não responde à voz ou <i>ao estímulo tátil</i>

ANEXO F - Avaliação do Delirium pelo método CAM – ICU

Monitoração da Sedação e do Delirium:**Um Método de Dois Passos para Avaliar a Consciência****Passo um: Avaliação da Sedação****A Escala de Agitação e Sedação de Richmond: a RASS***

(The Richmond Agitation and Sedation Scale: The RASS)*

Pontuação	Termo	Descrição
+4	Combativo	Abertamente combativo, violento, representa perigo imediato para o pessoal da UTI
+3	Muito agitado	Puxa ou retira tubos ou cateteres; agressivo
+2	Agitado	Movimentos não intencionais frequentes; luta contra o ventilador
+1	Inquieto	Ansioso, mas os movimentos não são agressivos
0	Desperto e calmo	
-1	Confuso	Não está completamente

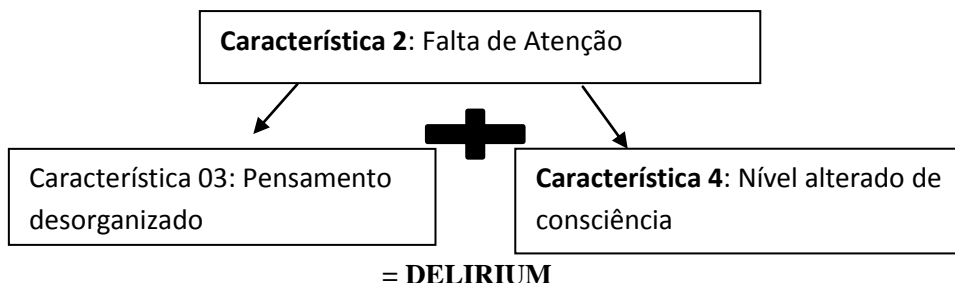
		desperto, mas consegue manter-se acordado (abertura dos olhos/contato visual) à voz (>10 segundos)
-2	Sedação Ligeira	Acorda por breves períodos com contato visual à voz (<10 segundos)
-3	Sedação Moderada	Movimento ou abertura de olhos à voz (mas sem contato visual)
-4	Sedação Profunda	Não responde à voz, mas movimentos ou abertura dos olhos com <i>estímulo tátil</i>
-5	Não despertável	Não responde à voz ou <i>ao estímulo tátil</i>

Se RASS for -4 ou -5, **Parar** e **Reavaliar** o paciente mais tarde

Se RASS for superior a -4 (-3 até +4) então **Seguir para o Passo 2**

Passo dois: Avaliação do delirium

Característica 01: Início agudo de alterações do estado mental ou curso flutuante.



Teste de Atenção (The Attention Screening Examination (ASE) – auditivo e visual

A. Teste de Atenção Auditivo (Letras)

S A H E V A A R A T

Pontuação: Os erros são contados quando o paciente falha no aperto de mão quando da letra “A” e quando o paciente aperta a mão em qualquer outra letra que não a “A”.

B. Teste de Atenção Visual (Figuras)

Passo 1: 5 figuras

Orientações: Diga ao paciente, “Sr. ou Sra. _____, vou mostrar-lhe figuras que representam alguns objetos comuns. Observe-os com atenção e tente recordar-se de cada figura porque vou perguntar-lhe quais foram as figuras que viu. A seguir mostre o passo 1 quer do conjunto A quer do conjunto B, alternando diariamente se forem feitas várias medições. Mostre as primeiras 5 figuras durante 3 segundos cada uma.

Questões (Alternar Conjunto A e Conjunto B):

Conjunto A	Conjunto B
1. Uma pedra pode flutuar na água? 1. Uma folha pode flutuar na água?	1. Uma folha pode flutuar na água?
2. Existem peixes no mar?	2. Existem elefantes no mar?
3. Um quilo pesa mais do que dois quilos?	

<p>4. Dois quilos pesam mais do que um quilo?</p> <p>5. Pode usar-se um martelo para pesar uma agulha?</p> <p>6. Pode usar-se um martelo para cortar madeira?</p>	
---	--

Outras:

1. Está com o seu pensamento pouco claro?
2. Segure nestes dedos. (O examinador coloca dois dedos em frente do paciente)
3. Agora faça o mesmo com a outra mão. (Não repetir o número de dedos)

Passo 2: 10 figuras

Orientações: Diga ao paciente, “Agora vou mostrar-lhe mais algumas figuras. Algumas delas já vistas e algumas são novas. Indique se já viu ou não estas fotografias movendo a cabeça para sim (demonstrar) ou não (demonstrar). A seguir mostre 10 figuras (5 novas e 5 repetidas) durante 3 segundos cada.

(Passo 2 do conjunto A ou B, dependendo do que foi usado no passo 1 anterior).

Pontuação: este teste é pontuado pelo número de respostas “sim” ou “não” corretas durante o segundo passo (dentro de 10 possíveis). Com vista a melhorar a visibilidade para os pacientes mais idosos, as imagens são impressas em tamanho 6x10 em papel colorido e laminadas com

acabamento mate.

Nota: Se o paciente usa óculos assegurar que ele os tem colocado quando da realização do teste visual.

CAM-ICU – Características e Descrições

1. Início agudo ou curso flutuante

Ausente

Presente

A. Há evidência de uma alteração aguda no estado mental em relação ao estado basal?

OU

B. Este comportamento (anormal) flutuou nas últimas 24 horas, isto é, teve tendência a surgir e desaparecer, ou aumentar e diminuir na sua gravidade, tendo sido evidenciado por flutuações na escala de sedação (e.g., RASS), Glasgow, ou avaliação de delirium prévia?

2. Falta de Atenção

Ausente

Presente

O paciente teve dificuldades em focar a atenção, tal como evidenciado por índices inferiores a 8 quer no componente visual quer no componente auditivo do **Teste de Atenção - Attention Screening Examination (ASE)** ?

3. Pensamento desorganizado

Ausente

Presente

Existem sinais de pensamento desorganizado ou incoerente tal como evidenciado por respostas incorretas a duas ou mais das 4 questões e/ou incapacidade de obedecer aos seguintes comandos:

4. Nível de consciência alterado

Ausente

Presente

O nível de consciência do paciente é outro qualquer que *não o alerta*, tal como o vigil, letárgico ou torporoso ? (i.e., RASS diferente de “0” na altura da avaliação)

Alerta completamente ciente do ambiente, e interage apropriadamente de forma espontânea.

Vigilante hiperalerta

Letárgico sonolento, mas facilmente despertável, não ciente de alguns elementos do ambiente ou não interage de forma apropriada com o entrevistador; torna-se completamente ciente do ambiente e interage apropriadamente quando estimulado minimamente.

Torporoso completamente alheio mesmo quando estimulado vigorosamente; só despertável com estímulos vigorosos e repetidos, e assim que o estímulo cessa, o indivíduo torporoso volta para o estado anterior de não despertável.

CAM-ICU Global (Características 1 e 2 e quer característica 3 ou 4):

Sim Não

ANEXO G – Avaliação de delirium pelo método ICDSC

Intensive Care Delirium Screening Checklist**Item da Lista:**

Consciência	Descrição	Pontuação
A	Sem resposta	1
B	Resposta a estímulo intenso/repetido	1
C	Resposta a estímulo leve/moderado	1
D	Despertar normal	0
E	Resposta exagerada a estímulo leve	1
Desatenção	Dificuldade em seguir uma conversação ou instruções. Facilmente distraído por estímulo externo.	1
Desorientação	Qualquer erro óbvio de orientação no tempo, espaço ou reconhecimento de pessoas.	1
Alucinação/Psicose	Manifestação clínica inequívoca de alucinação ou comportamento provavelmente	1

	relacionado a alucinação. Alteração grosseira da realidade.	
Agitação ou retardo motor	Hiperatividade necessitando uso adicional de medicamentos sedativos ou não atendimento a ordens para controlar possíveis atitudes perigosas para si ou para outras pessoas. Hipoatividade ou lentidão psicomotora clinicamente notável.	1
Linguagem ou humor inapropriado	Linguagem inapropriada, incoerente ou desorganizada. Extremas emoções inapropriadas para determinados eventos ou situações.	1
Distúrbio do ciclo vigília/sono	Sono menor que 4 horas/dia ou acorda frequentemente à noite. Dorme durante a maioria	1

	do dia.	
Flutuação dos sintomas		1
Pontuação total	0-8 pontos	

ANEXO H – Ficha de coleta de dados

Data da internação hospital : ____/____/____.

Data da internação UTI: ____/____/____.

Reinternação na UTI: () sim () não

1. Identificação

1.1 Prontuário do HSJ _____

1.2 Número de atendimento: _____

1.3 Nome Completo _____

1.4 Sexo: 1- masculino 2- feminino

1.5 Data de nascimento: ____/____/____

1.6 Idade: _____anos

1.7 Etnia 1- branco 2- não branco

1.8 Peso atual(medido): ____Kg Altura(medida) _____m

IMC: _____ [Peso dividido (altura)²

1.9 Situação Conjugal: 1-solteiro 2- casado ou companheiro fixo
3- separado ou divorciado 4- viúvo

1.10 Ocupação _____

1.11 Endereço: _____

1.12 Cidade: _____ CEP: _____

1.13 Telefone para contato: 1-residencial _____

2- celular _____

3- Comercial _____

2- Comorbidades

Insuficiência renal crônica em diálise () sim () não

Insuficiência renal crônica sem diálise () sim () não

Insuficiência cardíaca NYHA classes II-III () sim () não

Insuficiência cardíaca NYHA classe IV () sim () não

DPOC grave () sim () não

Cirrose Chlid C () sim () não

SIDA () sim () não

OUTRAS: _____

3- Assinale (0) se não houver; no caso de haver a comorbidade, marque em função do grau de descompensação ou gravidade: (1)= leve; (2) moderada; (3) grave

Hipertensão arterial () Diabetes mellitus () Angina () Trombose
 () Desnutrição () AVC com seqüela () AVC sem seqüela
 () DPOC () Demência () Alcoolismo
 () Doença arterial periférica () Cirrose hepática () Infarto miocárdico
 prévio () Arritmias () Doença psiquiátrica () Obesidade
 (IMC>38Kg/m²) () Doenças reumáticas

4 – Internação na UTI

Tipo: | 1 | Médica | 2 | Cirurgia eletiva | 3 | Cirurgia de urgência /
 emergência

Origem: | 1 | Enfermaria/quarto | 2 | Emergência | 3 | Centro Cirúrgico |
 4 | Outra

Motivo da Internação: | 1 | Monitoração pós-operatório | 2 | Sepse | 3 |
 Insuficiência respiratória (exceto sepse) | 4 | Choque (exceto sepse) | 5 |
 Neurológico | 6 | Renal / metabólico | 7 | Pós PCR | 8 | Cardiovascular |
 9 | Hepático | 10 | Hematológica | 11 | Digestivo | 12 | Trauma | 13 |
 Outras

Escreva o diagnóstico da internação:

5 -Complicações à internação na UTI |as informações referem-se ao período de \pm 1h

Insuficiência respiratória () sim () não
 Arritmia cardíaca () sim () não
 Efeito massa intracraniano () sim () não
 Neutropenia () sim () não
 Parada cardiorrespiratória () sim () não
 Hemorragia digestiva () sim () não
 Insuficiência renal aguda () sim () não
 Insuficiência Adrenal () sim () não
 Ventilação não-invasiva () sim () não
 Ventilação Mecânica () sim () não
 Aminoácidos vasoativos > 1h () sim () não
 Diálise () sim () não

6 -Complicações ao final das primeiras 24h de internação na UTI

Insuficiência respiratória () sim () não
 Arritmia cardíaca () sim () não
 Efeito massa intracraniano () sim () não
 Neutropenia () sim () não
 Parada cardiorrespiratória () sim () não
 Hemorragia digestiva () sim () não
 Insuficiência renal aguda () sim () não
 Insuficiência Adrenal () sim () não
 Ventilação não-invasiva () sim () não
 Ventilação Mecânica () sim () não|
 Aminas vasoativas> 1h () sim () não
 Diálise () sim () não

Aminas vasoativas |Assinale a maior dose utilizada durante as primeiras 24h de UTI| |□g/Kg/min|:

Dopamina:_____

Dobutamina:_____

Noradrenalina:_____

Diurese primeiras 24h_____

Acidose metabólica: () sim () não
 Alteração aguda do estado mental: () sim () não
 SARA: () sim () não
 CIVD: () sim () não
 Hepatite aguda não infecciosa: () sim () não
 Pressão arterial sistólica <90 mm/Hg: () sim () não
 Diminuição na pressão arterial sistólica em relação à pressão basal de mais de 40 mm/Hg: () sim () não
 Outros sinais de disfunção orgânica: () sim () não.
 Quais:_____

Hipotensão refratária à reposição líquida: () sim () não

7 – Variáveis Relacionadas às Complicações Infecciosas À internação na UTI

7.1 - Infecção à internação na UTI: |sim| |não|

Origem: | 1 | Comunitária | 2 | Hospitalar

Tipo: | 1 | Clinicamente comprovada | 2 | Microbiologicamente documentada

Gravidade: | 0 | Sem sepse | 1 | Sepse | 2 | Sepse grave | 3 | Choque séptico

Focos de Infecção (marque todas que se apliquem):

Pulmonar () sim () não Urinário () sim () não

Corrente sanguínea () sim () não

Cateter () sim () não Sinusite () sim () não

Pele / partes moles () sim () não

Abdominal () sim () não Sistema nervoso () sim () não Ferida cirúrgica () sim () não

Outros: () sim () não

Germes (marque todas que se apliquem):

Staphylococcus coagulase negativo () MRSA ()

Pneumococo () Klebsiella sp. () Staphylococcus aureus não-

MRSA () E. coli () Serratia sp. () Acinetobacter sp. ()

S. maltophyla / B. cepacia () P. aeruginosa ()

Outros ()

Aspergilose () Cândida sp. () Vírus () Micobacterias ()

Antibioticoterapia inicial ou empírica adequada: () sim () não

7.2 - Durante internação na UTI

Infecção adquirida durante internação na UTI: |sim| |não|

Tipo: | 1 | Clinicamente comprovada | 2 | Microbiologicamente documentada

Gravidade: | 0 | Sem sepse | 1 | Sepse | 2 | Sepse grave | 3 | Choque séptico

Focos de Infecção (marque todas que se apliquem):

Pulmonar () sim () não Urinário () sim () não

Corrente sanguínea () sim () não

Cateter () sim () não

Sinusite () sim () não

Pele / partes moles () sim () não

Abdominal() sim () não

Sistema nervoso () sim () não

Ferida cirúrgica () sim () não

Outros: () sim () não _____

Germes (marque todas que se apliquem):

Staphylococcus coagulase negativo ()

MRSA ()

Pneumococo () Klebsiella sp. () Staphylococcus aureus não-

MRSA () E. coli () Serratia sp. () Acinetobacter sp. ()

S. maltophyla / B. cepacia () P. aeruginosa ()

Outros()

Aspergilose () Cândida sp. () Vírus () Micobacterias ()

Antibioticoterapia inicial ou empírica adequada: () sim () não

8. SEPSE: Critérios para definição de sepse e seus níveis, assinale qual nível que o paciente se encaixa.

	<p>SIRS: pelo menos 2 das seguintes características:</p> <p>() Temperatura > 38 ou ≤36</p> <p>() Aumento da FC >90</p> <p>() Aumento da FR >20</p> <p>() Leucócitos >12000/uL ou ≤4000/UI</p>
	SEPSE : SIRS + FOCO INFECCIOSO
	SEPSE GRAVE: SEPSE + HIPOPERFUSÃO + HIPOTENSÃO + DISFUNÇÃO ORGÂNICA
	CHOQUE SÉPTICO: SEPSE + HIPOPERFUSÃO + HIPOTENSÃO (RESSUCITAÇÃO VOLÊMICA)

Sepse () sim () não

Data do diagnóstico: ____/____/____

Grupo a que pertence no momento da inclusão:

() sepse () sepse grave () choque séptico

Para qual grupo evoluiu(pior grupo) durante a sua permanência na UTI:

() Sepse () Sepse grave () Choque Séptico () falência orgânica múltipla

9. SOFA

				Pontuação			
Dia	PaO2 / Fio2	Plaquetas	Bilirrubinas	Hipotensão	Glasgow	Creatinina ou débito urinário	TOTAL
D1							
D2							
D3							
D4							
D5							

10. APACHE II: a+ b+ c = _____

a. Variáveis fisiológicas: _____

a) Variáveis fisiológicas	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Temperatura retal	>41	39-40,9			38,5-8,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<29,9
PAM	>160	130-159	110-129		70-109		50-69			<49
FC	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54		<39
FR	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9			<5
Oxigenação Fio2>0,5 Fio2 < 0,5	>500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60		<55
Ph	>7,7	7,6-7,9		7,5-7,9	7,3-7,49		7,2-7,32	7,1-7,24		<7,15
Na	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119		<110
K	>7	6-		5,5	3,5	3-	2,5			<

		6,9		– 5,9	– 5,4	3,4	– 2,9		2,5
Creatinina x2 se IRA	>3, 5	2– 3,4	1,5 – 1,9		0,6 – 1,4		<0, 6		
Ht	>60		50– 59, 9	46– 49, 9	30– 45, 9		20– 29, 9		<20
Glóbulos brancos(/mm 3)	>40		20– 39, 9	15– 19, 9	3 – 14, 9		1 – 2,9		<1
Glasgow	15- valor Obse rvad o								

b. **Pontuação para idade:** _____

Idade (anos)	≤44	45-54	55-64	65-74	≥75
Pontos	0	2	3	5	6

c. **Pontuação para Doença Crônica :** _____

d. Se paciente possui história de insuficiência orgânica severa ou é imunocomprometido, atribuir os seguintes pontos:

- para não-cirurgico ou para pós-operatório de cirurgia de urgência: 5 pontos.

-para pós-operatório de cirurgia eletiva: 2 pontos.

11. Durante a Permanência no CTI Dias em Hipotensão:

D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17
----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

D18 D19 D20 D21 D22 D23 D24 D25 D26 D27 D28

Aminas Vasoativas:

D1 D2 D3 D4 D5 D6 D7 D8 D9 D10 D11 D12 D13 D14 D15 D16 D17
D18 D19 D20 D21 D22 D23 D24 D25 D26 D27 D28

Diálise:

D1 D2 D3 D4 D5 D6 D7 D8 D9 D10 D11 D12 D13 D14 D15 D16 D17
D18 D19 D20 D21 D22 D23 D24 D25 D26 D27 D28

Ventilação Mecânica: Falha na extubação: sim () não ()

D1 D2 D3 D4 D5 D6 D7 D8 D9 D10 D11 D12 D13 D14 D15 D16 D17
D18 D19 D20 D21 D22 D23 D24 D25 D26 D27 D28

Ventilação não invasiva (VNI): () Dia de UTI: Falha da VNI: ()

Dia de UTI:

D1 D2 D3 D4 D5 D6 D7 D8 D9 D10 D11 D12 D13 D14 D15 D16 D17
D18 D19 D20 D21 D22 D23 D24 D25 D26 D27 D28

Duração do suporte ventilatório: _____ dias

Radioterapia: () Dia de UTI:

D1 D2 D3 D4 D5 D6 D7 D8 D9 D10 D11 D12 D13 D14 D15 D16 D17
D18 D19 D20 D21 D22 D23 D24 D25 D26 D27 D28

Quimioterapia: () Dia de UTI:

**D1 D2 D3 D4 D5 D6 D7 D8 D9 D10 D11 D12 D13 D14 D15 D16 D17
D18 D19 D20 D21 D22 D23 D24 D25 D26 D27 D28**

Transfusão sanguínea: () Número de bolsas: ___ Data do sangue:

Assinale os dias que recebeu sangue:

**D1 D2 D3 D4 D5 D6 D7 D8 D9 D10 D11 D12 D13 D14 D15 D16 D17
D18 D19 D20 D21 D22 D23 D24 D25 D26 D27 D28**

Sedação:

**D1 D2 D3 D4 D5 D6 D7 D8 D9 D10 D11 D12 D13 D14 D15 D16 D17
D18 D19 D20 D21 D22 D23 D24 D25 D26 D27 D28**

Suporte nutricional enteral: () Duração do suporte enteral:
_____ dias

**D1 D2 D3 D4 D5 D6 D7 D8 D9 D10 D11 D12 D13 D14 D15 D16 D17
D18 D19 D20 D21 D22 D23 D24 D25 D26 D27 D28**

**Suporte nutricional parenteral: () Dia de UTI: _____ Duração do
suporte parenteral: _____ dias**

**D1 D2 D3 D4 D5 D6 D7 D8 D9 D10 D11 D12 D13 D14 D15 D16 D17
D18 D19 D20 D21 D22 D23 D24 D25 D26 D27 D28**

Medicação(ões) _____ **utilizadas** _____ **para** _____
sedação: _____

	Fenta	Mida
Outras drogas _____		
D1	DOSE media _____	DOSE
media _____	DOSE media _____	
D2	DOSE media _____	DOSE
media _____	DOSE media _____	
D3	DOSE media _____	DOSE
media _____	DOSE media _____	
D4	DOSE media _____	DOSE
media _____	DOSE media _____	
D5	DOSE media _____	DOSE
media _____	DOSE media _____	
D6	DOSE media _____	DOSE
media _____	DOSE media _____	
D7	DOSE media _____	DOSE
media _____	DOSE media _____	
D8	DOSE media _____	DOSE
media _____	DOSE media _____	
D9	DOSE media _____	DOSE
media _____	DOSE media _____	
D10	DOSE media _____	DOSE
media _____	DOSE media _____	
D11	DOSE media _____	DOSE
media _____	DOSE media _____	
D12	DOSE media _____	DOSE
media _____	DOSE media _____	
D13	DOSE media _____	DOSE
media _____	DOSE media _____	
D14	DOSE media _____	DOSE
media _____	DOSE media _____	
D15	DOSE media _____	DOSE
media _____	DOSE media _____	
D16	DOSE media _____	DOSE
media _____	DOSE media _____	

D17 DOSE media _____ DOSE
 media _____ DOSE media _____
D18 DOSE media _____ DOSE
 media _____ DOSE media _____
D19 DOSE media _____ DOSE
 media _____ DOSE media _____
D20 DOSE media _____ DOSE
 media _____ DOSE media _____
D21 DOSE media _____ DOSE
 media _____ DOSE media _____
D22 DOSE media _____ DOSE
 media _____ DOSE media _____
D23 DOSE media _____ DOSE
 media _____ DOSE media _____
D24 DOSE media _____ DOSE
 media _____ DOSE media _____
D25 DOSE media _____ DOSE
 media _____ DOSE media _____
D26 DOSE media _____ DOSE
 media _____ DOSE media _____
D27 DOSE media _____ DOSE
 media _____ DOSE media _____
D28 DOSE media _____ DOSE
 media _____ DOSE media _____

Uso de NORADRENALINA: () sim () não

Dose média diária de NORADRENALINA em mg:

Dia	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Dose							
Dia	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14
Dose							
Dia	D15	D16	D17	D18	D19	D20	D21
Dose							
Dia	D22	D23	D24	D25	D26	D27	D28
Dose							

Uso de antipsicóticos: ()

Uso de analgésicos: ()

Uso de corticóide: ()

Uso de restrição física: ()

Se sim: |1|antes do diagnóstico de delirium |2|após o diagnóstico de delirium |3|antes e após o diagnóstico de delirium

Acesso venoso central: () Sonda vesical de demora: ()

Sonda naso/oro gástrica/entérica: ()

Hipotermia: () sim () não Hipertermia: () sim () não

Hipoglicemia: () sim () não Hiperglicemia:() sim () não

Hiponatremia: () sim () não Hipernatremia: () sim () não

12. *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*

Data	Flutuação	Atenção	Pensamento	Consciência	Valor de RASS
D1	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D2	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D3	() SIM () NÃO	() SIM ()	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM

		NÃO			() NÃO
D4	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D5	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D6	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D7	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D8	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D9	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D10	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D11	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D12	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D13	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D14	() SIM ()	() SIM	() SIM ()	() SIM ()	()

) NÃO	() NÃO	NÃO	NÃO	SIM () NÃO
D15	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D16	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D17	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D18	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D19	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D20	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D21	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D22	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D23	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
D24	() SIM ()) NÃO	() SIM () () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO

D25	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO
D26	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO
D27	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO
D28	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM (<input type="checkbox"/> NÃO

13. Evolução na UTI e no Hospital

Saída do UTI: Óbito Alta Data: ____/____/____

duração da internação na UTI: ____ dias

Saída do Hospital: Óbito Alta Data: ____/____/____

duração da internação no hospital: ____ dias

ANEXO I – Aprovação do Comitê de Pesquisa

Andamento do projeto - CAAE - 0003.0.379.139-11				
Título do Projeto de Pesquisa				
Delirium associado a sepse				
Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	
Cancelado no CEP	17/03/2011 15:49:58	06/04/2011 09:44:52		
Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	
3 - Protocolo Cancelado no CEP	06/04/2011 09:44:51	Folha de Rosto	211	
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	17/03/2011 15:49:58	Folha de Rosto	0003.0.379	
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	02/03/2011 17:20:00	Folha de Rosto	FR407129	
Voltar				